PRINCIPIOS de FARMACOLOGÍA

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3.ª edición

Golan3e_FM_cast.indd 1 19/03/12 11:27

Golan3e_FM_cast.indd 2 19/03/12 11:27

PRINCIPIOS de FARMACOLOGÍA

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3.ª edición

David E. Golan, M.D., Ph.D.
Editor in Chief

Armen H. Tashjian, Jr., M.D.
Deputy Editor

Ehrin J. Armstrong, M.D., M.Sc.
April W. Armstrong, M.D., M.P.H.
Associate Editors

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

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

Golan3e_FM_cast.indd 3 19/03/12 11:27

Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

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

Traducción
OneDocument, S.L. Traducciones médicas y farmacéuticas

Revisión científica
Dr. Jordi Mallol Mirón
Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud,
Universidad Rovira i Virgili,
Reus (Tarragona)

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

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

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

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
ISBN edición española: 978-84-15419-50-1
Depósito legal: M-7892-2012

Edición española de la obra original en lengua inglesa *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 3rd edition,* de David E. Golan, Armen H. Tashjian, Jr., Ehrin J. Armstrong y April W. Armstrong, publicada por Lippincott Williams & Wilkins
Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins

530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106351
West Camden Street
Baltimore, MD 21201

ISBN edición original: 978-1-60831-270-2

Composición: alimon estudio, s.l.
Impresión: C&C Offset Printing Co. Ltd
Impreso en China



Para
Armen H. Tashjian, Jr. (1932-2009)
Amigo, mentor, compañero
Farmacólogo de farmacólogos
Tu espíritu seguirá viviendo con nosotros
y con este libro
Los editores

Agradecimientos

Los editores están agradecidos por el apoyo prestado por estudiantes y docentes de todo el mundo que les han dado ánimos y sugerencias muy útiles.

Stuart Ferguson continuó su trabajo ejemplar como asistente ejecutivo gestionando todos los aspectos de la coordinación del proyecto, desde la entrega de los manuscritos de los capítulos, a las distintas fases del proceso editorial, la coordinación de la generación de imágenes y revisión, y la entrega del manuscrito final. Estamos extraordinariamente agradecidos por su dedicación inquebrantable a este proyecto.

Rob Duckwall llevó a cabo un trabajo magnífico para crear imágenes a todo color. La estandarización y la coloración de las imágenes del libro realizada por Rob reflejan su creatividad y su experiencia como ilustrador médico destacado. Su trabajo artístico constituye uno de los principales atractivos de este libro.

Liz Allison ofreció su apoyo y orientación constantes para todos los aspectos de este proyecto. Sus consejos oportunos y perspicaces resultaron esenciales para realizar con éxito esta edición.

Quentin Baca y Sylvan Baca trataron electrónicamente las sorprendentes imágenes de la cubierta y la portada interior de este libro. Estamos enormemente agradecidos por su creatividad y experiencia.

Los editores desean dar las gracias efusivamente al personal de publicaciones, de edición y de producción de LWW. Susan Rhyner se encargó de la dirección del desarrollo y ejecución de esta nueva edición. Keith Donnellan fue un gestor de proyecto altamente eficaz; con buen humor, atención al detalle y una gran organización, hizo que pudiese llevarse a cabo sin problema un programa creativo y un texto complicados. Stacey Sebring y Kelley Squazzo gestionaron gracias a su experiencia la producción de este atractivo volumen.

A David Golan le gustaría dar las gracias a los muchos colegas profesores, estudiantes y administrativos cuyo apoyo y comprensión fueron primordiales para la realización satisfactoria de este proyecto. Los miembros del laboratorio Golan y los profesores y personal del Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology de la Harvard Medical School y de la Hematology Division del Brigham and Women's Hospital y del Dana-Farber Cancer Institute fueron muy generosos y brindaron todo su apoyo. Deans Jeffrey Flier y Richard Mills nos apoyaron y animaron especialmente. Laura, Liza y Sarah ofrecieron perspectivas muy valiosas en muchas fases críticas de este proyecto y fueron fuentes constantes de apoyo y cariño.

A Ehrin Armstrong le gustaría dar las gracias a April por dar sentido y alegría a la vida. Está también muy agradecido a los departamentos de cardiología de la University of California, San Francisco y Davis por ofrecerle tiempo de investigación durante su beca para realizar esta edición.

April Armstrong quisiera dar las gracias a Ehrin por ser su mejor amigo y alegrarle los días. April quiere dar las gracias por la orientación y el apoyo inquebrantable al Dr. Fu-Tong Liu, cuya dedicación a la investigación y su ética ejemplar son una fuente de inspiración. También quiere agradecerles a su hermana Amy, a su madre, Susan, y a su abuela Chen Xiao Chun, su cariño y su apoyo.

Las líneas de crédito que identifican la fuente original de las imágenes o tablas tomadas o adaptadas de material protegido con copyright, y reconociendo el uso de material no protegido por copyright, se recogen en una lista al final del libro. Damos las gracias a todas estas fuentes por darnos permiso para usar su material.

Golan3e_FM_cast.indd 7 19/03/12 11:27

Colaboradores

Gail K. Adler, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Physician,
Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Ali Alikhan, M.D.
Resident, Department of Dermatology,
Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota

Seth L. Alper, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School,
Renal Division and Molecular and Vascular Medicine Division,
Department of Medicine,
Beth Israel Deaconess Medical Center,
Boston, Massachusetts

April W. Armstrong, M.D., M.P.H.
Assistant Professor of Dermatology;
Director, Dermatology Clinical Research Unit;
Director, Teledermatology Program,
University of California Davis Health System,
Davis, California

Ehrin J. Armstrong, M.D., M.Sc.
Clinical Fellow in Cardiology,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

Sarah R. Armstrong, M.S., D.A.B.T.
Senior Scientist,
Cambridge Environmental, Inc.,
Cambridge, Massachusetts

Ramy A. Arnaout, M.D., D.Phil.
Instructor in Pathology,
Harvard Medical School;
Associate Director, Clinical Microbiology,
Department of Pathology,
Beth Israel Deaconess Medical Center,
Boston, Massachusetts

Alireza Atri, M.D., Ph.D.
Clinical Instructor in Neurology,
Harvard Medical School;
Assistant in Neurology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts;
Deputy Director,
Geriatric Research, Education and Clinical Center,
Bedford, Massachusetts

Jerry Avorn, M.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Chief, Division of Pharmacoepidemiology,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Quentin J. Baca, Ph.D.
MD Candidate, Harvard-MIT MD-PhD Program,
Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

David A. Barbie, M.D.
Assistant Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Physician,
Department of Medical Oncology,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Massachusetts

Robert L. Barbieri, M.D.
Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology,
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology,
Harvard Medical School;
Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Miles Berger, M.D., Ph.D.
Resident, Department of Anesthesiology,
Duke University Medical Center,
Durham, North Carolina

Mallar Bhattacharya, M.D., M.Sc.
Clinical Instructor of Medicine,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

Lauren K. Buhl, M.B.
PhD Candidate,
Department of Brain and Cognitive Sciences,
Massachusetts Institute of Technology,
Cambridge, Massachusetts;
MD Candidate,
Division of Health Sciences and Technology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Cindy Chambers, M.A.S., M.P.H.
MD Candidate,
University of California, Davis,
Sacramento, California

Michael S. Chang, M.D.
Fellowship Director,
Adult and Pediatric Spine Surgery,
Sonoran Spine Center,
Phoenix, Arizona

Golan3e_FM_cast.indd 9 19/03/12 11:27

Lily Cheng, B.S.
Co-author for Drug Summary Tables;
MD Candidate,
University of California, Davis,
Sacramento, California

William W. Chin, M.D.
Bertarelli Professor in Translational Medical Science;
Executive Dean for Research,
Harvard Medical School;
Professor of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Deborah Yeh Chong, M.D.
Assistant Professor,
Department of Ophthalmology,
University of Texas Southwestern Medical School,
Dallas, Texas

Janet Chou, M.D.
Instructor, Department of Pediatrics,
Harvard Medical School;
Assistant in Medicine,
Department of Immunology,
Children's Hospital Boston,
Boston, Massachusetts

David E. Clapham, M.D., Ph.D.
Aldo R. Castañeda Professor of Cardiovascular Research;
Professor of Neurobiology,
Harvard Medical School;
Chief, Basic Cardiovascular Research,
Department of Cardiology,
Children's Hospital Boston,
Boston, Massachusetts

Donald M. Coen, Ph.D.
Professor of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

David E. Cohen, M.D., Ph.D.
Robert H. Ebert Associate Professor of Medicine and Health Sciences and Technology;
Director, Harvard-Massachusetts Institute of Technology Division of Health Sciences and Technology,
Harvard Medical School;
Director of Hepatology,
Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Michael W. Conner, D.V.M.
Vice President;
Safety Assessment,
Theravance, Inc.,
South San Francisco, California

Susannah B. Cornes, M.D.
Assistant Professor, Department of Neurology,
University of California, San Francisco,
Department of Neurology,
UCSF Medical Center,
San Francisco, California

John P. Dekker, M.D., Ph.D.
Resident, Department of Pathology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

George D. Demetri, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Department of Medical Oncology,
Harvard Medical School;
Director, Ludwig Center at Dana-Farber/Harvard Cancer Center,
Department of Experimental Therapeutics and Medical Oncology,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Massachusetts

Catherine Dorian-Conner, Pharm.D., Ph.D.
Consultant in Toxicology,
Half Moon Bay, California

David M. Dudzinski, M.D., J.D.
Clinical Fellow in Medicine,
Harvard Medical School;
Fellow, Department of Cardiology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Stuart A. Forman, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Anaesthesia,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

David A. Frank, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School:
Associate Professor,
Departments of Medicine and Medical Oncology,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Massachusetts

Joshua M. Galanter, M.D.
Fellow, Department of Medicine,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California,

Rajesh Garg, M.D.
Assistant Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Physician,
Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

David E. Golan, M.D., Ph.D.
Professor of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology;
Professor of Medicine;
Dean for Graduate Education;
Special Advisor for Global Programs,
Harvard Medical School;
Scholar and Founding Member, The Academy at Harvard Medical School;
Physician, Hematology Division, Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute,
Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Mark A. Goldberg, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts;
Senior Vice President,
Clinical Development,
Genzyme Corporation,
Cambridge, Massachusetts

Laura C. Green, Ph.D., D.A.B.T.
Senior Scientist and President,
Cambridge Environmental, Inc.,
Cambridge, Massachusetts

Edmund A. Griffin, Jr
Resident Physician,
Department of Psychiatry,
Columbia University,
New York State Psychiatric Institute,
New York, New York,

Robert S. Griffin, M.D.
Resident, Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

F. Peter Guengerich, Ph.D.
Professor, Department of Biochemistry,
Vanderbilt University School of Medicine,
Nashville, Tennessee,

Brian B. Hoffman, M.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Physician, Department of Medicine,
VA Boston Healthcare System,
Boston, Massachusetts

David C. Hooper, M.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Chief, Infection Control Unit,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

David L. Hutto, D.V.M., Ph.D., D.A.C.V.P.
Senior Director, Drug Safety,
Eisai, Inc.,
Andover, Massachusetts

Louise C. Ivers, M.D., M.P.H., D.T.M.&H.
Assistant Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Physician,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Daniel Kahne, Ph.D.
Professor of Chemistry and Chemical Biology,
Harvard University,
Cambridge, Massachusetts

Ursula B. Kaiser, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Lloyd B. Klickstein, M.D., Ph.D.
Head of Translational Medicine,
New Indication Discovery Unit,
Novartis Institutes for Biomedical Research,
Cambridge, Massachusetts

Alexander E. Kuta, Ph.D.
Vice President, Regulatory Affairs,
AMAG Pharmaceuticals,
Lexington, Massachusetts

Joseph C. Kvedar, M.D.
Associate Professor,
Department of Dermatology,
Harvard Medical School;
Dermatologist,
Department of Dermatology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Robert S. Langer, Sc.D.
David H. Koch Institute Professor,
Departments of Chemical Engineering and Bioengineering,
Massachusetts Institute of Technology,
Cambridge, Massachusetts;
Senior Research Associate,
Children's Hospital Boston,
Boston, Massachusetts,

Stephen C. Lazarus, M.D.
Professor of Medicine,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine;
Director, Training Program in Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

Benjamin Leader, M.D., Ph.D.
Chief Executive Officer,
ReproSource,
Woburn, Massachusetts

Eng H. Lo, Ph.D.
Professor of Neuroscience,
Harvard Medical School;
Director, Neuroprotection Research Laboratory,
Departments of Radiology and Neurology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Daniel H. Lowenstein, M.D.
Professor, Department of Neurology,
University of California, San Francisco;
Director, UCSF Epilepsy Center,
UCSF Medical Center,
San Francisco, California

Tania Lupoli, A.M.
PhD Candidate,
Department of Chemistry and Chemical Biology,
Harvard University,
Cambridge, Massachusetts

Peter R. Martin, M.D.
Professor, Departments of Psychiatry and Pharmacology,
Vanderbilt University;
Director, Division of Addiction Psychiatry and Vanderbilt Addiction Center,
Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, Tennessee

Thomas Michel, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine (Biochemistry),
Harvard Medical School;
Senior Physician in Cardiovascular Medicine,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Keith W. Miller, M.A., D.Phil.
Edward Mallinckrodt Professor of Pharmacology,
Department of Anaesthesia,
Harvard Medical School;
Pharmacologist, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Zachary S. Morris, Ph.D.
MD Candidate, Harvard-MIT MD-PhD Program,
Department of Pathology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Joshua D. Moss, M.D.
Assistant Professor of Medicine,
Heart Rhythm Center,
University of Chicago Medical Center,
Chicago, Illinois

Dalia S. Nagel, M.D.
Clinical Instructor, Department of Ophthalmology,
Mount Sinai School of Medicine;
Attending Physician,
Department of Ophthalmology,
Mount Sinai Hospital,
New York, New York

Robert M. Neer, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School,
Endocrine Unit, Department of Medicine,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Sachin Patel, M.D., Ph.D.
Assistant Professor,
Departments of Psychiatry and Molecular Physiology and Biophysics,
Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, Tennessee

Thomas P. Rocco, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School,
Cardiovascular Division,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts,
Cardiology Section, VA Boston Healthcare System,
West Roxbury, Massachusetts

Bryan L. Roth, M.D., Ph.D.
Michael Hooker Distinguished Professor,
Department of Pharmacology,
University of North Carolina Chapel Hill Medical School,
Chapel Hill, North Carolina

Edward T. Ryan, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Professor of Immunology and Infectious Diseases,
Harvard School of Public Health;
Director, Tropical Medicine,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Marvin Ryou, M.D.
Instructor in Medicine,
Harvard Medical School;
Advanced Endoscopy/ Gastrointestinal Interventional Fellow,
Division of Gastroenterology,
Brigham and Women's Hospital,
Gastrointestinal Unit,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Joshua M. Schulman, M.D.
Resident, Department of Dermatology,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

Daniel M. Scott, Ph.D.
Director of Chemistry;
Pharmaceutical CMC Management,
Biogen Idec, Inc.,
Cambridge, Massachusetts

Charles N. Serhan, Ph.D.
Simon Gelman Professor of Anaesthesia (Biochemistry and Molecular Pharmacology),
Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine,
Harvard Medical School;
Director, Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Helen Marie Shields, M.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Physician, Department of Medicine,
Beth Israel Deaconess Medical Center,
Boston, Massachusetts

Steven E. Shoelson, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine,
Harvard Medical School;
Associate Director of Research, Section Head, Cellular and Molecular Physiology,
Joslin Diabetes Center,
Boston, Massachusetts

Aimee Der-Huey Shu, M.D.
Assistant Professor, Departments of Medicine and Obstetrics and Gynecology,
Division of Endocrinology,
Columbia University Medical Center,
New York, New York

David G. Standaert, M.D., Ph.D.
Professor, Department of Neurology,
University of Alabama at Birmingham;
Director, Division of Movement Disorders,
University Hospital,
Birmingham, Alabama

Gary R. Strichartz, Ph.D.
Professor of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology,
Harvard Medical School;
Vice-Chairman for Research, Department of Anesthesiology,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Robert M. Swift, M.D., Ph.D.
Professor of Psychiatry and Human Behavior,
Center for Alcohol and Addiction Studies,
Brown University;
Associate Chief of Staff for Research,
Providence Veterans Administration Medical Center,
Providence, Rhode Island

Cullen Taniguchi, M.D., Ph.D.
Resident, Department of Radiation Oncology,
Stanford University,
Stanford, California

Armen H. Tashjian, Jr., M.D.[†]
Professor of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, *emeritus,*
Harvard Medical School;
Professor of Toxicology, *emeritus,*
Harvard School of Public Health,
Department of Genetics and Complex Diseases,
Harvard School of Public Health,
Boston, Massachusetts,

Charles Russell Taylor, M.D.
Associate Professor of Dermatology,
Harvard Medical School;
Director of Phototherapy and Staff Dermatologist,
Department of Dermatology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

John L. Vahle, D.V.M., Ph.D., D.A.C.V.P.
Research Fellow, Department of Toxicology and Pathology,
Lilly Research Laboratories,
Indianapolis, Indiana

Anand Vaidya, M.D.
Research Fellow in Medicine (Endocrinology),
Harvard Medical School,
Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Andrew J. Wagner, M.D., Ph.D.
Instructor, Department of Medicine,
Harvard Medical School;
Medical Oncologist,
Center for Sarcoma and Bone Oncology,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Massachusetts

Suzanne Walker, Ph.D.
Professor of Microbiology and Molecular Genetics,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Ryan R. Walsh, M.D., Ph.D.
Instructor, Department of Neurology,
University of Alabama at Birmingham,
University of Alabama at Birmingham Hospital,
Birmingham, Alabama

Liewei Wang, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics,
Mayo Clinic College of Medicine,
Rochester, Minnesota

Richard M. Weinshilboum, M.D.
Professor, Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics,
Mayo Clinic College of Medicine,
Rochester, Minnesota

Freddie M. Williams, M.D.
Senior Cardiologist,
Wellmont CVA Heart Institute,
Kingsport, Tennessee

Clifford J. Woolf, M.D., B.Ch., Ph.D.
Professor of Neurology and Neurobiology,
Harvard Medical School;
Director, F.M. Kirby Neurobiology Center,
Children's Hospital Boston,
Boston, Massachusetts

Jacob Wouden, M.D.
Radiologist, Washington Hospital Medical Staff,
Washington Hospital Healthcare Group,
Fremont, California,

Robert W. Yeh, M.D., M.Sc.
Instructor in Medicine,
Harvard Medical School;
Interventional Cardiologist,
Department of Medicine,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Prólogo

«En una noche como ésta,
Medea cogió las hierbas mágicas
que rejuvenecieron al viejo Esón.»

William Shakespeare
El Mercader de Venecia (Acto V; escena 1)

La necesidad humana de medicinas para aliviar el sufrimiento, curar las enfermedades e incluso retrasar el envejecimiento es a la vez atemporal y personal. De hecho, el objetivo crítico de la medicina personalizada es precisamente atender esta necesidad de cada persona. La identificación del fármaco adecuado, para el paciente adecuado, en la dosis y el tiempo adecuados promete revolucionar el tratamiento de las enfermedades al mismo tiempo que se mejora la seguridad de los fármacos. La farmacología –disciplina científica que tiene como objetivo describir las acciones de los fármacos sobre los sistemas vivos– ha comenzado a proporcionarnos las respuestas para estas preguntas tan antiguas.

Mi propia carrera como investigador médico y profesor de la Harvard Medical School y como director de un grupo de investigación de fármacos en una compañía farmacéutica se ha centrado en el papel fundamental que desempeña la farmacología en todos los ámbitos de la medicina. El estudio de esta disciplina es fundamental para entender no sólo los mecanismos de acción de los fármacos en el tratamiento de las enfermedades, sino también las propiedades importantes de los fármacos que podrían variar de persona a persona. Estas propiedades incluyen variaciones en la absorción de éstos, distribución en los tejidos, metabolismo y excreción, así como interacciones sinérgicas, antagónicas y de cualquier otro tipo que pueden producirse cuando los fármacos se administran de forma combinada (como sucede cada vez con mayor frecuencia).

Esta 3.ª edición de *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico* actualiza significativamente las ediciones anteriores, que ya habían tenido un éxito justificable. Nacido de las necesidades de los estudiantes de medicina y de otros profesionales sanitarios, y creado gracias a la inspiración y el esfuerzo cooperativo de los estudiantes y el profesorado de la Harvard Medical School, este libro de texto sirve bien a su propósito. Los capítulos están organizados y redactados de forma clara e incluyen abundantes e importantes actualizaciones y revisiones. Es necesario observar que se han incorporado nuevas secciones en la 3.ª edición sobre farmacogenómica y tratamiento con proteínas. En conjunto, el libro de texto contiene una exposición integrada y clara de los principios de la farmacología. El énfasis en los mecanismos farmacológicos, fisiológicos y fisiopatológicos hace de este texto una referencia indispensable para estudiantes, investigadores docentes y profesionales sanitarios. Los capítulos añaden una argumentación práctica al material didáctico incorporando estudios de casos clínicos que son relevantes para el sistema fisiológico y fisiopatológico que se trata, y las ilustraciones y tablas son claras y se muestran en diferentes colores.

He de hacer mención, con gran pesar, al reciente fallecimiento del Dr. Armen H. Tashjian, Jr., uno de los autores y editores originales de *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico.* El legado de Armen en cuanto al cuidado, entusiasmo y pensamiento crítico, que ponía al servicio de las necesidades de alumnos y profesores, queda plasmado en estos volúmenes. Se le echará de menos.

Esta contribución del Dr. Golan y sus colegas proporcionará indudablemente a las futuras generaciones de profesores y estudiantes una base sólida para la práctica terapéutica de la medicina y otros ámbitos relacionados. En este sentido, *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico* contribuirá a la atención de innumerables pacientes, tanto ahora como en el futuro.

William W. Chin, M.D.
Bertarelli Professor in Translational Medical Science;
Executive Dean for Research,
Harvard Medical School;
Professor of Medicine,
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

Golan3e_FM_cast.indd 15 19/03/12 11:27

Golan3e_FM_cast.indd 16 19/03/12 11:27

Prefacio

Los editores desean expresar su agradecimiento a las numerosas y útiles sugerencias de los lectores de la 1.ª y 2.ª ediciones de *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico.* La 3.ª edición presenta muchos cambios que reflejan la rápida evolución de la farmacología y del desarrollo de fármacos. Creemos que estas actualizaciones seguirán contribuyendo al aprendizaje y enseñanza de la farmacología tanto a nivel nacional como internacional.

- Creación de *imágenes a todo color* a lo largo del libro: unas 450 en total. Todas se han actualizado y editado en color y, además, se han añadido unas 50 imágenes nuevas, o sustancialmente modificadas, para destacar los avances en nuestro conocimiento de los mecanismos fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos. Igual que en las dos primeras ediciones, nuestra colaboración con un único ilustrador aporta un aspecto uniforme a todas las imágenes que facilita su comprensión, además de ayudar al lector a establecer relaciones entre las amplias áreas de la farmacología.
- La adición de nuevos *elementos pedagógicos* para mejorar el aprendizaje, entre los que se incluyen iconos situados dentro del texto para señalar las respuestas a las preguntas planteadas en el caso introductorio en cada uno de los capítulos.
- Reorganización de los capítulos de la sección *Principios fundamentales de farmacología.* En la primera sección del libro, junto con las interacciones fármaco-receptor, la farmacodinámica, la farmacocinética, el metabolismo de los fármacos y la toxicidad de los fármacos, se añade ahora la farmacogenómica para completar un marco conceptual de los principios fundamentales de la farmacología que sirva como fundamento para el material de los capítulos posteriores.
- Una actualización completa de las *37 tablas resumen de los fármacos.* Estas tablas, que han sido especialmente populares entre los lectores, agrupan los fármacos y los tipos de fármacos según el mecanismo de acción y enumeran las aplicaciones clínicas, los efectos adversos graves y habituales, las contraindicaciones y las consideraciones terapéuticas para cada uno de los fármacos que se tratan en cada capítulo.
- *Actualización* exhaustiva de todos los capítulos, entre los que se incluyen los nuevos fármacos autorizados durante el 2010. Nos hemos concentrado especialmente en los mecanismos descubiertos y revisados recientemente que profundizan en nuestro conocimiento de la fisiología, fisiopatología y farmacología del sistema correspondiente. Las secciones de todo el libro contienen cantidades significativas de material nuevo y actualizado, en especial los capítulos sobre toxicidad de los fármacos, farmacogenómica, farmacología adrenérgica, farmacología de la analgesia, farmacología de la adicción, farmacología del páncreas endocrino, farmacología del metabolismo mineral óseo, farmacología de la síntesis de la pared celular bacteriana y micobacteriana, farmacología de los eicosanoides, farmacología de la inmunosupresión, fundamentos del desarrollo y regulación de los fármacos y terapéutica con proteínas.

Igual que en la 2.ª edición, hemos incorporado a un grupo de nuevos autores expertos que han añadido una gran fuerza y profundidad al ya existente, y el equipo editorial ha revisado cada capítulo en detalle para conseguir uniformidad en el estilo, presentación y fluidez en todo el texto.

Recordamos con gran tristeza el fallecimiento del Dr. Armen H. Tashjian, Jr., el autor y editor más antiguo de la 1.ª y 2.ª ediciones de este texto. La carrera de Armen fue larga y destacada, con éxitos en investigación y docencia, así como un enorme reconocimiento en el espectro de la farmacología, toxicología, endocrinología y biología celular. Su laboratorio hizo grandes contribuciones a nuestro conocimiento fundamental de la regulación hormonal hipofisaria y la homeostasis del calcio. Su orientación y tutoría a dos generaciones de investigadores y médicos no es menos relevante que lo anterior. Armen aportó a nuestra empresa común el amor por la ciencia y la medicina, una base enciclopédica de conocimiento, un apetito voraz por la literatura, un entusiasmo contagioso por el descubrimiento de nuevos fármacos, un gran aprecio por el rigor analítico, una ética profesional prodigiosa y un calor y entusiasmo genuinos por la gente. Su alma vive en los corazones y recuerdos de su familia, amigos, estudiantes y colegas, así como en ésta y futuras ediciones del libro.

David E. Golan, M.D., Ph.D.
Ehrin J. Armstrong, M.D., M.Sc.
April W. Armstrong, M.D., M.P.H.

Golan3e_FM_cast.indd 17 19/03/12 11:27

Prefacio
a la primera edición

Este libro representa un nuevo enfoque de la enseñanza del primer o segundo año del curso de farmacología para estudiantes de medicina. La obra, titulada *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico,* se aleja de los libros clásicos de farmacología en diversos aspectos. *Principios de farmacología* proporciona explicaciones acerca de la acción de los fármacos en el marco de la fisiología, la bioquímica y la fisiopatología humanas. Cada sección del libro presenta la farmacología de un sistema bioquímico o fisiológico concreto, como el sistema cardiovascular o la cascada de la inflamación. Los capítulos de todas las secciones presentan la farmacología de un aspecto particular de ese sistema, como el tono vascular o los eicosanoides. Cada uno de los capítulos tiene un caso clínico, que ilustra la relevancia del sistema que se está tratando; a continuación, aborda la bioquímica, la fisiología y la fisiopatología del sistema y, finalmente, presenta los fármacos y los tipos de fármacos que activan o inhiben el sistema interactuando con dianas moleculares o celulares específicas. De esta forma, las acciones terapéuticas y adversas de los fármacos se entienden en el marco del mecanismo de acción del fármaco.

La fisiología, bioquímica y fisiopatología se ilustran mediante figuras claras y concisas, y la farmacología se representa mostrando las dianas del sistema sobre el que actúan los distintos fármacos y clases de fármacos. En los puntos correspondientes de la exposición del sistema, se hace referencia al material del caso clínico. En los capítulos sobre los métodos modernos de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, así como en el de farmacogenómica, se introducen las directrices contemporáneas de farmacología molecular y humana.

Este enfoque presenta distintas ventajas. Confiamos que los estudiantes no sólo utilizarán el libro para aprender farmacología, sino también para repasar los aspectos esenciales de fisiología, bioquímica y fisiopatología. Aprenderán farmacología en un marco conceptual que promueve el aprendizaje basado en los mecanismos de acción en lugar de la memorización, lo que permite una pronta incorporación de nuevos fármacos y clases de fármacos a la base de conocimientos del alumno. Finalmente, los estudiantes aprenderán farmacología en un formato que integra las acciones de los fármacos desde la escala de una diana molecular concreta a la escala del paciente humano.

La redacción y la edición del presente libro de texto se han valido de una estrecha colaboración de los estudiantes y docentes de la Harvard Medical School (HMS) en todos los aspectos de la producción del libro, desde la coautoría de estudiantes y docentes de capítulos concretos a la edición colaborativa entre estudiantes y docentes del manuscrito final. En total, 43 estudiantes y 39 profesores de la HMS han cooperado en la redacción de los 52 capítulos del libro. Este programa de desarrollo ha combinado el entusiasmo y la perspectiva de los estudiantes que colaboraron como autores y la experiencia y conocimientos de los profesores para dar lugar a una presentación global y coherente de la farmacología moderna y basada en los mecanismos de acción.

David E. Golan, M.D., Ph.D.
Armen H. Tashjian, Jr., M.D.
Ehrin J. Armstrong, M.D., M.Sc.
Joshua M. Galanter, M.D.
April W. Armstrong, M.D., M.P.H.
Ramy A. Arnaout, M.D., D.Phil.
Harris S. Rose, M.D.

EDITORES FUNDADORES

Golan3e_FM_cast.indd 19 19/03/12 11:27

Índice de capítulos

Agradecimientos ..... *vii*

Colaboradores ..... *ix*

Prólogo ..... *xv*

Prefacio ..... *xvii*

Prefacio a la primera edición ..... *xix*

Sección I
Principios fundamentales de farmacología **1**

1 Interacciones fármaco-receptor 2
Zachary S. Morris y David E. Golan

2 Farmacodinámica 17
Quentin J. Baca y David E. Golan

3 Farmacocinética 27
Quentin J. Baca y David E. Golan

4 Metabolismo de los fármacos 43
Cullen Taniguchi y F. Peter Guengerich

5 Toxicidad de los fármacos 56
Michael W. Conner, Catherine Dorian-Conner, Laura C. Green, Sarah R. Armstrong, Cullen Taniguchi, Armen H. Tashjian, Jr., y David E. Golan

6 Farmacogenómica 71
Liewei Wang y Richard M. Weinshilboum

Sección II
Principios de neurofarmacología **80**

Sección IIA
Principios fundamentales de neurofarmacología **81**

7 Principios de excitabilidad celular y transmisión electroquímica 82
Lauren K. Buhl, John Dekker y Gary R. Strichartz

8 Principios de fisiología y farmacología del sistema nervioso 93
Joshua M. Galanter, Susannah B. Cornes y Daniel H. Lowenstein

Sección IIB
Principios de farmacología del sistema nervioso autónomo y periférico **109**

9 Farmacología del sistema colinérgico 110
Alireza Atri, Michael S. Chang y Gary R. Strichartz

10 Farmacología del sistema adrenérgico 132
Brian B. Hoffman y Freddie M. Williams

11 Farmacología de los anestésicos locales 147
Joshua M. Schulman y Gary R. Strichartz

Sección IIC
Principios de farmacología del sistema nervioso central **163**

12 Farmacología de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica 164
Stuart A. Forman, Janet Chou, Gary R. Strichartz y Eng H. Lo

13 Farmacología de la neurotransmisión dopaminérgica 186
David G. Standaert y Ryan R. Walsh

14 Farmacología de la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica central 207
Miles Berger y Bryan Roth

15 Farmacología de la neurotransmisión eléctrica anómala en el sistema nervioso central 225
Susannah B. Cornes, Edmund A. Griffin, Jr., y Daniel H. Lowenstein

16 Farmacología de los anestésicos generales 240
Jacob Wouden y Keith W. Miller

17 Farmacología de la analgesia 264
Robert S. Griffin y Clifford J. Woolf

18 Farmacología de las drogas 284
Peter R. Martin, Sachin Patel y Robert M. Swift

Sección III
Principios de farmacología cardiovascular **310**

19 Farmacología del metabolismo del colesterol y las lipoproteínas 311
David E. Cohen y Ehrin J. Armstrong

20 Farmacología de la regulación de la volemia 332
Mallar Bhattacharya y Seth L. Alper

21 Farmacología del tono vascular 353
Deborah Yeh Chong y Thomas Michel

22 Farmacología de la hemostasia y la trombosis 372
April W. Armstrong y David E. Golan

23 Farmacología del ritmo cardíaco 400
Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong y David E. Clapham

Golan3e_FM_cast.indd 21 19/03/12 11:27

24 Farmacología de la contractilidad cardíaca 421
Ehrin J. Armstrong y Thomas P. Rocco

25 Farmacología integradora cardiovascular: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca 436
Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong y Thomas P. Rocco

Sección IV
Principios de farmacología endocrina **464**

26 Farmacología del hipotálamo y la hipófisis 465
Anand Vaidya y Ursula B. Kaiser

27 Farmacología de la glándula tiroidea 480
Ehrin J. Armstrong, Armen H. Tashjian, Jr., y William W. Chin

28 Farmacología de la corteza suprarrenal 489
Rajesh Garg y Gail K. Adler

29 Farmacología de la reproducción 505
Ehrin J. Armstrong y Robert L. Barbieri

30 Farmacología del páncreas endocrino y de la homeostasis de la glucosa 524
Aimee D. Shu y Steven E. Shoelson

31 Farmacología de la homeostasis mineral ósea..... 541
Robert M. Neer, Ehrin J. Armstrong y Armen H. Tashjian, Jr.

Sección V
Principios de quimioterapia **562**

32 Principios de farmacología antimicrobiana y antineoplásica 563
Quentin J. Baca, Donald M. Coen y David E. Golan

33 Farmacología de las infecciones bacterianas: replicación, transcripción y traducción del ADN 581
Marvin Ryou y Donald M. Coen

34 Farmacología de las infecciones por bacterias y micobacterias: síntesis de la pared celular 599
Tania Lupoli, David C. Hooper, Ramy A. Arnaout, Daniel Kahne y Suzanne Walker

35 Farmacología de las micosis 618
Ali Alikhan, Charles R. Taylor y April W. Armstrong

36 Farmacología de las parasitosis 629
Louise C. Ivers y Edward T. Ryan

37 Farmacología de las infecciones víricas 649
Robert W. Yeh y Donald M. Coen

38 Farmacología del cáncer: síntesis, estabilidad y mantenimiento del genoma 674
David A. Barbie y David A. Frank

39 Farmacología del cáncer: transducción de señales 699
David A. Barbie y David A. Frank

40 Principios de quimioterapia combinada 716
Quentin J. Baca, Donald M. Coen y David E. Golan

Sección VI
Principios de la inflamación y farmacología inmunitaria **728**

41 Principios de la inflamación y el sistema inmunitario 729
Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

42 Farmacología de los eicosanoides 740
David M. Dudzinski y Charles N. Serhan

43 Farmacología de la histamina 765
Cindy Chambers, Joseph C. Kvedar y April W. Armstrong

44 Farmacología de la hematopoyesis y la inmunomodulación 776
Andrew J. Wagner, A. Ramy Arnaout y George D. Demetri

45 Farmacología de la inmunodepresión 790
April W. Armstrong, Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

46 Farmacología integrada de la inflamación: úlcera gastroduodenal 807
Dalia S. Nagel y Helen M. Shields

47 Farmacología integrada de la inflamación: asma 820
Joshua M. Galanter y Stephen Lazarus

48 Farmacología integrada de la inflamación: gota..... 837
Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

Sección VII
Desarrollo de fármacos y registro de medicamentos **846**

49 Descubrimiento de fármacos y desarrollo preclínico..... 847
John L. Vahle, David L. Hutto, Daniel M. Scott y Armen H. Tashjian, Jr.

50 Evaluación clínica de los medicamentos y autorización 860
Mark A. Goldberg, Alexander E. Kuta y John L. Vahle

51 Detección sistemática de reacciones adversas a los medicamentos 873
Jerry Avorn

Sección VIII
Toxicología ambiental **882**

52 Toxicología ambiental 883
Laura C. Green, Sarah R. Armstrong, Joshua M. Galanter y Armen H. Tashjian, Jr.

Sección IX
Fronteras en farmacología **897**

53 Proteínas terapéuticas 898
Quentin J. Baca, Benjamin Leader y David E. Golan

54 Modalidades de aporte y liberación de fármacos..... 917
Joshua D. Moss y Robert S. Langer

Créditos de figuras, tablas y cuadros..... 924

Índice alfabético de materias 928

Principios fundamentales de farmacología

Golan3e_CH01_cast.indd 1 18/03/12 19:45

1

Interacciones fármaco-receptor

Zachary S. Morris y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 2-3
ESTRUCTURA Y PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS Y LOS RECEPTORES 2
Consecuencias de la unión del fármaco al receptor 4
Participación de las membranas en las interacciones fármaco-receptor 6
DETERMINANTES MOLECULARES Y CELULARES DE LA SELECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS 6
PRINCIPALES TIPOS DE RECEPTORES DE FÁRMACOS 6
Canales iónicos transmembrana 7
Receptores transmembrana acoplados a proteínas G 9
Receptores transmembrana con dominios citosólicos enzimáticos 10
Receptores con actividad tirosina cinasa 11
Receptores con actividad tirosina fosfatasa 12
Receptores asociados a tirosina cinasas 12
Receptores con actividad serina/treonina cinasa 12
Receptores con actividad guanilato ciclasa 12
Receptores intracelulares 12
Enzimas extracelulares 13
Receptores de adhesión de la superficie celular 13
PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES RESULTANTES DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR 13
REGULACIÓN CELULAR DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR 14
FÁRMACOS QUE NO SE AJUSTAN AL MODELO FÁRMACO-RECEPTOR 15
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 16
Lecturas recomendadas 16

INTRODUCCIÓN

¿Por qué razón un fármaco afecta a la actividad cardíaca mientras que otro altera el transporte de determinados iones en el riñón? ¿Por qué el **ciprofloxacino** mata bacterias eficazmente pero no perjudica a ningún paciente sino en raras ocasiones? Estas preguntas pueden responderse examinando primero la interacción entre un fármaco y su diana molecular específica, y considerando después la función que desempeña su acción en un contexto fisiológico más amplio. Este capítulo trata los detalles moleculares de las interacciones fármaco-receptor, poniendo énfasis en los diversos tipos de receptores y sus mecanismos moleculares. Las explicaciones aquí contenidas servirán de base conceptual para comprender la acción de muchos de los fármacos y clases de fármacos mencionados en este libro. También servirán como trasfondo del capítulo 2, en el que se exponen las relaciones cuantitativas entre las interacciones fármaco-receptor y el efecto farmacológico.

Si bien, en teoría, los fármacos pueden unirse a casi cualquier diana tridimensional, la mayoría de ellos consiguen los efectos deseados (terapéuticos) interactuando de forma selectiva con moléculas diana involucradas en aspectos importantes del funcionamiento fisiológico o fisiopatológico. En numerosos casos, la selectividad de la unión de los fármacos a sus receptores determina también los efectos no deseados (adversos) de un fármaco. En general, los **fármacos** son moléculas que interactúan con componentes moleculares específicos de un organismo y causan cambios bioquímicos y fisiológicos en su interior. Los **receptores** de fármacos son macromoléculas que, al unirse a un fármaco, median estos cambios bioquímicos y fisiológicos.

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS Y LOS RECEPTORES

¿Por qué actúa el imatinib específicamente sobre el receptor tirosina cinasa BCR-Abl y no sobre otras moléculas? Para responder a esta pregunta y saber por qué un fármaco cualquiera se une a un receptor concreto hay que observar la estructura y las propiedades químicas de las dos moléculas. En esta sección se explican los factores determinantes básicos de la estructura de los receptores y las propiedades químicas de la unión fármaco-receptor. Se tratarán fundamentalmente las interacciones entre fármacos de baja masa molecular de tipo orgánico y receptores de estructura principalmente macromolecular (sobre todo proteínas); no obstante, muchos de estos principios también son aplicables a las interacciones de los fármacos usados en los tratamientos basados en proteínas con sus correspondientes dianas moleculares (v. cap. 53).

Dado que muchos receptores humanos y microbianos son proteínas, convendrá repasar los cuatro niveles principales de estructura de las proteínas (fig. 1-1). En el nivel más básico, las proteínas están constituidas por cadenas largas de aminoácidos, cuyas secuencias están determinadas por las secuencias de ADN que codifican dichas proteínas. La secuencia de aminoácidos de una proteína se denomina **estructura primaria.** Una vez sintetizada una cadena larga de aminoácidos en un ribosoma, muchos de los aminoácidos empiezan a interactuar con aminoácidos próximos de la misma cadena polipeptídica. Estas interacciones, que suelen estar mediadas por enlaces de hidrógeno, dan lugar a la **estructura secundaria** de una proteína mediante la formación de

Golan3e_CH01_cast.indd 2 18/03/12 19:45

CASO

Dispuesto a disfrutar de su recién estrenada jubilación, el señor B. se propuso jugar al tenis tan a menudo como pudiera durante el año pasado. No obstante, en los últimos 3 meses ha venido sintiendo una fatiga cada vez mayor. Es más, ahora es incapaz de acabarse la comida, a pesar de que siempre ha tenido un apetito voraz. Preocupado y preguntándose qué significarán estos síntomas, el señor B. concierta una cita con su médico. En la exploración física, el médico percibe que el señor B. tiene el bazo agrandado, y que llega aproximadamente 10 cm por debajo del margen costal izquierdo; el resto de la exploración física está dentro de los límites normales. En los análisis de sangre se observa un aumento del recuento total de leucocitos (70 000 células/mm^3): hay un aumento absoluto de los neutrófilos, los cayados, los metamielocitos y los mielocitos, pero no de los blastocitos (células precursoras no diferenciadas). En los análisis citogenéticos de las células en metafase se encontró que el 90 % de las células mieloides del señor B. poseen el cromosoma Filadelfia (es decir, una translocación entre los cromosomas 9 y 22), lo cual confirma el diagnóstico de leucemia mieloide crónica. El médico da comienzo al tratamiento con imatinib, un inhibidor muy selectivo de la proteína de fusión tirosina cinasa BCR-Abl codificada por el cromosoma Filadelfia. Al mes siguiente, las células que contienen el cromosoma Filadelfia desaparecen por completo de la sangre del señor B., y empieza a sentirse lo bastante bien como para competir en un torneo de tenis para mayores. El señor B. sigue tomando imatinib cada día, tiene un hemograma totalmente normal y ya no siente fatiga. No sabe con certeza lo que le deparará el futuro, pero le alegra tener la oportunidad de disfrutar de una jubilación sana.

Preguntas

1. ¿Cómo interrumpe el imatinib la actividad de la proteína de fusión tirosina cinasa BCR-Abl?
2. En contraposición con el imatinib, la mayoría de los tratamientos antiguos para la leucemia mieloide crónica (como el interferón α) tenían unos efectos adversos importantes similares a una gripe. ¿Por qué estos tratamientos causaban efectos adversos en la mayoría de los pacientes, mientras que (como en este caso) el imatinib causa efectos adversos en muy pocos pacientes?
3. ¿Por qué el imatinib es un tratamiento selectivo de la leucemia mieloide crónica? ¿Está esta selectividad relacionada con la ausencia de efectos adversos que conlleva el tratamiento con imatinib?
4. ¿Cómo afecta la proteína BCR-Abl a las vías de señalización intracelular?

estructuras bien definidas, como la hélice α, la hoja plegada β y el barril β. A consecuencia del alto grado de organización de estas estructuras, éstas suelen compactarse unas con otras, lo cual determina aún más la forma global de la proteína. La **estructura terciaria** se da por la interacción entre aminoácidos más distantes unos de otros en una cadena de aminoácidos sencilla. Estas interacciones pueden ser, entre otras, enlaces de hidrógeno y enlaces iónicos, así como enlaces covalentes de átomos de azufre que forman puentes disulfuro intramoleculares. Por último, los polipéptidos pueden oligomerizarse y formar estructuras más complejas. La estructura que se origina con la interacción de polipéptidos separados se denomina **estructura cuaternaria.**

Los distintos segmentos de la estructura de una proteína tienen, por lo general, distintas afinidades por el agua, lo cual tiene un efecto complementario sobre la forma de la proteína. Como los medios intracelulares y extracelulares se componen principalmente de agua, los segmentos de proteínas **hidrófobos** suelen verse atraídos hacia la parte interna de la proteína o bien quedar protegidos del agua mediante su inserción en membranas de bicapa lipídica. A la inversa, los segmentos de proteínas **hidrófilos** suelen encontrarse en la superficie externa de una proteína. Una vez completados todos estos giros y plegamientos, cada proteína adquiere una forma única que determina su función, su ubicación en el organismo, su relación con las membranas celulares y sus interacciones de unión con fármacos y otras macromoléculas.

El lugar del receptor al que se une el fármaco se denomina **sitio de unión.** Cada sitio de unión de un fármaco tiene unas características químicas únicas que están determinadas por las propiedades específicas de los aminoácidos que conforman el sitio. La estructura tridimensional, la forma y la reactividad del sitio y la estructura inherente, la forma y la reactividad del fármaco determinan la orientación de la molécula con respecto al receptor, y determinan la fuerza con la que ambas moléculas se unen entre sí. La unión entre fármaco y receptor es el resultado de múltiples interacciones químicas entre las dos moléculas, algunas de las cuales son muy débiles (como las fuerzas de van der Waals), mientras que otras son extremadamente fuertes (como los enlaces covalentes). La suma total de estas interacciones establece la especificidad de la interacción global fármaco-receptor. La **afinidad** del fármaco por el sitio de unión del receptor expresa la probabilidad de que se produzca la unión de ambos. Este concepto se describe con más detalle en el capítulo 2. Las características químicas del medio local en el que se producen estas interacciones (como son la hidrofobia, la hidrofilia y la pK_a de los aminoácidos cercanos al sitio de unión) pueden afectar también a la afinidad de la interacción fármaco-receptor. Las fuerzas primarias que contribuyen a la afinidad fármaco-receptor se describen a continuación y en la tabla 1-1.

Las **fuerzas de van der Waals,** que se deben a la polaridad inducida en una molécula por las variaciones en su densidad de electrones en respuesta a la gran proximidad de otra molécula, constituyen una fuerza de atracción débil para los fármacos y sus receptores. Esta polaridad inducida se encuentra en todas las interacciones moleculares. Los **enlaces de hidrógeno** tienen una fuerza notable y suelen ser importantes en la asociación fármaco-receptor. Este tipo de enlace está mediado por la interacción entre átomos con polarización positiva (como el hidrógeno con enlaces covalentes con átomos más electronegativos como son el nitrógeno o el oxígeno) y átomos con polarización negativa (como el oxígeno, el nitrógeno o el azufre con enlaces covalentes con átomos más electronegativos como son el carbono o el hidrógeno). Las **interacciones iónicas,** que se producen entre átomos con cargas opuestas, son más fuertes que los enlaces de hidrógeno, pero menos que los enlaces covalentes. Los **enlaces covalentes** se originan cuando se comparten un par de electrones entre dos átomos de moléculas diferentes. Las interacciones

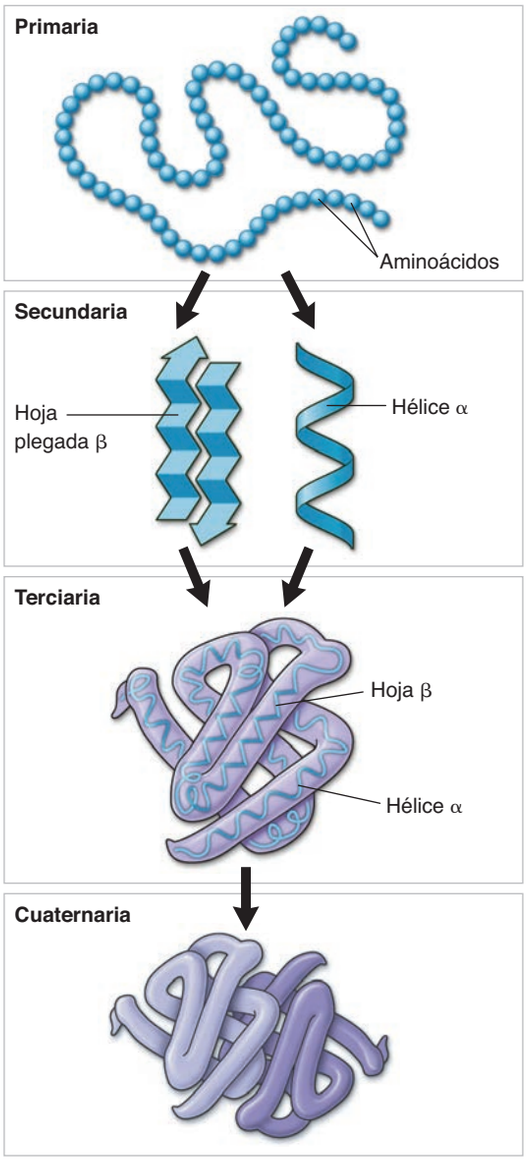


FIGURA 1-1. Niveles de estructura de las proteínas. La estructura de las proteínas puede dividirse en cuatro niveles de complejidad, denominados estructura *primaria, secundaria, terciaria* y *cuaternaria.* La estructura primaria está determinada por la secuencia de aminoácidos que componen la cadena polipeptídica. La estructura secundaria está determinada por la interacción entre átomos de hidrógeno con carga positiva y átomos de oxígeno de carga negativa sobre carbonos de la misma cadena polipeptídica. Estas interacciones dan lugar a una serie de patrones secundarios característicos de la configuración proteínica, incluidas la hélice α y la hoja plegada β. La estructura terciaria está determinada por las interacciones de los aminoácidos situados a una distancia relativamente grande en la cadena de la proteína. Estas interacciones, entre las que se cuentan enlaces iónicos y de disulfuro covalentes (entre otros), dan a las proteínas su estructura tridimensional característica. La estructura cuaternaria está determinada por las interacciones de unión entre dos o más subunidades independientes de proteínas.

covalentes son tan fuertes que, en la mayoría de los casos, son básicamente irreversibles. En la tabla 1-1 se indican el mecanismo de interacción y la fuerza relativa de cada uno de estos tipos de enlaces. Como se ha señalado anteriormente, el medio en el que interactúan los fármacos y los receptores también afecta a la probabilidad para los enlaces. El **efecto hidrófobo** se refiere al mecanismo por el que las propiedades únicas del agua, que actúa como disolvente y es ubicua, favorecen la interacción de una molécula hidrófoba con un sitio de unión hidrófobo.

En raras ocasiones la unión fármaco-receptor se debe a un solo tipo de interacción; más bien es una combinación de estas interacciones de unión lo que otorga a los fármacos y a los receptores las fuerzas necesarias para formar un complejo fármaco-receptor estable. En general, la mayoría de las interacciones fármaco-receptor están compuestas por varias fuerzas débiles. Por ejemplo, el imatinib genera muchas interacciones de van der Waals, mientras que el hidrógeno forma un enlace con el sitio de unión en el ATP del receptor tirosina cinasa BCR-Abl. La suma total de estas fuerzas relativamente débiles genera una interacción fuerte (gran afinidad) entre este fármaco y su receptor (fig. 1-2). Las interacciones iónicas e hidrófobas ejercen fuerza a una distancia mayor que las interacciones de van der Waals y los enlaces de hidrógeno; por este motivo, las interacciones iniciales suelen ser fundamentales para que se inicie la asociación de un fármaco y un receptor.

Si bien son relativamente poco frecuentes, las interacciones covalentes entre un fármaco y su receptor son un caso especial. La formación de un enlace covalente suele ser básicamente irreversible, y en tales casos, el fármaco y el receptor forman un complejo inactivo. Para recobrar su actividad, la célula tiene que sintetizar una nueva molécula de receptor que sustituya la proteína inactivada, mientras que la molécula del fármaco, que también forma parte del complejo inactivo, no puede inhibir otras moléculas de receptor. Los fármacos que modifican sus receptores diana (que en muchos casos son enzimas) mediante este mecanismo se denominan a veces **sustratos suicidas.**

La estructura molecular de un fármaco establece las propiedades físicas y químicas que contribuyen a que éste se una de forma específica con su receptor. Como factores importantes pueden citarse la hidrofobia, el estado de ionización **(pK_a),** la estructura y las propiedades estereoquímicas de la molécula del fármaco. Al combinarse, todos estos factores determinan la complementariedad del fármaco con el sitio de unión. Las cavidades de unión de los receptores son muy específicas, por lo que pequeños cambios en el fármaco pueden tener un gran efecto sobre la afinidad de la interacción fármaco-receptor. Por ejemplo, las **propiedades estereoquímicas** del fármaco influyen enormemente en la fuerza de la interacción. La **warfarina** se sintetiza y administra en forma de mezcla racémica (mezcla que contiene un 50% de moléculas con orientación dextrógira y otro 50% con orientación levógira); no obstante, el enantiómero S es cuatro veces más potente que el R por una mayor interacción de la forma S con su sitio de unión en la vitamina K-epóxido reductasa. Las propiedades estereoquímicas también pueden tener un papel en las reacciones adversas en los casos en los que un enantiómero de un fármaco causa el efecto terapéutico deseado mientras que el otro enantiómero causa un efecto tóxico no deseado, posiblemente por una interacción con un segundo receptor o porque se metaboliza originando derivados tóxicos. Si bien hay ocasiones en que a las empresas farmacéuticas les resulta difícil sintetizar y purificar enantiómeros separados a gran escala, hay varios fármacos en el mercado que se fabrican en forma de enantiómeros puros cuando uno de los enantiómeros presenta una eficacia mayor, unos efectos adversos menores o ambos a la vez en comparación con el otro.

Consecuencias de la unión del fármaco al receptor

¿Cómo es que la unión de un fármaco con su receptor provoca un cambio bioquímico o fisiológico en el organismo? Cuando se

TABLA 1-1. Fuerza relativa de los enlaces entre receptores y fármacos

TIPO DE ENLACE	MECANISMO	FUERZA DEL ENLACE
van der Waals	Las variaciones en la densidad de electrones en ciertas zonas de una molécula, o en la molécula en su conjunto, dan pie a la generación de cargas positivas o negativas transitorias. Estas áreas interactúan con áreas transitorias de carga opuesta de otra molécula	+
Hidrógeno	Los átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno o al oxígeno adquieren una polarización más positiva, lo cual les permite unirse a átomos con una polarización más negativa como el oxígeno, el nitrógeno o el azufre	++
Iónico	Los átomos con electrones de más (que confieren al átomo una carga negativa global) se ven atraídos por átomos a los que les faltan electrones (lo cual le da al átomo una carga positiva global)	+++
Covalente	Dos átomos unidos comparten electrones	++++

trata de receptores con actividad enzimática, el punto de unión del fármaco suele ser el **sitio activo** en el que se cataliza una transformación enzimática, de modo que los fármacos que evitan la unión del sustrato al sitio o que alteran el sitio con enlaces covalentes inhiben la actividad catalítica de la enzima. En los casos en los que el punto de unión no es el sitio activo de la enzima, los fármacos pueden actuar impidiendo la unión de ligandos endógenos a las cavidades de unión de sus receptores. No obstante, en muchas interacciones fármaco-receptor, la unión de un fármaco con su receptor suele provocar un cambio en la configuración de este último. Si se altera la forma del receptor puede verse afectado su funcionamiento, incluso potenciando la afinidad del fármaco por el receptor. Dicha interacción suele denominarse **adaptación inducida,** ya que la estructura del receptor cambia de forma tal que aumenta la calidad de la unión con el fármaco.

El principio de adaptación inducida apunta a que la unión fármaco-receptor puede tener efectos profundos en la estructura de este último. Mediante la inducción de cambios estructurales en el receptor, muchos fármacos no sólo aumentan la calidad de la interacción y la unión, sino que también alteran la acción del receptor. El cambio en la forma que induce el fármaco es, en ocasiones, idéntico al que origina la unión de un ligando endógeno. Por ejemplo, todos los **análogos de la insulina** administrados por vía exógena estimulan el receptor de insulina en la misma medida, a pesar de que sus secuencias de aminoácidos presentan leves diferencias. En otros casos, la unión del fármaco altera la forma del receptor de un modo que hace que sea más o menos funcional de lo normal. Por ejemplo, la unión del imatinib a la tirosina cinasa BCR-Abl hace que la proteína adopte una estructura inactiva enzimáticamente, con lo que inhibe la actividad cinasa del receptor.

Otra forma de describir el principio de adaptación inducida sería considerar que existen muchos receptores en varios estados estructurales (como pueden ser inactivo [o cerrado], activo

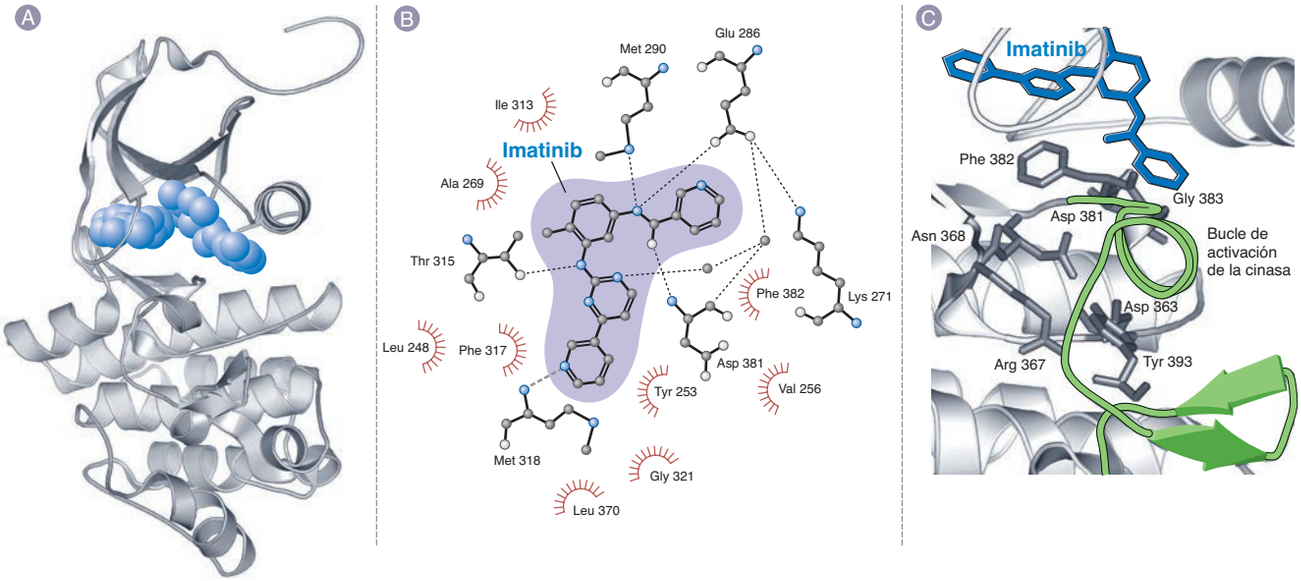


FIGURA 1-2. Base estructural de la inhibición específica de enzimas: la interacción del imatinib con la cinasa BCR-Abl. A) La porción cinasa de la tirosina cinasa BCR-Abl tiene en esta ilustración forma de cinta *(en gris).* En la ilustración aparece un análogo del imatinib, un inhibidor específico de la tirosina cinasa BCR-Abl, en forma de modelo de relleno *(en azul).* **B)** Diagrama detallado de las interacciones moleculares entre el fármaco *(sombreado en morado)* y residuos de aminoácidos en la proteína BCR-Abl. Los enlaces de hidrógeno están representados mediante líneas punteadas, mientras que también figuran las interacciones de van der Waals (representadas por los halos que rodean el nombre del aminoácido y su posición en la secuencia proteínica) de nueve aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas. **C)** La interacción del fármaco *(en azul)* con la proteína BCR-Abl *(en gris)* inhibe la fosforilación de un bucle de activación crítico *(cinta resaltada en verde),* lo cual evita que tenga lugar la actividad catalítica.

[o abierto] y desensibilizado [o inactivado]), y que la unión de un fármaco a un receptor estabiliza una o más de estas formas. En el capítulo 2 se exponen modelos cuantitativos que comprenden estos conceptos de interacciones fármaco-receptor.

Participación de las membranas en las interacciones fármaco-receptor

La estructura del receptor condiciona también la ubicación de su componente proteínico en relación con las estructuras limitantes celulares como la membrana plasmática. Las proteínas con dominios hidrófobos grandes pueden situarse en la membrana plasmática gracias al elevado contenido lipídico de ésta. Muchos de los receptores que se expanden por la membrana plasmática tienen dominios lipófilos que se sitúan en la membrana y dominios hidrófilos localizados en los espacios intra- y extracelulares. Otros receptores de fármacos, entre ellos diversos reguladores de la transcripción (denominados también **factores de transcripción**), tienen solamente dominios hidrófilos, y se encuentran en el citoplasma, en el núcleo o en ambos lugares.

Al igual que la estructura del receptor determina su ubicación con respecto a la membrana plasmática, *la estructura de un fármaco afecta a su capacidad de acceder al receptor.* Por ejemplo, muchos fármacos con una gran solubilidad en agua son incapaces de pasar por la membrana plasmática y unirse a las moléculas diana del citoplasma. Determinados fármacos hidrófilos pueden pasar por los canales transmembrana (o bien utilizar otros mecanismos de transporte) y acceder directamente a los receptores citoplásmicos. Los fármacos muy lipófilos, como son muchas hormonas esteroideas, pueden pasar en muchas ocasiones por el medio lipídico hidrófobo de la membrana plasmática sin canales o transportadores especiales, con lo que consiguen acceder a dianas intracelulares.

La capacidad de los fármacos de alterar la forma de los receptores posibilita que la unión de los fármacos a los receptores de la superficie celular afecte a las actividades del interior de las células. Muchos receptores proteínicos de la superficie celular tienen dominios extracelulares que están conectados a moléculas efectoras intracelulares mediante dominios del receptor que se expanden por la membrana plasmática. En algunos casos, si cambia la forma del dominio extracelular, puede alterarse la conformación de los dominios del receptor que se extienden por la membrana, los dominios intracelulares o ambos, lo cual varía el funcionamiento del receptor. En otros casos, los fármacos pueden establecer uniones cruzadas con los dominios extracelulares de dos moléculas receptoras, de modo que se forma un complejo receptor dimérico que activa las moléculas efectoras del interior de la célula.

Todos estos factores (la estructura del fármaco y el receptor, las fuerzas químicas que influyen en la interacción fármaco-receptor, la solubilidad del fármaco en el agua y en la membrana plasmática, y el funcionamiento del receptor en su entorno celular) confieren una **especificidad** notable a las interacciones entre fármacos y sus receptores diana. Este libro contiene numerosos ejemplos de fármacos que pueden acceder y unirse a receptores de forma tal que inducen un cambio configuracional en el receptor y con ello producen un efecto bioquímico o fisiológico. Este principio indica que, conociendo la estructura de un receptor, una persona puede, en teoría, diseñar un fármaco que interrumpa o potencie la actividad del receptor. De hecho, hay ahora mismo en marcha numerosas investigaciones destinadas a incrementar la eficacia y reducir los efectos adversos de los fármacos mediante alteraciones de su estructura que hagan que éstos se unan de forma más selectiva a sus dianas. Este proceso, al que se denomina **diseño racional de fármacos,** ha hecho posible el desarrollo de agentes muy selectivos, como son los inhibidores antivíricos de las proteasas y el imatinib antineoplásico. En el capítulo 49 se explica con mayor detalle esta estrategia de diseño de fármacos.

DETERMINANTES MOLECULARES Y CELULARES DE LA SELECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS

El fármaco ideal tendría que interactuar solamente con una diana molecular que cause el efecto terapéutico deseado, pero no con dianas moleculares que causen efectos adversos indeseados. Aunque no se ha descubierto aún ningún fármaco así (es decir, todos los fármacos que ahora se emplean en el ámbito clínico pueden provocar efectos adversos además de efectos terapéuticos), los farmacólogos pueden aprovechar varios determinantes de la **selectividad** de los fármacos en un intento de lograr este objetivo. Se puede conferir selectividad de acción a los fármacos mediante al menos dos clases de mecanismos: *1)* la especificidad de los subtipos de receptores según el tipo de célula y *2)* la especificidad de la interacción receptor-efector según el tipo de célula.

Si bien muchos posibles receptores se distribuyen ampliamente entre diversos tipos de células, algunos de ellos tienen una distribución más limitada. La administración sistémica de fármacos que interactúan con estos receptores localizados puede producir un efecto terapéutico muy selectivo. Por ejemplo, los fármacos que tienen como diana procesos ubicuos, como la síntesis de ADN, tienen muchas probabilidades de causar efectos colaterales tóxicos importantes; esto es lo que ocurre con numerosos antineoplásicos. Otros fármacos que tienen como diana procesos que sólo se producen en un determinado tipo de células, como la síntesis de ácido en el estómago, pueden provocar menos efectos adversos. El imatinib es un fármaco muy selectivo, ya que la proteína BCR-Abl no se expresa en células normales (no cancerosas). En general, *cuanto más limitada sea la distribución por tipo de célula del receptor al que apunta un fármaco concreto, más selectivo sea probablemente el fármaco.*

PRINCIPALES TIPOS DE RECEPTORES DE FÁRMACOS

Dada la gran diversidad de moléculas de fármacos, podría parecer probable que las interacciones entre los fármacos y sus dianas moleculares sean asimismo diversas. Esto sólo es cierto en parte. De hecho, *la mayoría de las interacciones fármaco-receptor que en la actualidad se conocen bien pueden clasificarse en seis grandes grupos.* Estos grupos comprenden las interacciones entre fármacos y: *1)* canales iónicos transmembrana, *2)* receptores transmembrana ligados a proteínas G intracelulares, *3)* receptores transmembrana con dominios enzimáticos citosólicos, *4)* receptores intracelulares, entre ellos enzimas, reguladores de transcripción y proteínas estructurales, *5)* enzimas extracelulares y *6)* receptores de adhesión de la superficie celular (fig. 1-3). La tabla 1-2 contiene un resumen de cada tipo principal de interacción.

Conocer si un fármaco activa o inhibe su diana, y en qué medida lo hace, aporta información valiosa sobre la interacción. Si bien la **farmacodinámica** (los efectos de los fármacos sobre el organismo humano) se verá con detalle en el capítulo siguiente, es útil exponer brevemente las principales relaciones farmacodinámicas entre los fármacos y sus dianas antes de examinar los mecanismos moleculares de las interacciones fármaco-receptor. *Los **agonistas** son moléculas que al unirse a sus dianas provo-*

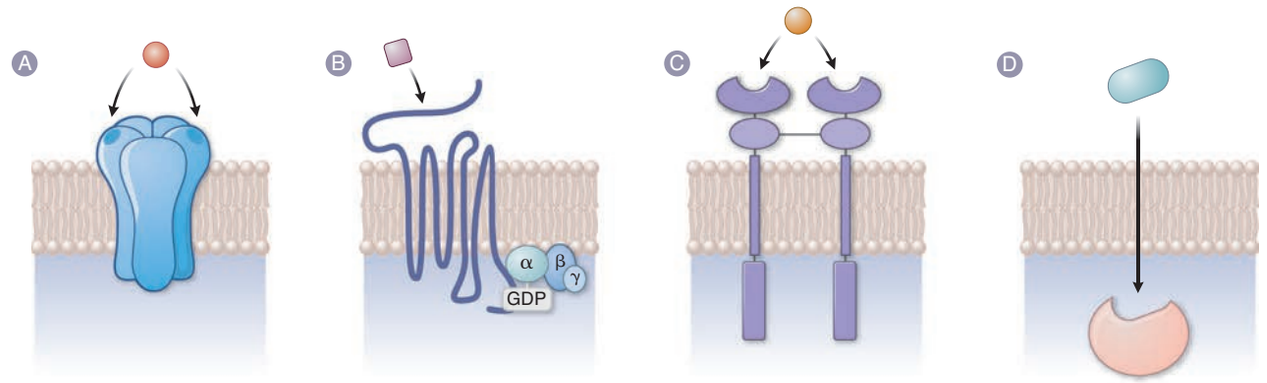


FIGURA 1-3. Cuatro tipos principales de interacciones entre fármacos y receptores. La mayoría de las interacciones fármaco-receptor pueden dividirse en cuatro grupos. **A)** Los fármacos pueden unirse a canales iónicos inmersos en la membrana plasmática, de tal modo que alteran la conductancia de ese canal. **B)** Los receptores heptahelicoidales expandidos en la membrana plasmática tienen una unión funcional con proteínas G. Los fármacos pueden influir en las acciones de estos receptores uniéndose a la superficie extracelular o la región transmembrana del receptor. **C)** Los fármacos pueden unirse al dominio extracelular de un receptor transmembrana y provocar un cambio en la señalización dentro de la célula mediante la activación o la inhibición de un dominio intracelular enzimático *(rectángulo)* de la molécula del mismo receptor. **D)** Los fármacos pueden difundir a través de la membrana plasmática y unirse a receptores citoplásmicos o nucleares. Ésta es la vía que siguen los fármacos lipófilos (p. ej., fármacos que se unen a receptores de hormonas esteroideas). Otra opción posible es que los fármacos puedan inhibir las enzimas del espacio extracelular sin necesidad de cruzar la membrana plasmática *(esto último no está representado en esta figura).*

can un cambio en la actividad de éstas. Los **agonistas completos** se unen a sus dianas y las activan lo máximo posible. Por ejemplo, la acetilcolina (ACh) se une al receptor nicotínico de ACh e induce un cambio estructural en el canal iónico asociado al receptor, que pasa de un estado no conductor a un estado conductor. Los **agonistas parciales** producen, al unirse a sus dianas, una respuesta por debajo de la máxima. Los **agonistas inversos** transforman las dianas constitutivamente activas en inactivas. *Los **antagonistas** impiden que sus dianas se activen (o inactiven) por sus agonistas fisiológicos o farmacológicos*. Los fármacos que bloquean directamente el sitio de unión de un agonista fisiológico se denominan **antagonistas competitivos;** los fármacos que se unen a otros sitios de la molécula diana y que con ello evitan el cambio estructural necesario para la activación (o inactivación) de un receptor son **antagonistas no competitivos** (v. cap. 2). Como en las próximas secciones se describe el mecanismo de cada interacción fármaco-receptor, será útil considerar a un nivel estructural el modo en que pueden producirse estos distintos efectos farmacodinámicos.

Canales iónicos transmembrana

Para que tengan lugar muchas de las funciones celulares es necesario que pasen iones y otras moléculas hidrófilas a través de la membrana plasmática. Para regular estos procesos existen canales transmembrana especializados. Las funciones de los **canales iónicos** son diversas, ya que, entre otras cosas, tienen un papel fundamental en la neurotransmisión, la conducción cardíaca, la contracción muscular y la secreción. Por ello, los fármacos que tienen como diana canales iónicos pueden afectar enormemente a las actividades más importantes del organismo.

Para regular la actividad de los canales iónicos transmembrana existen tres mecanismos principales: en algunos canales, la conductancia se controla mediante la unión de ligandos al canal; en otros, la conductancia se regula mediante cambios de voltaje en la membrana plasmática; el tercer tipo de mecanismo sería el control de la conductancia mediante la unión de ligandos a receptores de la membrana plasmática que de alguna forma están unidos al canal. El primer grupo de canales se denomina **dependientes de ligando,** el segundo **dependientes de voltaje** y el tercero **regulados por segundos mensajeros.** En la tabla 1-3 se resumen los mecanismos de activación y las funciones de cada tipo de canal.

Los canales son, por lo general, muy selectivos en cuanto a los iones que conducen. Por ejemplo, la propagación del potencial de acción en las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico se produce a raíz de la estimulación sincrónica de canales iónicos dependientes de voltaje que permiten el paso se-

TABLA 1-2. Seis tipos principales de interacciones fármaco-receptor

TIPO DE RECEPTOR	SITIO DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR	SITIO DE LA ACCIÓN RESULTANTE
Canal iónico transmembrana	Extracelular, intracanal o intracelular	Citoplasma
Transmembrana unido a proteína G intracelular	Extracelular o intramembrana	Citoplasma
Transmembrana con dominio citosólico enzimático	Extracelular	Citoplasma
Intracelular	Citoplasma o núcleo	Citoplasma o núcleo
Enzima extracelular	Extracelular	Extracelular
Adhesión	Extracelular	Extracelular

TABLA 1-3. Tres tipos principales de canales iónicos transmembrana

TIPO DE CANAL	MECANISMO DE ACTIVACIÓN	FUNCIÓN
Dependiente de ligando	Unión de ligando al canal	Conductancia iónica
Dependiente de voltaje	Cambio en el gradiente de voltaje transmembrana	Conductancia iónica
Regulado por segundo mensajero	Unión de ligando a receptor transmembrana con dominio citosólico acoplado a proteína G, lo que lleva a la generación de segundos mensajeros	El segundo mensajero regula la conductancia iónica del canal

lectivo de iones de sodio al interior de la célula. Cuando el potencial de membrana en una de estas neuronas alcanza el valor positivo suficiente, se abren los canales de sodio dependientes de voltaje y dan paso a una gran afluencia de iones de sodio extracelulares que despolarizan todavía más la célula. En el capítulo 7 se explica el papel de los canales selectivos de iones en la generación y propagación del potencial de acción.

La mayoría de los canales iónicos presentan cierta similitud estructural, independientemente de su selectividad de iones, la magnitud de su conductancia o sus mecanismos de activación (apertura) o inactivación. Los canales iónicos tienden a ser macromoléculas con forma tubular compuestas por diversas subunidades proteínicas que pasan a través de la membrana plasmática. El **dominio de unión al ligando** puede ser extracelular, dentro del canal, o intracelular, mientras que el dominio que interactúa con otros receptores o moduladores es, la mayoría de las veces, intracelular. Se ha determinado la estructura del receptor nicotínico de la ACh con resolución atómica, de modo que sirve para ejemplificar la estructura de un canal iónico importante dependiente de ligando. Este receptor consta de cinco subunidades, cada una de las cuales cruza la membrana plasmática (fig. 1-4). Dos de las subunidades se han designado con la letra α, y cada una de ellas tiene un único sitio de unión extracelular para la ACh. En el estado libre (sin ligando) del receptor, el canal queda obstruido con cadenas laterales de aminoácidos y no permite el paso de iones. La unión de dos moléculas de ACh al receptor induce un cambio conformacional que abre el canal y hace posible la conductancia de iones.

Si bien parece que el receptor nicotínico de la ACh sólo adopta dos estados (abierto o cerrado), muchos canales iónicos pueden también adoptar otros estados. Por ejemplo, algunos canales iónicos pueden pasar a un estado **refractario** o **inactivado.** En este estado, no se puede alterar la permeabilidad del canal durante un período determinado, conocido como período refractario del canal. El canal de sodio dependiente de voltaje pasa por un ciclo de activación, apertura, cierre e inactivación del canal. En el período de inactivación (refractario) no se puede reactivar el canal durante algunos milisegundos, aun cuando el potencial de la membrana recobre un voltaje que en condiciones normales estimule la apertura del canal. Algunos fármacos se unen con distintas afinidades a estados diferentes del mismo canal iónico. Esta **unión dependiente del estado** tiene un papel importante en el mecanismo de acción de algunos fármacos anestésicos y antiarrítmicos, según lo expuesto en los capítulos 11 y 23, respectivamente.

Dos grandes clases de fármacos que actúan alterando la conductancia de los canales iónicos son los anestésicos locales y las benzodiazepinas. Los anestésicos locales bloquean la conductancia de los iones de sodio a través de los canales de sodio dependientes de voltaje en neuronas que transmiten información del dolor del sistema nervioso periférico (SNP) al sistema nervioso central (SNC); con ello evitan la propagación del potencial de acción y, por tanto, la percepción del dolor (nocicepción). Las benzodiazepinas también actúan sobre el sistema nervioso, pero con un mecanismo diferente. Estos fármacos inhiben la neurotransmisión en el SNC mediante la potenciación de la capacidad del neurotransmisor ácido γ-aminobutírico **(GABA)** de aumentar la conductancia de los iones de cloruro a través de las membranas neuronales, con lo que alejan el potencial de membrana de su umbral de activación.

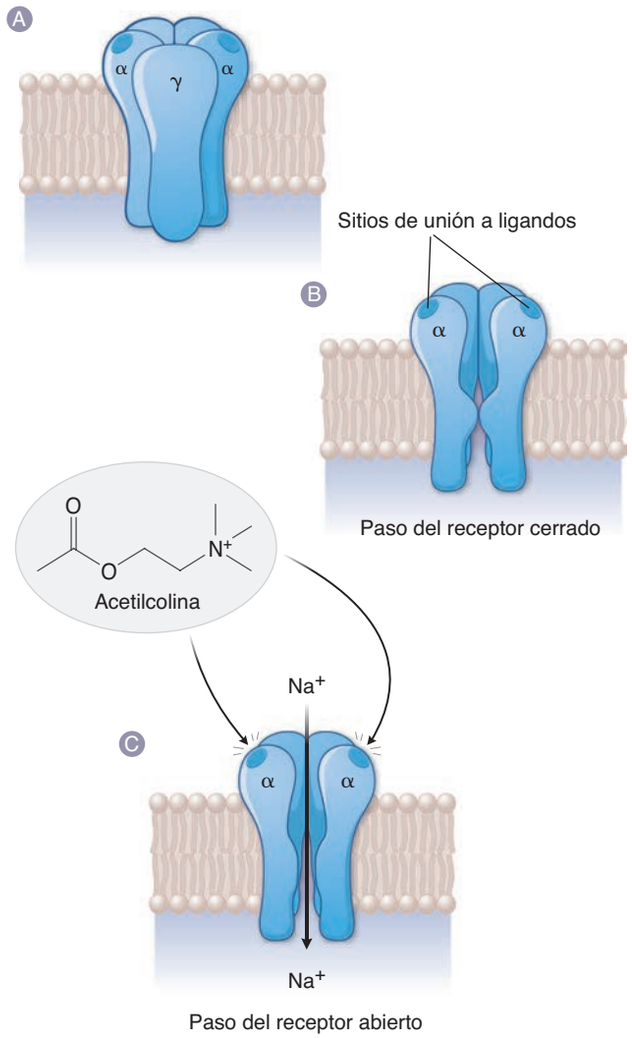


FIGURA 1-4. Receptor nicotínico de la acetilcolina dependiente de ligando. A) El receptor de la acetilcolina (ACh) de la membrana plasmática está compuesto por cinco subunidades: dos subunidades α, una subunidad β, una subunidad γ y una subunidad δ. **B)** En la imagen no aparece la subunidad γ para que se pueda ver de forma esquemática el interior del receptor, de modo que se aprecie que éste forma un canal transmembrana. En ausencia de ACh, el paso del receptor está cerrado, y los cationes (y lo que es más importante, los iones de sodio [Na^+]) no pueden atravesar el canal. **C)** Cuando dos moléculas de ACh se unen a sendas subunidades α, el canal se abre y el sodio puede entrar en la célula a favor de su gradiente de concentración.

Receptores transmembrana acoplados a proteínas G

Los **receptores acoplados a proteínas G** son los más abundantes del cuerpo humano. Estos receptores están expuestos a la superficie extracelular de la membrana plasmática, atraviesan la membrana y tienen regiones intracelulares que activan una clase única de moléculas de señalización llamadas **proteínas G.** (Se denominan así porque se unen a los nucleótidos de guanina GTP y GDP.) Los mecanismos de señalización acoplados a proteínas G intervienen en muchos procesos importantes, entre ellos la vista, el olfato y la neurotransmisión.

Los receptores acoplados a proteínas G se componen de una cadena polipeptídica sencilla y tienen siete regiones transmembrana. Cada una de estas regiones consta de una hélice α sencilla: las hélices α adoptan una disposición estructural característica que es parecida en todos los miembros de esta clase de receptor. El dominio extracelular de esta clase de proteínas suele contener la región de unión al ligando, si bien algunos receptores acoplados a proteínas G se unen a ligandos dentro del dominio transmembrana del receptor. Las proteínas G tienen subunidades α y βγ que están unidas mediante enlaces no covalentes en estado de reposo. La estimulación de un receptor acoplado a proteínas G hace que el dominio citoplásmico se fije a una proteína G cercana y la active, con lo que la subunidad α de la proteína G intercambia GDP por GTP. La subunidad α-GTP se disocia de la subunidad βγ, y la subunidad α o bien la subunidad βγ se difunde por la superficie interna de la membrana plasmática para interactuar con diversos efectores. Entre estos efectores están la adenilato ciclasa, la fosfolipasa C, diversos canales iónicos y otras clases de proteínas. Las señales mediadas por proteínas G suelen cesar con la hidrólisis de GTP a GDP, reacción catalizada por la actividad GTPasa inherente a la subunidad α (fig. 1-5).

Una de las funciones principales de las proteínas G consiste en activar la producción de **segundos mensajeros:** se trata de moléculas de señalización que transmiten la información facilitada por el primer mensajero (por lo general un ligando endógeno o un fármaco exógeno) a los efectores citoplásmicos (fig. 1-6). La activación de ciclasas como la adenilato ciclasa, que cataliza la producción del segundo mensajero, adenosina-3', 5'-monofosfato cíclico (AMPc), y la guanilato ciclasa, que cataliza la producción de guanosina-3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc), constituye la vía más común de entre las vinculadas a las proteínas G. Además, las proteínas G pueden activar la enzima fosfolipasa C (PLC), que, entre otras funciones, desempeña un papel fundamental en la regulación de la concentración del calcio intracelular. Cuando una proteína G la activa, la PLC descompone el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), originando los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). El IP_3 desencadena la liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares, con lo que aumenta drásticamente la concentración citosólica de Ca^{2+} y se activan los procesos celulares y moleculares subsiguientes. El DAG activa la proteína cinasa C, que media otros procesos moleculares y celulares, entre ellos la contracción de músculo liso y el transporte de iones transmembrana. Todos estos procesos se regulan dinámicamente, por lo que los distintos pasos de las vías se activan e inactivan mediante una cinética característica.

Se ha identificado un gran número de isoformas de proteínas Gα, cada una de las cuales provoca efectos únicos sobre sus dianas. Por citar unos pocos ejemplos de estas proteínas G, existen las proteínas G estimuladoras (G_s), las proteínas G inhibidoras (G_i), G_q, G_o y $G_{12/13}$. La tabla 1-4 contiene ejemplos de los efectos de estas isoformas. El funcionamiento diferencial de estas proteínas G, de las que algunas pueden acoplarse de formas diferentes al mismo receptor en distintos tipos de células, probablemente

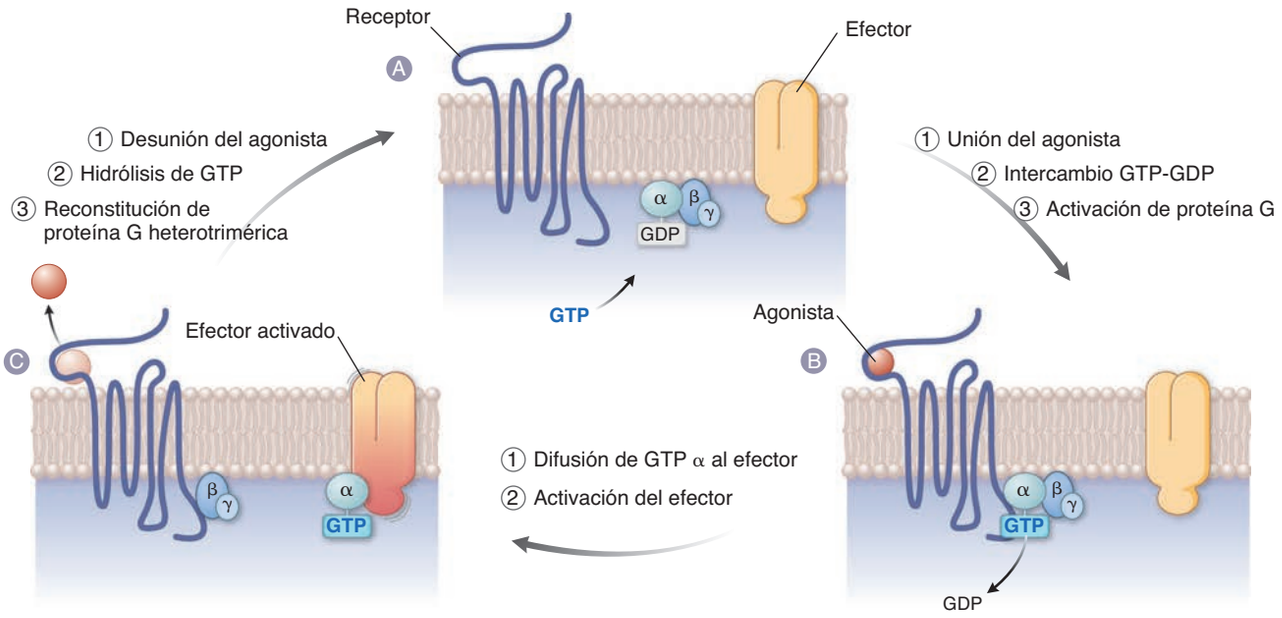


FIGURA 1-5. Activación de una proteína G mediada por receptor y la interacción resultante con el efector. A) En estado de reposo, las subunidades α y βγ de una proteína G van asociadas una a otra, y el GDP se une a la subunidad α. B) La unión de un ligando extracelular (agonista) a un receptor acoplado a una proteína G provoca el intercambio de GTP por GDP en la subunidad α. C) La subunidad βγ se disocia de la subunidad α, que difunde para interactuar con proteínas efectoras. La interacción de la subunidad α asociada a GTP con un efector activa dicho efector. En algunos casos *(esto no está representado en la ilustración),* la subunidad βγ puede activar también proteínas efectoras. Dependiendo del subtipo de receptor y la isoforma Gα de que se trate, la Gα también puede inhibir la actividad de una molécula efectora. La subunidad α posee actividad GTPasa intrínseca, hidrolizando el GTP a GDP. Esto provoca la reasociación de la subunidad α con la subunidad βγ, de modo que el ciclo puede volver a comenzar.

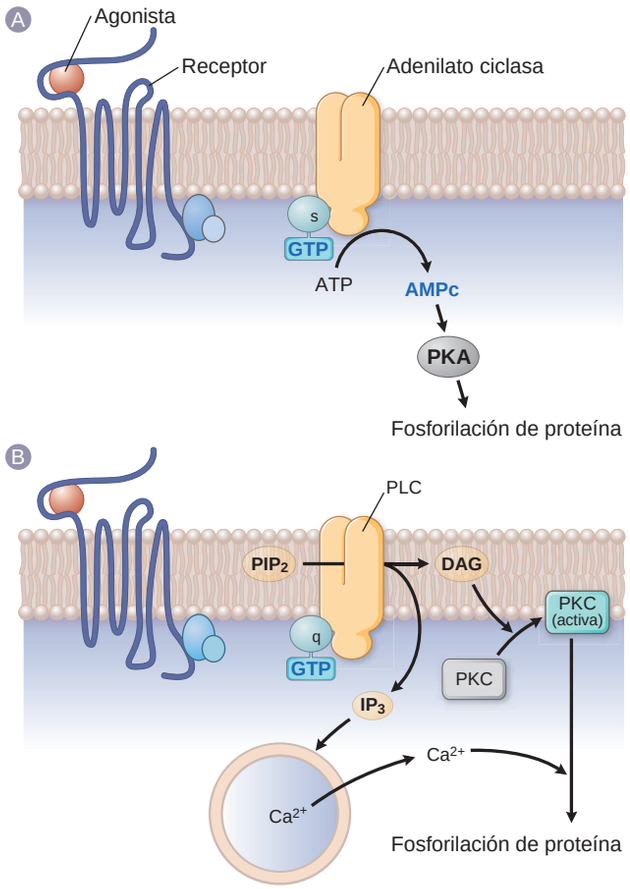


FIGURA 1-6. Activación de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C por parte de proteínas G. Estas proteínas pueden interactuar con varios tipos diferentes de moléculas efectoras. El subtipo de proteína Gα que se active suele determinar el efector que activará la proteína G. Dos de las subunidades Gα más comunes son $G\alpha_s$ y $G\alpha_q$, que estimulan la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C, respectivamente. **A)** Cuando la $G\alpha_s$ la activa, la adenilato ciclasa convierte ATP en AMP cíclico (AMPc). El AMPc activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila una serie de proteínas citosólicas concretas. **B)** Cuando la $G\alpha_q$ la estimula, la fosfolipasa C (PLC) descompone el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) en diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). El DAG difunde en la membrana para activar la proteína cinasa C (PKC), que fosforila proteínas celulares concretas. El IP_3 estimula la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico al citosol. La liberación de calcio estimula también fenómenos de fosforilación de proteínas que conducen a cambios en la activación de proteínas. Aunque en la figura esto no está representado, las subunidades βγ de las proteínas G también pueden afectar a determinadas cascadas de transducción de señales.

sea importante en lo que se refiere a la posible selectividad de futuros fármacos. Las subunidades βγ de las proteínas G pueden actuar como moléculas mensajeras secundarias, si bien sus acciones no están completamente caracterizadas.

Una de las grandes clases de la familia de receptores acoplados a proteínas G es el grupo de receptores adrenérgicos β. Los receptores de este grupo que se han estudiado más a fondo han recibido las denominaciones β_1, β_2 y β_3. Como ya se explicará con detalle en el capítulo 10, los receptores β_1 desempeñan un papel fundamental en el control de la frecuencia cardíaca; los receptores β_2 intervienen en la relajación del músculo liso, y los receptores β_3 tienen un papel en la movilización energética de las células grasas. Cada uno de estos receptores se estimula cuando las catecolaminas endógenas, como la **adrenalina** y la **noradrenalina**, se unen al dominio extracelular del receptor. La unión de la **adrenalina** induce un cambio conformacional en el receptor, ya que activa las proteínas G asociadas al dominio citoplásmico del receptor. La forma activada (ligada a GTP) de la proteína G activa la adenilato ciclasa, lo cual provoca un aumento de la concentración de AMPc intracelular y los efectos celulares subsiguientes. La tabla 1-5 contiene algunas de las diversas localizaciones tisulares y acciones de los receptores adrenérgicos β.

TABLA 1-4. Principales proteínas G y ejemplos de sus acciones

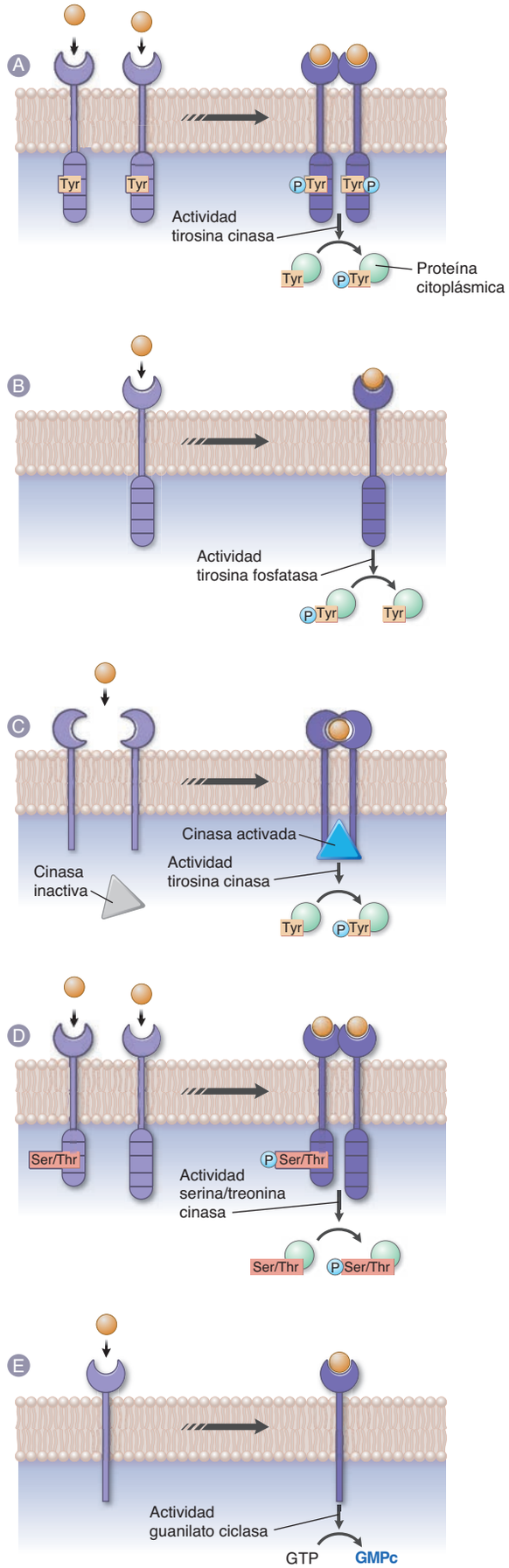
PROTEÍNA G	ACCIONES
Estimuladora (G_s)	Activa los canales de calcio, activa la adenilato ciclasa
Inhibidora (G_i)	Activa los canales de potasio, inhibe la adenilato ciclasa
G_o	Inhibe los canales de calcio
G_q	Activa la fosfolipasa C
$G_{12/13}$	Diversas interacciones con transportadores de iones

Receptores transmembrana con dominios citosólicos enzimáticos

La tercera gran clase de dianas de fármacos celulares está compuesta por receptores transmembrana que transducen una interacción extracelular por unión de un ligando en un efecto intracelular mediante la activación de un dominio enzimático acoplado. Dichos receptores intervienen en diversos procesos fisiológicos, entre ellos el metabolismo, el crecimiento y la diferenciación celulares. Los receptores con un dominio enzimático intracelular pueden agruparse en cinco grandes clases según su mecanismo citoplásmico de acción (fig. 1-7). Todos ellos son proteínas con un único dominio transmembrana, en contraste con la distribución de siete dominios transmembrana típica de los receptores acoplados a proteínas G. Muchos receptores con dominios ci-

TABLA 1-5. Localización tisular y acción de los receptores adrenérgicos β

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN TISULAR	ACCIÓN
β_1	Nódulo sinoauricular del corazón Miocardio Tejido adiposo	Aumenta la frecuencia cardíaca Aumenta la contractilidad Aumenta la lipólisis
β_2	Músculo liso bronquial Músculo liso gastrointestinal Útero Vejiga Hígado Páncreas	Dilata los bronquiolos Contrae los esfínteres y relaja la pared intestinal Relaja la pared uterina Relaja la vejiga Aumenta la gluconeogénesis y la glucólisis Aumenta la liberación de insulina
β_3	Tejido adiposo	Aumenta la lipólisis



tosólicos enzimáticos forman dímeros o complejos con varias subunidades para transducir sus señales.

Muchos de los receptores con dominios citosólicos modifican proteínas mediante la adición o la eliminación de grupos fosfato a o de residuos de aminoácidos concretos. *La fosforilación es un mecanismo ubicuo de señalización de proteínas.* La gran carga negativa de los grupos fosfato puede alterar drásticamente la estructura tridimensional de una proteína y cambiar por tanto la actividad de ésta. Además, la fosforilación puede revertirse fácilmente, lo que hace posible que este mecanismo de señalización actúe de forma específica en el tiempo y el espacio.

Receptores con actividad tirosina cinasa

El mayor grupo de receptores transmembrana con dominios citosólicos enzimáticos es la familia de receptores con actividad tirosina cinasa. Estos receptores transducen señales de un gran número de hormonas y factores de crecimiento mediante la fosforilación de residuos de tirosina en la cola citoplásmica del receptor. Esto conduce a la captación y posterior fosforilación de residuos de tirosina de diversas moléculas de señalización citosólicas.

El receptor de insulina tiene actividad tirosina cinasa y ha sido bien caracterizado. Este receptor consta de dos subunidades α extracelulares unidas mediante enlaces covalentes a dos subunidades β insertadas en la membrana. La unión de la insulina a las subunidades α provoca un cambio en la conformación de las subunidades β adyacentes, que hace que las subunidades β se aproximen una a otra en la cara intracelular de la membrana. La proximidad de las dos subunidades β promueve una reacción de transfosforilación, en la que una subunidad β fosforila a la otra («autofosforilación»). Los residuos de tirosina fosforilados captan otras proteínas citosólicas, conocidas como proteínas sustrato del receptor de insulina. La diabetes mellitus de tipo 2 puede ir asociada en algunos casos a defectos en la señalización derivada de la unión de la insulina a su receptor; por este motivo es importante conocer las vías de señalización de los receptores de insulina para el posible diseño de tratamientos racionales. El mecanismo de señalización de los receptores de insulina se describe con más detalle en el capítulo 30.

Si se admite que las tirosina cinasas tienen un papel importante en el crecimiento y la diferenciación celulares, no sorprende que las mutaciones de «ganancia de función» de estos receptores (es decir, mutaciones que generan una actividad *independiente de*

FIGURA 1-7. Principales tipos de receptores transmembrana con dominios citosólicos enzimáticos. Existen cinco categorías principales de receptores transmembrana con dominios citosólicos enzimáticos. **A)** El grupo más grande es el compuesto por los **receptores con actividad tirosina cinasa.** Tras la activación inducida por un ligando, estos receptores se dimerizan y transfosforilan los residuos de tirosina del receptor y, en muchas ocasiones, de proteínas diana citosólicas. Como ejemplos de receptor con actividad tirosina cinasa pueden citarse el receptor de insulina y la proteína BCR-Abl. **B)** Algunos receptores pueden actuar como tirosina fosfatasas. Estos receptores desfosforilan los residuos de tirosina, ya sea en otros receptores transmembrana o en proteínas citosólicas. Muchas células del sistema inmunitario tienen tirosina fosfatasas receptoras. **C)** Algunos receptores asociados a tirosina cinasas carecen de un dominio enzimático definido, pero la unión del ligando al receptor desencadena la activación de proteína cinasas asociadas a receptores (denominadas **tirosina cinasas no receptoras**), que fosforilan los residuos de tirosina de determinadas proteínas citosólicas. **D)** Las serina/treonina cinasas receptoras fosforilan residuos de serina y treonina de determinadas proteínas citosólicas diana. Los miembros de la superfamilia de receptores TGF-β pertenecen a esta categoría. **E)** Los receptores con actividad guanilato ciclasa contienen un dominio citosólico que cataliza la formación de GMPc a partir de GTP. El receptor del péptido natriurético de tipo B es una de las guanilato ciclasas receptoras que ya están caracterizadas.

ligando de estas moléculas) puedan dar pie a un crecimiento celular incontrolado y al cáncer. Recuérdese que en el caso introductorio se comentaba que la leucemia mieloide crónica está asociada al cromosoma Filadelfia, que se deriva de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. El cromosoma mutante codifica una tirosina cinasa receptora en estado activo denominada proteína BCR-Abl (BCR y Abl son abreviaciones de *«break-point cluster region»* y *«Abelson»*, respectivamente, las dos regiones cromosómicas que sufren translocaciones en numerosos casos de este tipo de leucemia). La actividad constitutiva de esta cinasa provoca la fosforilación de una gran cantidad de proteínas citosólicas, lo cual promueve un crecimiento de las células mieloides no regulado y la aparición de leucemia mieloide crónica. El imatinib es un tratamiento selectivo para la leucemia mieloide crónica, ya que apunta selectivamente a la proteína BCR-Abl. Este fármaco inhibe la actividad de la BCR-Abl mediante la neutralización de su capacidad de fosforilar sustratos; éste es el primer ejemplo de fármaco dirigido selectivamente a receptores tirosina cinasas, y los buenos resultados que se han obtenido con él han llevado al desarrollo de distintos fármacos que actúan mediante mecanismos similares.

Receptores con actividad tirosina fosfatasa

Si los receptores tirosina cinasa fosforilan los residuos de tirosina de las proteínas citoplásmicas, los receptores con actividad tirosina fosfatasa eliminan los grupos fosfato de residuos de tirosina específicos. En algunos casos, esto puede servir de ejemplo de convergencia de receptores (lo cual se comentará más adelante), en el que los efectos diferenciales de los dos tipos de receptores pueden anularse entre sí. No obstante, los receptores tirosina fosfatas poseen también unos mecanismos de señalización novedosos. Muchos de ellos se encuentran en células inmunitarias, regulando la activación celular. Estos receptores se describen con más detalle en el capítulo 45.

Receptores asociados a tirosina cinasas

Estos receptores constituyen una variada familia de proteínas que, aun careciendo de actividad catalítica inherente, captan proteínas de señalización citosólica de una forma dependiente de ligando. Estas proteínas citosólicas se denominan también (aunque el nombre induce a confusión) **tirosina cinasas no receptoras.** La activación de receptores asociados a tirosina cinasas en la superficie celular mediante ligandos provoca la agrupación de los receptores. Esta agrupación capta proteínas citoplásmicas que se activan para fosforilar residuos de tirosina en otras proteínas. Por tanto, el efecto final guarda una gran similitud con el derivado de la activación de los receptores con actividad tirosina cinasa, salvo en que los receptores asociados a tirosina cinasas dependen de una cinasa no receptora para fosforilar proteínas diana. Como ejemplos destacados de receptores asociados a tirosina cinasas se pueden citar los receptores de citocinas y numerosos receptores del sistema inmunológico. Estos receptores se describen con más detalle en el capítulo 45.

Receptores con actividad serina/treonina cinasa

Algunos receptores transmembrana tienen la capacidad de catalizar la fosforilación de residuos de serina o treonina de sustratos de proteínas citoplásmicas. Los ligandos de dichos receptores suelen ser miembros de la superfamilia de los factores transformadores de crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor* β). Muchos receptores con actividad serina/treonina cinasa tienen gran importancia como mediadores del crecimiento y la diferenciación celulares, y se ha comprobado que intervienen en la progresión del cáncer y en las metástasis. Además, varias serina/treonina cinasas no receptoras desempeñan funciones críticas en la transducción de señales intracelulares. Actualmente se están desarrollando numerosos fármacos que tienen como diana las serina/treonina cinasas. Unos pocos han conseguido ya la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense (como el **everolimús**), y hay unos cuantos más en diversos estadios de desarrollo clínico o preclínico. Algunos fármacos, como el **sorafenib,** están diseñados para unirse tanto a las tirosina cinasas como a las serina/treonina cinasas.

Receptores con actividad guanilato ciclasa

Como puede verse en la figura 1-6, la activación de los receptores acoplados a proteínas G puede provocar la activación y liberación de subunidades Gα, las cuales, a su vez, alteran la actividad de las adenilato y las guanilato ciclasas. En contraposición, los receptores con actividad guanilato ciclasa no tienen proteínas G intermedias. En vez de ello, es la unión de un ligando lo que estimula la actividad guanilato ciclasa intrínseca de estos receptores, con lo que el GTP se convierte en GMPc. Ésta es la familia de receptores transmembrana más reducida. El péptido natriurético de tipo B, una hormona que segregan los ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen, actúa por medio de una guanilato ciclasa receptora. Hay aprobada una versión recombinante del ligando peptídico nativo, la **nesiritida,** para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada; en el capítulo 20 se comenta este punto con más detalle.

Receptores intracelulares

La membrana plasmática constituye una barrera única para los fármacos que tienen receptores intracelulares. Muchos de estos fármacos son pequeños o lipófilos, de modo que pueden cruzar la membrana mediante difusión. Otros necesitan transportadores de proteínas especializados con los que pasar mediante difusión facilitada o transporte activo al interior de la célula. Las **enzimas** son dianas citosólicas comunes de fármacos. Muchos fármacos que se unen a enzimas intracelulares producen su efecto alterando la producción de moléculas de señalización o metabolitos fundamentales por parte de esa enzima. La vitamina K-epóxido reductasa, una enzima citosólica que interviene en la modificación postraduccional de los residuos de glutamato de determinados factores de coagulación, es la diana del anticoagulante **warfarina.** Hay en desarrollo muchos inhibidores lipófilos de las **moléculas de transducción de señales,** incluidos fármacos que tienen como diana mediadores de la apoptosis (muerte celular programada) o de inflamación.

Los factores reguladores de la transcripción son receptores citosólicos importantes a los que se unen fármacos lipófilos. Todas las proteínas del organismo están codificadas en el ADN. La transcripción de ADN a ARN y la traducción de ARN a proteínas están controladas por un variado conjunto de moléculas. La transcripción de muchos genes está regulada, en parte, por la interacción entre moléculas de señalización liposolubles y factores reguladores de la transcripción. Dado el papel fundamental que desempeña el control de la transcripción en numerosos procesos biológicos, los **reguladores de la transcripción** (también denominados **factores de transcripción**) constituyen las dianas de ciertos fármacos importantes. Las **hormonas esteroideas** son una clase de fármacos lipófilos que se difunden directamente a través de la membrana plasmática, y que ejercen su acción uniéndose a los factores de transcripción del citoplasma o el núcleo (fig. 1-8).

Al igual que la forma de un factor de transcripción determina a qué fármacos se unirá, la forma también determina a qué segmento del genoma se unirá el factor de transcripción y qué mo-

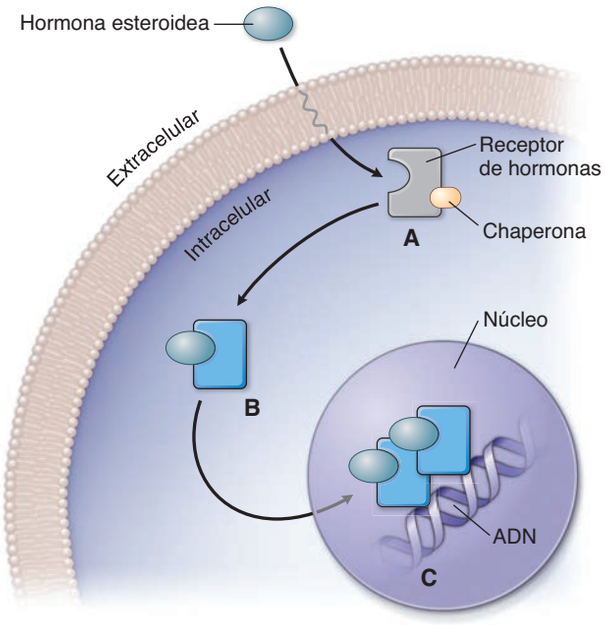


FIGURA 1-8. Unión de una molécula lipófila a un factor de transcripción intracelular. A) Las moléculas lipófilas pequeñas pueden difundir a través de la membrana plasmática y unirse a factores de transcripción celular. En este ejemplo puede verse la unión de una hormona esteroidea a un receptor citosólico de hormonas, si bien puede haber receptores de esta clase en el núcleo antes de la unión al ligando. **B)** La unión del ligando desencadena un cambio estructural en el receptor (y en muchas ocasiones, como puede verse aquí, la disociación de una proteína represora chaperona), con lo que el complejo ligando-receptor se desplaza al interior del núcleo. En el núcleo, el complejo ligando-receptor suele dimerizarse. En el ejemplo mostrado, la forma activa del receptor es un homodímero (dos receptores idénticos unidos entre sí), pero también pueden formarse heterodímeros (como el receptor de hormonas tiroideas y el receptor X retinoide). **C)** El complejo ligando-receptor dimerizado se une al ADN, y a partir de ese momento puede captar coactivadores o correpresores *(esto no se ha representado en la ilustración).* Estos complejos alteran la velocidad de transcripción génica, lo cual conlleva un cambio (ya sea en sentido ascendente o descendente) en la expresión de las proteínas celulares.

léculas coactivadoras o correpresoras se unirán a él. Mediante la activación o la inhibición de la transcripción y la consiguiente variación en las concentraciones intracelulares o extracelulares de productos génicos específicos, los fármacos que tienen como diana factores de transcripción pueden causar un efecto profundo en el funcionamiento celular. De las respuestas celulares a dichos fármacos, y de los efectos que se deriven de estas respuestas celulares en tejidos y sistemas orgánicos, podrán establecerse las relaciones entre la interacción molecular fármaco-receptor y los efectos del fármaco en el organismo en su conjunto. Dado que la transcripción génica es un proceso relativamente lento (de minutos a horas) y duradero, los fármacos que actúan sobre factores de transcripción suelen necesitar un período de tiempo mayor para que se inicie la acción, y tienen unos efectos más prolongados que los fármacos que alteran procesos más transitorios como la conducción de iones (de segundos a minutos).

Las **proteínas estructurales** son otra clase importante de dianas citosólicas de fármacos. Por ejemplo, los alcaloides con acción antimitótica procedentes del género *Vinca* se unen a los monómeros de tubulina y evitan la polimerización de esta molécula para formar microtúbulos. Esta inhibición de la formación de microtúbulos detiene a las células afectadas en la metafase, lo cual hace que los alcaloides de este género tengan utilidad como fármacos antineoplásicos. Otros fármacos se unen directamente al ARN o a los ribosomas; dichos fármacos son agentes importantes de la quimioterapia antimicrobiana y antineoplásica. Con el continuo desarrollo de tratamientos basados en la interferencia por ARN (ARNi), estas dianas pueden cobrar una importancia todavía mayor. Gracias a la tecnología del ARNi, es posible que en un futuro los médicos puedan modificar los niveles de expresión de las transcripciones de genes específicos de forma habitual, si bien las dificultades técnicas de administración de dichos fármacos para que alcancen sus dianas hacen que su utilidad esté por ahora limitada a aplicaciones especiales.

Enzimas extracelulares

Muchos receptores de fármacos importantes son enzimas cuyos sitios activos están fuera de la membrana plasmática. El entorno extracelular está integrado por un medio de proteínas y moléculas de señalización. Muchas de estas proteínas tienen una función estructural, mientras que otras sirven para comunicar información entre células. Las enzimas que modifican las moléculas que median estas señales importantes pueden influir en procesos fisiológicos como la vasoconstricción y la neurotransmisión. Un ejemplo de esta clase de receptor es la **enzima de conversión de la angiotensina (ECA),** que convierte la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Los **inhibidores de la ECA** son fármacos que inhiben esta conversión enzimática y que reducen con ello la presión sanguínea (entre otros efectos; v. cap. 20). Otro ejemplo es la **acetilcolinesterasa**, que degrada la ACh después de que las neuronas colinérgicas hayan liberado este neurotransmisor. Los **inhibidores de la acetilcolinesterasa** potencian la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas, con lo que evitan la degradación de los neurotransmisores en estos sitios (v. cap. 9).

Receptores de adhesión de la superficie celular

Las células suelen interactuar con otras células para llevar a cabo funciones específicas o para comunicarse información. La formación de tejidos y la migración de células inmunitarias a una zona afectada de inflamación son ejemplos de procesos fisiológicos que precisan de interacciones intercelulares por adhesión. La región de contacto entre dos células se denomina **adhesión,** y las interacciones adhesivas de célula a célula están mediadas por pares de **receptores de adhesión** sobre la superficie de cada célula. En muchos casos se combinan varios de estos pares receptor-contrarreceptor y con ello afianzan la adhesión, mientras que los reguladores intracelulares controlan la actividad de los receptores de adhesión cambiando su afinidad o controlando su expresión y localización en la superficie celular. Varios de los receptores de adhesión que intervienen en la respuesta inflamatoria constituyen dianas atractivas para inhibidores selectivos. En los últimos años se han adentrado en el ámbito clínico los inhibidores de una clase específica de receptores de adhesión, conocidos como **integrinas;** se están estudiando estos fármacos en el tratamiento de una serie de afecciones, entre ellas coagulación, inflamación, esclerosis múltiple y cáncer (v. cap. 45).

PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES RESULTANTES DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

Muchas de las células del organismo están sometidas a un bombardeo continuo de señales múltiples, unas estimuladoras y otras inhibidoras. ¿Cómo integran las células estas señales para generar una respuesta coherente? Las proteínas G y otros segundos

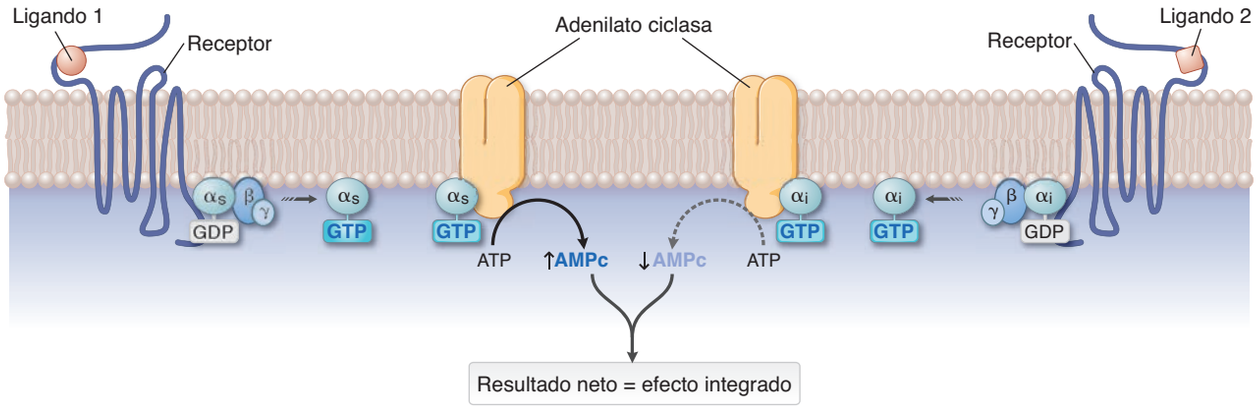


FIGURA 1-9. Convergencia de señalización de dos receptores. Para transducir las cascadas de señales intracelulares se emplea un número reducido de mecanismos: en algunos casos, esto hace posible que exista una convergencia, cuando dos receptores diferentes tienen efectos opuestos que tienden a invalidarse el uno al otro en la célula. A modo de ejemplo sencillo, dos receptores diferentes acoplados a proteínas G podrían estimularse con ligandos diferentes. El receptor que se ve a la izquierda está acoplado a una $G\alpha_s$, una proteína G que estimula la adenilato ciclasa para que catalice la formación de AMPc. El receptor mostrado a la derecha se acopla a una $G\alpha_i$, una proteína G que inhibe la adenilato ciclasa. Cuando se activan ambos receptores simultáneamente, éstos pueden atenuarse o incluso neutralizarse uno a otro, como puede verse en la ilustración. En ocasiones, la señalización por una vía puede comportarse de forma alternativa, según se vayan activando secuencialmente los dos receptores.

mensajeros parecen servir de puntos de integración importantes. Como se ha señalado anteriormente, se ha identificado un número relativamente reducido de segundos mensajeros, y es poco probable que queden muchos más por descubrir. Por tanto, los segundos mensajeros podrían ser un mecanismo atractivo para que las células dispongan de una serie de puntos comunes en los que puedan converger numerosos estímulos externos con los que se genere un efecto celular coordinado (fig. 1-9).

Las concentraciones de iones representan otro punto de integración de los efectos celulares, ya que la concentración celular de un ion concreto se deriva de la actividad integrada de corrientes iónicas *múltiples* que tanto aumentan como reducen la concentración del ion en el interior de la célula. Por ejemplo, el estado contráctil de una célula de músculo liso es una función de la concentración intracelular de iones de calcio, que está determinada por varias conductancias diferentes de Ca^{2+}. Entre estas conductancias se cuentan las fugas de iones de calcio al interior de la célula y las corrientes de calcio que entran y salen del citoplasma a través de canales especiales de la membrana plasmática y el retículo endoplásmico liso.

Como la magnitud de la respuesta celular suele ser notablemente mayor que la del estímulo que causó la respuesta, las células parecen tener la capacidad de amplificar los efectos de la unión a receptores. Las proteínas G son un ejemplo excelente de amplificación de señal: la unión de un ligando a un receptor acoplado a una proteína G activa una sola molécula de proteína G, que a su vez puede unirse a y activar muchas moléculas efectoras (como la adenilato ciclasa), las cuales pueden generar un número aún mayor de moléculas de segundos mensajeros (en este ejemplo, AMPc). Otro ejemplo de amplificación de señal es el «desencadenamiento de Ca^{2+}», proceso en el cual una entrada pequeña de Ca^{2+} a través de los canales de calcio de la membrana plasmática «desencadena» la liberación de cantidades mayores de Ca^{2+} en el citoplasma desde las reservas intracelulares.

REGULACIÓN CELULAR DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

La activación o la inhibición de un receptor inducidas por un fármaco suelen tener efectos duraderos en la sensibilidad ulterior del receptor para unirse a nuevas moléculas de fármaco. Los mecanismos que median dichos efectos son importantes, ya que evitan una sobreestimulación que podría causar lesión celular o perjudicar al organismo en su conjunto. Muchos fármacos presentan una disminución de sus efectos a lo largo del tiempo; este fenómeno se denomina **taquifilaxia.** En términos farmacológicos, el receptor y la célula se **desensibilizan** a la acción del fármaco. Los mecanismos de desensibilización pueden dividirse en dos tipos: **homólogos,** cuando disminuyen los efectos de los agonistas en un solo tipo de receptor, y **heterólogos,** cuando los efectos de los agonistas de dos o más tipos de receptores disminuyen de forma coordinada. Existe la hipótesis de que la desensibilización heteróloga se debe a una alteración inducida mediante fármacos en un punto de convergencia de los mecanismos de acción de los receptores que intervienen, como puede ser una molécula efectora común.

Muchos receptores muestran esta desensibilización. Por ejemplo, la respuesta celular a una estimulación recurrente de los receptores adrenérgicos β mediante adrenalina disminuye de forma progresiva con el tiempo (fig. 1-10). La desensibilización de los receptores adrenérgicos β está mediada por una fosforilación de la cola citoplásmica del receptor inducida por la adrenalina. Esta fosforilación favorece la unión de la arrestina β al receptor; a su vez, la arrestina β inhibe la capacidad del receptor de estimular la proteína G_s. Al existir menos cantidad de G_s activada, la adenilato ciclasa produce menos AMPc. Así, los ciclos repetidos de unión ligando-receptor hacen que los efectos sean cada vez menores. Otros mecanismos moleculares tienen unos efectos aún más profundos, y llegan a hacer que el receptor no reaccione a la estimulación mediante ligandos. Este último fenómeno, al que se denomina **inactivación,** puede deberse también a la fosforilación del receptor; en ese caso, la fosforilación bloquea por completo la actividad de señalización del receptor, o provoca la desaparición del receptor de la superficie celular.

Otro mecanismo que puede afectar a la respuesta celular debida a la unión fármaco-receptor se llama refractariedad. Los receptores que adoptan un estado **refractario** tras la activación necesitan que pase cierto tiempo antes de que se los pueda volver a estimular. Como se ha señalado anteriormente, los canales de sodio dependientes de voltaje, que median la activación de los potenciales de acción neuronal, están sujetos a períodos re-

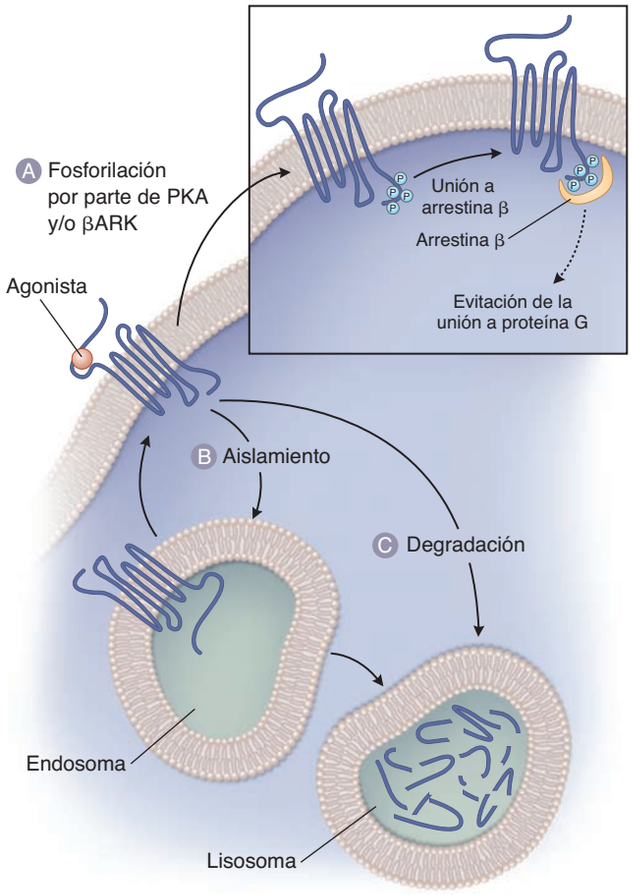


FIGURA 1-10. Regulación de receptores adrenérgicos β. Los receptores adrenérgicos β unidos a un agonista activan proteínas G, que estimulan la actividad de la adenilato ciclasa. **A)** Una estimulación repetida o persistente del receptor por parte del agonista provoca la fosforilación de aminoácidos en el terminal C del receptor por parte de la proteína cinasa A (PKA) y/o la cinasa del receptor adrenérgico β (βARK). La arrestina β se une al dominio fosforilado del receptor y bloquea la unión de una G_s, lo cual reduce la actividad de la adenilato ciclasa (efector). **B)** La unión de arrestina β deriva también en el aislamiento de receptores en compartimentos endosómicos, lo cual neutraliza de forma eficaz la actividad de señalización del receptor adrenérgico β. El receptor se puede reciclar y reinsertar en la membrana plasmática. **C)** La ocupación prolongada de un receptor por parte de un agonista puede provocar una regulación por disminución del receptor y la degradación final del receptor. Las células también pueden reducir el número de receptores de superficie inhibiendo la transcripción o la traducción de la codificación génica del receptor *(esto no está representado en la figura).*

fractarios. Tras la apertura del canal inducida por la despolarización de la membrana, el canal de sodio dependiente de voltaje se cierra espontáneamente y no se puede volver a abrir durante un período determinado (denominado **período refractario**). Esta propiedad inherente del canal determina la velocidad máxima a la que las neuronas se pueden estimular y transmitir información.

El efecto de la unión fármaco-receptor también puede alterarse por cambios en el número de receptores en la superficie o el interior de una célula inducidos por el propio fármaco. Un ejemplo de mecanismo molecular por el que se puede alterar el número de receptores se denomina **regulación por disminución.** En este fenómeno, la estimulación prolongada de los receptores por el ligando induce a la célula a endocitar los receptores, secuestrándolos en vesículas endocíticas. Este aislamiento evita que los receptores entren en contacto con los ligandos, lo que provoca desensibilización celular. Cuando el estímulo que causó el

TABLA 1-6. Mecanismos de regulación del receptor

MECANISMO	DEFINICIÓN
Taquifilaxia	La administración repetida de la misma dosis de un fármaco hace que su efecto disminuya con el tiempo
Desensibilización	Menor capacidad de responder a la estimulación por parte de un fármaco o ligando
Homóloga	Respuesta menor en un solo tipo de receptor
Heteróloga	Respuesta menor en dos o más tipos de receptor
Inactivación	Pérdida de capacidad de un receptor de responder a estimulación por parte de un fármaco o ligando
Refractario	Tras la estimulación de un receptor, es necesario que transcurra cierto tiempo antes de que la siguiente interacción fármaco-receptor pueda producir un efecto
Regulación por disminución	Una interacción fármaco-receptor repetida o persistente provoca la retirada del receptor de los sitios en los que podrían darse las interacciones fármaco-receptor ulteriores

encierro de receptores disminuye, éstos pueden reutilizarse en la superficie celular, y por tanto pueden recobrar su estado funcional (fig. 1-10). Las células también tienen la capacidad de alterar el ritmo de síntesis o degradación de los receptores, con lo que pueden regular el número de receptores disponibles para unirse a fármacos. El aislamiento de receptores y las alteraciones en la síntesis y la degradación de receptores se producen a una escala temporal mayor que la de la fosforilación y tienen también unos efectos más duraderos. La tabla 1-6 contiene un resumen de los mecanismos por los que se pueden regular los efectos de las interacciones fármaco-receptor.

FÁRMACOS QUE NO SE AJUSTAN AL MODELO FÁRMACO-RECEPTOR

Si bien hay muchos fármacos que interactúan con uno de los tipos básicos de receptor indicados en este capítulo, hay otros que actúan mediante mecanismos no mediados por receptores. Dos ejemplos de esto son los diuréticos osmóticos y los antiácidos.

Los diuréticos controlan el equilibrio hidroelectrolítico del organismo: para ello alteran las tasas relativas de absorción y secreción de agua e iones del riñón. Muchos de estos fármacos actúan sobre los canales iónicos. No obstante, existe una clase de diuréticos que altera el equilibrio hidroelectrolítico mediante un cambio directo en la osmolaridad de la nefrona, en vez de unirse a los canales iónicos o a los receptores acoplados a proteínas G. El azúcar **manitol** se secreta en la luz de la nefrona, lo que aumenta la osmolaridad de la orina hasta tal punto que el agua de la sangre peritubular se vierte a la luz del túbulo. Este desplazamiento de líquidos sirve para aumentar el volumen de orina y reducir a la vez el volumen sanguíneo.

Otra clase de fármacos que no se ajustan al modelo fármaco-receptor es la de los antiácidos, que se utilizan para tratar el reflujo gastroesofágico y la úlcera péptica. Al contrario que los fármacos antiulcerosos que se unen a los receptores que intervienen en la generación fisiológica de ácido gástrico, los antiácidos

actúan de forma no específica mediante la absorción o la neutralización química de los ácidos del estómago. Varios de estos agentes son, por ejemplo, bases como el $NaHCO_3$ y el $Mg(OH)_2$.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Aunque las particularidades moleculares de las interacciones fármaco-receptor varían enormemente entre fármacos de distintas clases y receptores de diferentes tipos, los seis mecanismos de acción fundamentales descritos en este capítulo sirven de paradigmas de los principios de la farmacodinámica. La posibilidad de clasificar fármacos en función de sus mecanismos de acción permite simplificar el estudio de la farmacología, ya que por lo general el mecanismo de acción molecular de un fármaco puede vincularse con sus niveles de acción celulares, tisulares, de órganos y de sistemas. Por otro lado, se puede entender con mayor facilidad cómo media un fármaco determinado sus efectos terapéuticos y sus efectos indeseados o adversos en un paciente concreto. El objetivo principal del desarrollo moderno de fármacos es conseguir moléculas muy selectivas, diseñadas específicamente para la diana causante de la enfermedad. Conforme avance el conocimiento del desarrollo de fármacos y las bases genéticas y fisiopatológicas de las enfermedades, los médicos y los científicos aprenderán a combinar la especificidad *molecular* de un fármaco con la especificidad *genética* y *fisiopatológica* de la diana del fármaco, de forma que pueda haber terapias cada vez más selectivas.

Agradecimientos

Agradecemos a Christopher W. Cairo y Josef B. Simon sus valiosas contribuciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels. 3rd ed. *Br J Pharmacol* 2008;153(Suppl 2):S1–S209. *(Breve perspectiva de las dianas moleculares farmacológicas, organizadas por tipos de receptores.)*

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry.* 6th ed. New York: WH Freeman and Company; 2006. *(Contiene información estructural sobre receptores, en especial sobre proteínas G.)*

Lagerstom MC, Schloth HB. Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:339–357. *(Explica las cinco familias de receptores acoplados a proteínas G, con miras al futuro desarrollo de fármacos.)*

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. *(Contiene una descripción detallada de las interacciones fármaco-receptor.)*

Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:129–138. *(Pone de relieve los primeros resultados positivos y las cuestiones que aún quedan por resolver en el desarrollo de tratamientos con ARNi.)*

Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009;9:28–39. *(Explica la desregulación de las proteína cinasas en el cáncer y el modo en que fármacos como el imatinib van dirigidos a estas moléculas.)*

2

Farmacodinámica

Quentin J. Baca y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 17-18
UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR 17
RELACIONES DOSIS-RESPUESTA 18
Relaciones dosis-respuesta graduales 19
Relaciones dosis-respuesta cuantales 19
INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR 20
Agonistas 20
Antagonistas 21
Antagonistas de receptores competitivos 21
Antagonistas de receptores no competitivos 22
Antagonistas no de receptores 23
Agonistas parciales 23
Agonistas inversos 24
Receptores de reserva 24
CONCEPTOS EN TERAPÉUTICA 25
Índice terapéutico y margen terapéutico 25
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 26
Lecturas recomendadas 26

INTRODUCCIÓN

«Farmacodinámica» es el término con el que se describen los efectos de un fármaco en el organismo. Estos efectos suelen describirse en términos cuantitativos. En el capítulo anterior se trataron las interacciones moleculares mediante las cuales los agentes farmacológicos ejercen sus efectos. La integración de estas acciones moleculares en un efecto sobre el organismo en conjunto es el tema de este capítulo. Es importante describir los efectos de un fármaco cuantitativamente para poder determinar los intervalos de dosis correctos para los pacientes, y también para comparar la potencia, la eficacia y la seguridad de un fármaco frente a las de otro.

UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

El estudio de la farmacodinámica se basa en el concepto de unión fármaco-receptor. Cuando un fármaco o un ligando endógeno (como puede ser una hormona o un neurotransmisor) se une a su receptor, esta interacción puede provocar una respuesta. Cuando hay un número lo bastante elevado de receptores unidos (u «ocupados») en la superficie o en el interior de una célula, posiblemente pueda apreciarse el efecto acumulativo de la «ocupación» de los receptores de esa célula. En algún momento pueden estar ocupados todos los receptores: se podrá observar entonces una respuesta máxima (una excepción a esto es lo constituyen los receptores de reserva; v. a continuación). Cuando se produce la respuesta en muchas células, el efecto puede observarse en el órgano o incluso en el paciente. En cualquier caso, todo empieza con la unión de un fármaco o ligando a un receptor (a efectos de las explicaciones aquí contenidas, «fármaco» y «ligando» se emplearán de forma intercambiable durante el resto del capítulo). Por ello sería útil disponer de un modelo que describa de forma precisa la unión de un fármaco a un receptor y prediga el efecto de aquél en los niveles molecular, celular, tisular (órganos) y del organismo (paciente). En este apartado se describe un modelo de este tipo.

Considérese el caso más simple, en el que el receptor está libre (sin ocupar) o unido de forma reversible a un fármaco (ocupado). Se puede describir este caso de la siguiente forma:

$$L + R \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftarrows}} LR \qquad \textbf{Ecuación 2-1}$$

donde L es el ligando (el fármaco), R el receptor libre y LR el complejo formado por el fármaco y el receptor unidos. En equilibrio, la fracción de receptores en cada estado depende de la constante de disociación, K_d, donde $K_d = k_{off}/k_{on}$. K_d es una propiedad intrínseca de cualquier par fármaco-receptor. Si bien K_d varía con la temperatura, la del cuerpo humano es relativamente constante, y por tanto puede suponerse que K_d es una constante en todas las combinaciones fármaco-receptor.

Según la ley de masas, la relación entre el receptor libre y el receptor unido puede describirse de la siguiente forma:

$$K_d = \frac{[L][R]}{[LR]}\text{, reorganizada como } [LR] = \frac{[L][R]}{K_d} \qquad \textbf{Ecuación 2-2}$$

donde $[L]$ es la concentración de ligando libre, $[R]$ la concentración de receptor libre y $[LR]$ la concentración de complejo ligando-receptor. Como K_d es una constante, de esta ecuación pueden deducirse algunas propiedades importantes de la interacción fármaco-receptor. La primera es que conforme aumenta la concentración de ligando, aumenta también la concentración de receptores ocupados. La segunda, que no es tan obvia, es que conforme aumenta la concentración de receptor libre (como puede ocurrir, por ejemplo, en condiciones patológicas o tras varias exposiciones a un fármaco), aumenta también la concentración de receptores ocupados. Por tanto, *puede darse un aumento en el efecto de un fármaco por un aumento en la concentración tanto del ligando como del receptor.*

No obstante, el resto de las explicaciones de este capítulo seguirá la suposición de que la concentración total de receptores

Golan3e_CH02_cast.indd 17 18/03/12 19:46

CASO

El almirante X es capitán de submarino jubilado de 66 años que ha fumado dos paquetes al día durante 35 años y tiene antecedentes familiares de enfermedad coronaria. Aunque suele hacer caso omiso de los consejos de sus médicos, ahora toma la pravastatina que le han recetado para reducir el colesterol y ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de oclusión coronaria.

Un día, mientras se afana en su taller de carpintería, el almirante X empieza a sentir opresión en el pecho. Enseguida la opresión se hace dolorosa, y el dolor se irradia al brazo izquierdo. Llama al número de emergencias, y una ambulancia lo lleva al servicio de urgencias de la zona. Tras la evaluación, se diagnostica que el almirante X ha sufrido un infarto de miocardio anterior. Como no es posible trasladarle a un hospital con un laboratorio de cateterismo cardíaco en los 90 min siguientes a su llegada al servicio de urgencias, y no presenta contraindicaciones específicas para un tratamiento trombolítico (como, p. ej., hipertensión sin controlar, antecedentes de ictus o intervención quirúrgica reciente), el médico inicia un tratamiento con un trombolítico, el activador tisular de plasminógeno (tPA), y heparina como anticoagulante. Habida cuenta de que los índices terapéuticos de estos fármacos son bajos, la administración de dosis incorrectas de ambos fármacos puede tener unas consecuencias nefastas (hemorragia y muerte). De ahí que se vigile estrechamente al almirante X y se determine periódicamente el efecto farmacológico de la heparina analizando el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Los síntomas del almirante X remiten en las horas siguientes, si bien tiene que permanecer hospitalizado para que se le controle. Al cabo de 4 días en el hospital se le da de alta; entre los medicamentos que se le recetan hay pravastatina, ácido acetilsalicílico, atenolol, lisinopril y clopidogrel con vistas a prevenir un segundo infarto de miocardio.

Preguntas

1. ¿De qué manera la interacción molecular de un fármaco con su receptor determina su potencia y su eficacia?
2. ¿Por qué cuando un fármaco tiene un índice terapéutico bajo, el médico debe tener más cuidado al administrarlo?
3. ¿Qué propiedades de determinados fármacos, como el ácido acetilsalicílico, permiten tomarlos sin vigilar su concentración en sangre, mientras que otros fármacos, como la heparina, sí deben ser vigilados?

es una constante, de forma que $[LR] + [R] = [R_o]$. Esto permite reorganizar la ecuación 2-2 de la siguiente forma:

$$[R_o] = [R] + [LR] = [R] + \frac{[L][R]}{K_d}$$

$$= [R]\left(1 + \frac{[L]}{K_d}\right) \qquad \textbf{Ecuación 2-3}$$

Al resolver $[R]$ y sustituir la ecuación 2-3 en la ecuación 2-2, se obtiene:

$$[LR] = \frac{[R_o]\,[L]}{[L] + K_d}\text{, reorganizada como}$$

$$\frac{[LR]}{[R_o]} = \frac{[L]}{[L] + K_d} \qquad \textbf{Ecuación 2-4}$$

Obsérvese que el lado izquierdo de esta ecuación, $[LR]/[R_o]$, representa la fracción de todos los receptores disponibles que están unidos al ligando.

En la figura 2-1 hay dos gráficas de la ecuación 2-4 que representan la unión de dos fármacos hipotéticos al mismo receptor. Estas gráficas se conocen como **curvas de unión fármaco-receptor.** La figura 2-1 A es una gráfica lineal, mientras que la figura 2-1 B es la misma gráfica a escala semilogarítmica. Como las respuestas a los fármacos se producen en un intervalo amplio de dosis (concentraciones), la gráfica semilogarítmica sirve para mostrar datos de unión fármaco-receptor. Las dos interacciones fármaco-receptor se caracterizan por poseer valores diferentes de K_d, en este caso $K_{dA} < K_{dB}$.

Obsérvese en la figura 2-1 que la máxima unión fármaco-receptor se produce cuando $[LR]$ es igual a $[R_o]$, es decir, cuando $[LR]/[R_o] = 1$. Obsérvese también que, según la ecuación 2-4, cuando $[L] = K_d$, $[LR]/[R_o] = K_d/2K_d = 1/2$. Por tanto, *$K_d$ puede definirse como la concentración de ligando a la que el 50 % de los receptores disponibles están ocupados.*

RELACIONES DOSIS-RESPUESTA

La farmacodinámica de un fármaco puede cuantificarse mediante la relación entre la dosis (concentración) del fármaco y la respuesta del organismo (del paciente) a ese fármaco. Por intuición sería de esperar que la relación dosis-respuesta se correspondiera estrechamente con la relación de unión fármaco-receptor: efectivamente, así es en muchas combinaciones fármaco-receptor. En consecuencia, una suposición útil en esta fase de lo expuesto es que *la respuesta de un fármaco es proporcional a la concentración de receptores que están unidos al fármaco (es decir, que están ocupados por éste).* Esta suposición puede cuantificarse mediante la siguiente relación:

$$\frac{\text{respuesta}}{\text{respuesta máx.}} \quad \frac{[DR]}{[R_o]} \quad \frac{[D]}{[D]\ \ K_d} \qquad \textbf{Ecuación 2-5}$$

donde $[D]$ es la concentración de fármaco libre, $[DR]$ la concentración de complejo fármaco-receptor, $[R_o]$ es la concentración de receptores totales y K_d la constante de disociación de equilibrio de la interacción fármaco-receptor. (Obsérvese que el lado derecho de la ecuación 2-5 equivale a la ecuación 2-4, al sustituir $[D]$ por $[L]$.) Más adelante se analizan las posibilidades de generalización de esta suposición.

Hay dos grandes tipos de relaciones dosis-respuesta: graduales y cuantales. La diferencia entre los dos métodos es que las relaciones graduales describen el efecto de varias dosis de fármaco en un individuo, mientras que las relaciones cuantales muestran el efecto de varias dosis de un fármaco en una población.

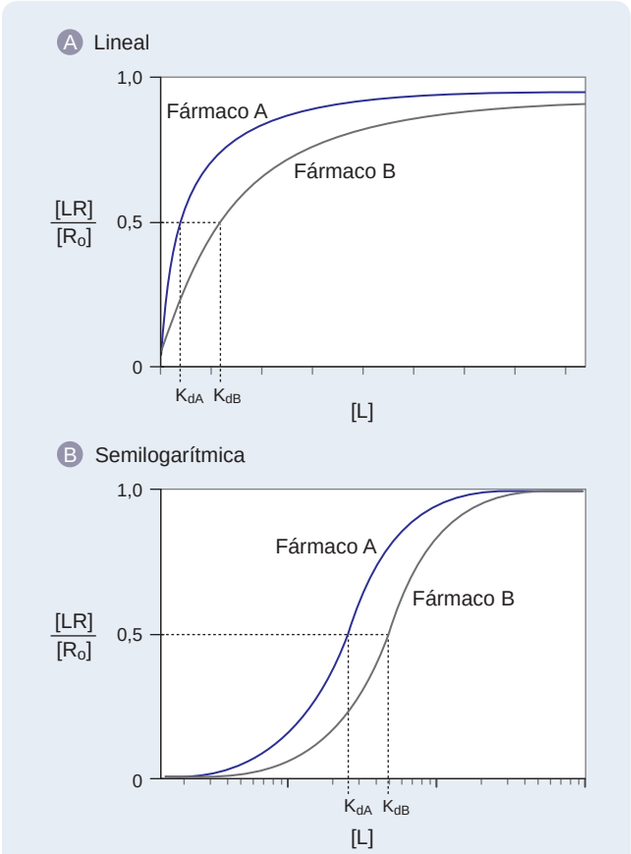


FIGURA 2-1. Curvas de unión ligando-receptor. A) Gráfica lineal de unión fármaco-receptor de dos fármacos con valores de K_d diferentes. **B)** Gráfica semilogarítmica de la misma unión fármaco-receptor. K_d es la constante de disociación de equilibrio de una interacción fármaco-receptor determinada: una K_d más baja indica que existe una interacción fármaco-receptor más estrecha (una afinidad mayor). Dada esta relación, el fármaco A, que tiene la K_d más baja, se unirá a una proporción mayor de receptores totales que el fármaco B a cualquier concentración del fármaco. Obsérvese que K_d corresponde a la concentración de ligando [*L*] a la que el 50 % de los receptores están unidos al ligando (ocupados por él). [*L*] es la concentración de ligando (fármaco) libre (no unido), [*LR*] es la concentración de complejos ligando-receptor y [R_o] la concentración total de receptores, ocupados y no ocupados. Por tanto, [*LR*]/[R_o] es la *ocupación fraccional* de los receptores, o la fracción de ocupación de receptores, o sea, la fracción del total de receptores que están ocupados por un ligando (unidos a él).

Relaciones dosis-respuesta graduales

En la figura 2-2 se ven las curvas dosis-respuesta graduales de dos fármacos hipotéticos que provocan la misma respuesta biológica. Las curvas están representadas tanto a escala lineal como semilogarítmica, y tienen una forma similar a las de la figura 2-1, lo cual concuerda con la suposición de que la respuesta es proporcional a la ocupación de receptores.

De la curva dosis-respuesta gradual pueden deducirse dos parámetros importantes: potencia y eficacia. La **potencia (CE_{50})** de un fármaco es la concentración a la que ese fármaco provoca el 50 % de su respuesta máxima. La **eficacia ($E_{máx}$)** es *la respuesta máxima que produce el fármaco*. De acuerdo con la suposición anterior, se puede considerar la eficacia como el estado en el que la señalización mediada por receptores es máxima y, en consecuencia, no se producirá una respuesta mayor al añadir más fármaco. Esto suele ocurrir cuando todos los receptores están ocupados por el fármaco. No obstante, algunos fármacos consiguen provocar una respuesta máxima cuando menos del 100 % de los receptores del fármaco están ocupados; los receptores restantes pueden denominarse **receptores de reserva.** Este concepto se describirá con más detalle a continuación. Obsérvese nuevamente que la curva dosis-respuesta gradual de la figura 2-2 guarda una gran similitud con la curva de unión fármaco-receptor de la figura 2-1, con CE_{50} en sustitución de K_d y $E_{máx}$ en sustitución de R_o.

Relaciones dosis-respuesta cuantales

La relación dosis-respuesta cuantal representa la fracción de la población que responde a una dosis determinada de fármaco como función de la dosis de fármaco. Las relaciones dosis-respuesta cuantales describen las concentraciones de un fármaco que producen un efecto determinado en una población. En la figura 2-3

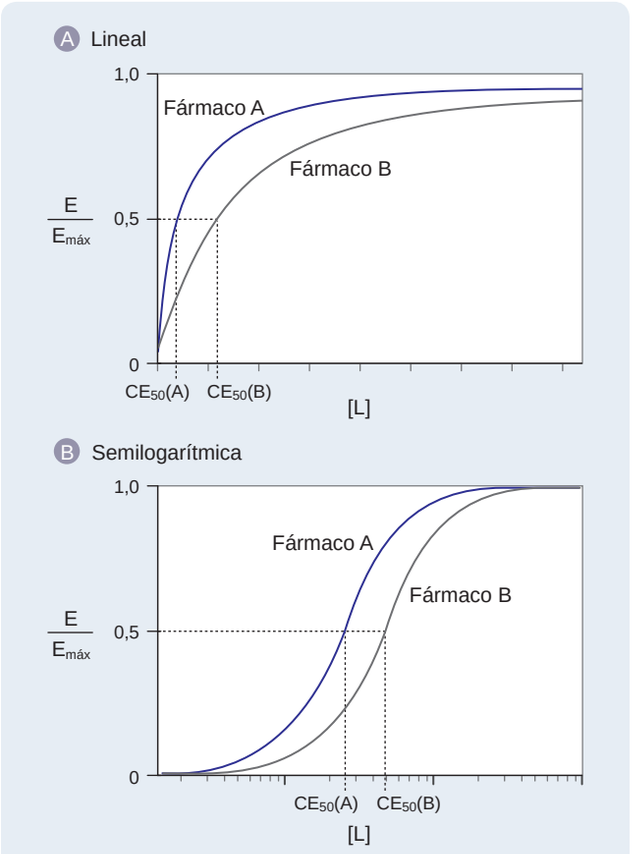


FIGURA 2-2. Curvas dosis-respuesta graduales. Las curvas dosis-respuesta graduales muestran el efecto de un fármaco como función de su concentración. **A)** Gráfica lineal de curvas dosis-respuesta graduales de dos fármacos. **B)** Gráfica semilogarítmica de las mismas curvas dosis-respuesta. Obsérvese el gran parecido con la figura 2-1: se ha sustituido la fracción de receptores ocupados [*LR*]/[R_o] por el efecto fraccional $E/E_{máx}$, donde *E* es una respuesta cuantificable a un fármaco (p. ej., un aumento de la presión sanguínea). CE_{50} es la potencia del fármaco, o la concentración a la que el fármaco provoca el 50 % de su efecto máximo. En la figura, el fármaco A es más potente que el B porque provoca la mitad del efecto máximo a una concentración inferior que la del fármaco B. Los fármacos A y B muestran tener la misma eficacia (la respuesta máxima al fármaco). Obsérvese que la potencia y la eficacia no tienen una relación intrínseca: un fármaco puede ser extremadamente potente pero tener muy poca eficacia, y viceversa. [*L*] es la concentración de fármaco, *E* es el efecto, $E_{máx}$ la eficacia y CE_{50} la potencia.

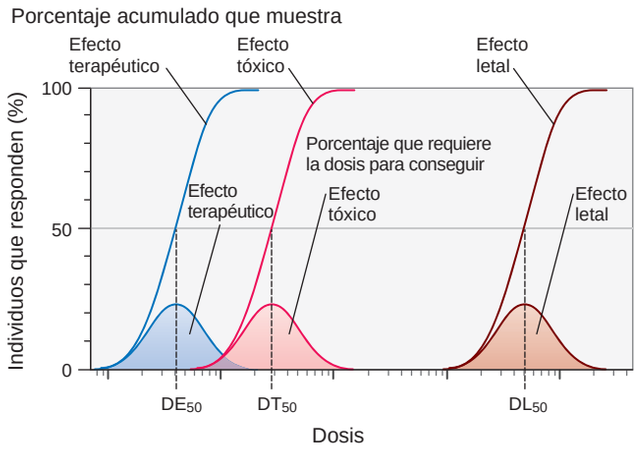


FIGURA 2-3. Curvas dosis-respuesta cuantales. Las curvas dosis-respuesta cuantales muestran el efecto promedio de un fármaco, como función de su concentración, en una población. Aquí, la respuesta de los sujetos se valora en función de su presencia o ausencia (p. ej., dormir o no dormir), y este resultado se emplea para representar el porcentaje de individuos que responden a cada dosis de fármaco. Las relaciones dosis-respuesta cuantales son útiles para predecir los efectos de un fármaco al administrarlo a una población de individuos y para determinar las dosis tóxicas y letales según la población. Estas dosis se denominan DE_{50} (dosis a la que el 50 % de los sujetos muestra respuesta terapéutica a un fármaco), DT_{50} (dosis a la que el 50 % de los sujetos muestra una respuesta tóxica a un fármaco) y DL_{50} (dosis a la que el 50 % de los sujetos muere). Obsérvese que DE_{50} es la dosis a la que el 50 % de los sujetos responden a un fármaco, mientras que CE_{50} (como se describió en la figura anterior) es la dosis a la que un fármaco provoca la mitad del efecto máximo en un sujeto.

pueden verse ejemplos de curvas dosis-respuesta cuantales. Dadas las diferencias en cuanto a respuesta biológica entre individuos, los efectos de un fármaco se observan en un intervalo de dosis. Las respuestas se definen como presentes o ausentes (es decir, *cuantales*, no *graduales*). Los criterios de valoración tales como «dormir/no dormir» o «vivo a los 12 meses/no vivo a los 12 meses» son ejemplos de respuestas cuantales; en contraposición, las relaciones dosis-respuesta graduales se generan mediante respuestas escalonadas como son las variaciones en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca. El objetivo es generalizar un resultado sobre una población, en vez de examinar el efecto gradual de distintas dosis de fármaco en un único individuo. Entre los tipos de respuestas que pueden examinarse mediante la relación dosis-respuesta cuantal están la efectividad (el efecto terapéutico), la toxicidad (los efectos adversos) y la letalidad (el efecto letal). Las dosis que producen estas respuestas en el 50 % de la población se conocen como **dosis efectiva media (DE_{50}), dosis tóxica media (DT_{50})** y **dosis letal media (DL_{50}),** respectivamente.

INTERACCIONES FÁRMACO-RECEPTOR

De muchos receptores de fármacos se puede considerar que poseen dos estados estructurales en equilibrio reversible uno con otro. Estos dos estados se denominan **estado activo** y **estado inactivo.** Muchos fármacos actúan como ligandos de dichos receptores y afectan a la probabilidad de que el receptor tenga preponderantemente una conformación o la otra. Las propiedades farmacológicas de los fármacos se deben con frecuencia a los efectos que ejercen éstos sobre el estado de sus receptores correspondientes. Un fármaco que, al unirse a su receptor, favorece la existencia de la conformación activa del receptor se denomina **agonista;** un fármaco que evita la activación del receptor inducida por agonistas se denomina **antagonista.** Hay fármacos que no se ajustan bien a esta definición sencilla de agonista y antagonista, entre ellos los **agonistas parciales** y los **agonistas inversos.** En los apartados siguientes se describen estas clasificaciones farmacológicas con más detalle.

Agonistas

Un agonista es una molécula que se une a un receptor y lo estabiliza en una determinada conformación (normalmente, la conformación activa). Al unirse a un agonista, un receptor normal tiene más probabilidades de adoptar la estructura activa que la inactiva. Dependiendo del receptor, los agonistas pueden ser fármacos o ligandos endógenos. En la ecuación 2-6 puede verse un modelo útil para entender la relación entre la unión de agonistas y la activación de receptores:

$$\begin{array}{ccc} D + R & \rightleftarrows & D + R^* \\ \downarrow\uparrow & & \downarrow\uparrow \\ DR & \rightleftarrows & DR^* \end{array} \qquad \textbf{Ecuación 2-6}$$

donde D y R son las concentraciones de fármaco sin unir (libre) y de receptor, respectivamente; DR es la concentración de complejo agonista-receptor, y R^* la conformación activa del receptor. En la mayor parte de los receptores y agonistas, R^* y DR son especies no estables que existen sólo durante un breve período y que son cuantitativamente insignificantes en comparación con R y DR^*. Por consiguiente, en la mayoría de los casos, la ecuación 2-6 se simplifica a:

$$D + R \rightleftarrows DR^* \qquad \textbf{Ecuación 2-7}$$

Obsérvese que la ecuación 2-7 es idéntica a la ecuación 2-1, con la que se analizó la unión fármaco-receptor. Esto indica que, con la mayoría de los receptores, la unión a agonistas es proporcional a la activación de receptores. No obstante, algunos receptores tienen una estabilidad limitada en las conformaciones R^* y/o DR; en estos casos hay que reformular la ecuación 2-6 (v. a continuación).

La ecuación 2-6 sirve también para ilustrar cuantitativamente los conceptos de potencia y eficacia. Recuérdese que la potencia refleja la concentración de agonista necesaria para generar el 50 % del efecto máximo posible, y que la eficacia se cuantifica por el efecto máximo del agonista. Suponiendo que un receptor no esté activo salvo cuando esté unido a un fármaco (es decir, que R^* sea insignificante en comparación con DR^*), la ecuación 2-8 ofrece una descripción cuantitativa de la potencia y la eficacia:

$$D + R \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftarrows}} DR \underset{k_\beta}{\overset{k_\alpha}{\rightleftarrows}} DR^* \qquad \textbf{Ecuación 2-8}$$

Potencia **Eficacia**

En esta ecuación, k_α es la constante de velocidad de activación de receptor, mientras que k_β es la constante de velocidad de desactivación de receptor. Esta ecuación pone de manifiesto la relación entre la potencia ($K_d = k_{off}/k_{on}$) y la unión de agonistas ($D + R \rightleftarrows DR$), así como también la relación entre la eficacia (k_α/k_β) y el cambio conformacional necesario para la activación de los receptores ($DR \rightleftarrows DR^*$). Estas relaciones emergen de forma intuitiva al considerar que los fármacos más potentes son aquellos que tienen una afinidad mayor por sus receptores (K_d menor), mientras que los fármacos más eficaces son aquellos que causan la activación de una proporción mayor de receptores.

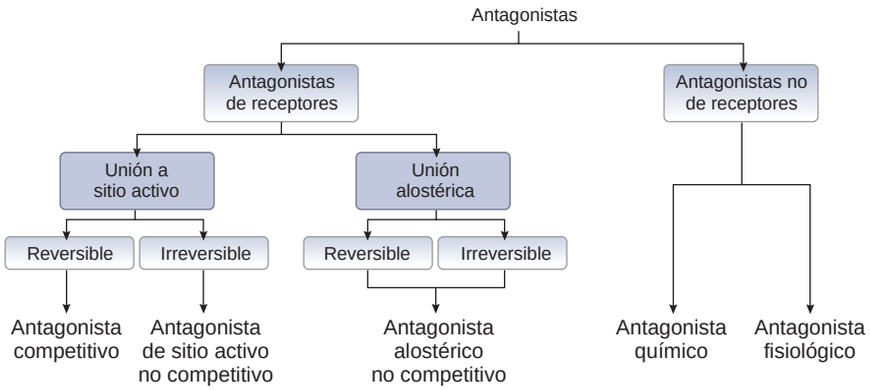


FIGURA 2-4. Clasificación de antagonistas. Los antagonistas pueden clasificarse según se unan a un sitio del receptor para agonistas (antagonistas de receptores) o interrumpan la señalización agonista-receptor por otros medios (antagonistas no de receptores). Los antagonistas de receptores pueden unirse al sitio (activo) del agonista o a un sitio alostérico de éste; en ambos casos, no afectan a la actividad basal del receptor (esto es, la actividad del receptor en ausencia del agonista). Los antagonistas de receptores en el sitio (activo) para el agonista evitan que el agonista se una al receptor. Si el antagonista compite con el ligando por unirse al sitio para el agonista, se denomina antagonista competitivo; a concentraciones elevadas del agonista se supera el antagonismo competitivo. Los antagonistas del sitio para el agonista no competitivos se unen mediante enlaces covalentes o con una afinidad muy elevada al sitio para el agonista, de forma que incluso a concentraciones elevadas, el agonista no puede activar el receptor. Los antagonistas de receptores alostéricos se unen al receptor en un sitio distinto al del agonista. No compiten directamente con el agonista por unirse al receptor, sino que más bien alteran la K_d de unión al agonista o inhiben la respuesta del receptor a la unión al agonista. A concentraciones altas de agonista, por lo general no se puede revertir el efecto de un antagonista alostérico. Los antagonistas no de receptores se enmarcan en dos categorías: los antagonistas químicos atrapan al agonista y con ello evitan que interactúe con el receptor, mientras que los antagonistas fisiológicos inducen una respuesta fisiológica opuesta a la del agonista, si bien lo hacen mediante un mecanismo molecular en el que no interviene el receptor del agonista.

Antagonistas

Un antagonista es una molécula que inhibe la acción de un agonista pero que no tiene ningún efecto en ausencia de éste. En la figura 2-4 puede verse una forma de clasificar los distintos tipos de antagonistas. Éstos pueden dividirse en antagonistas de receptores y no de receptores. Un **antagonista de receptores** se une tanto al sitio activo (sitio de unión del agonista) como a un sitio alostérico de un receptor. La unión de un antagonista al sitio activo evita la unión de un agonista al receptor, mientras que la unión de un antagonista a un sitio alostérico altera la K_d de unión del agonista o bien evita el cambio conformacional necesario para la activación del receptor. Los antagonistas de receptores pueden dividirse también en **antagonistas reversibles** e **irreversibles;** es decir, antagonistas que se unen a sus receptores de forma reversible y antagonistas que lo hacen de forma irreversible. La figura 2-5 ilustra los efectos generales de estos tipos de antagonistas sobre la unión de los agonistas; en los apartados siguientes se explica esto con más detalle.

Un **antagonista no de receptores** no se une al mismo receptor que un agonista, pero aun así inhibe la capacidad de un agonista de iniciar una respuesta. Desde el punto de vista molecular, esta inhibición puede producirse directamente sobre el agonista (p. ej., mediante anticuerpos), inhibiendo una molécula que intervenga en una fase posterior de la vía de activación o activando una vía que se contraponga a la acción del agonista. Los antagonistas no de receptores pueden dividirse en antagonistas químicos y antagonistas fisiológicos. Los **antagonistas químicos** inactivan un agonista antes de que tenga la oportunidad de actuar (p. ej., mediante neutralización química); los **antagonistas fisiológicos** causan un efecto fisiológico opuesto al que induce el agonista.

En el apartado siguiente se explican los antagonistas de receptores competitivos y no competitivos. En éste también se analizan brevemente los antagonistas no de receptores.

Antagonistas de receptores competitivos

*Un **antagonista competitivo** se une de forma reversible al sitio activo de un receptor.* Al contrario que un agonista, que también se une al sitio activo del receptor, un antagonista competitivo no estabiliza la conformación necesaria para la activación de un receptor. Por tanto, el antagonista impide que un agonista se una a su receptor, al tiempo que mantiene al receptor en la conforma-

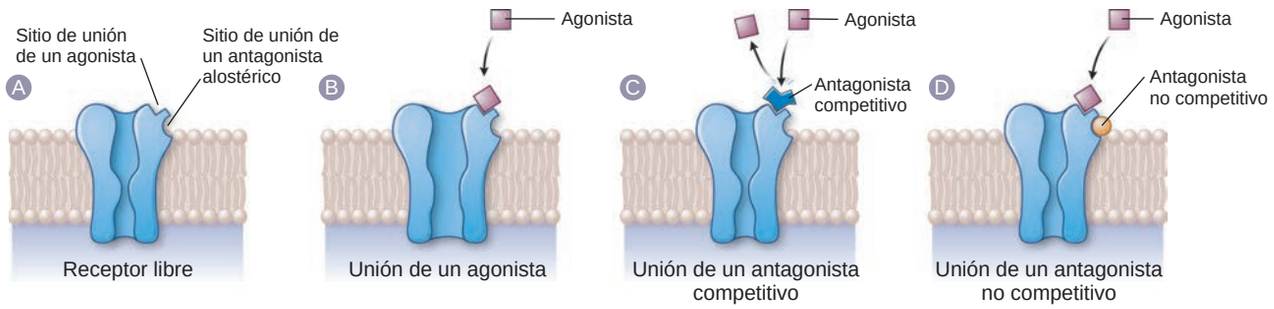


FIGURA 2-5. Tipos de antagonistas de receptores. Esquema que ilustra las diferencias entre los antagonistas del sitio (activo) para el agonista y los alostéricos. **A)** Receptor libre e inactivo. **B)** Receptor activado por el agonista. Obsérvese el cambio conformacional que la unión del agonista induce en el receptor: por ejemplo, la apertura de un canal iónico transmembrana. **C)** Los antagonistas para el sitio del agonista se unen al sitio para el agonista del receptor, pero no lo activan; lo que hacen estos agentes es bloquear la unión del agonista al receptor. **D)** Los antagonistas alostéricos se unen a un sitio alostérico (distinto del sitio para el agonista) y con ello evitan la activación del receptor, aun cuando el agonista esté unido al receptor.

ción inactiva. La ecuación 2-9 es una variante de la ecuación 2-7 que incorpora el efecto de un antagonista competitivo (*A*).

$$AR \rightleftarrows A + D + R \rightleftarrows DR^* \qquad \textbf{Ecuación 2-9}$$

En esta ecuación existe una fracción de las moléculas de receptor libres (*R*) que no puede formar un complejo fármaco (agonista)-receptor (*DR**), ya que la unión del receptor al antagonista provoca la formación de un complejo (*AR*) en su lugar. De hecho, la formación del complejo *AR* da pie a una segunda reacción de equilibrio que compite con el equilibrio de la unión agonista-receptor. Obsérvese que *AR* no puede pasar, mediante un cambio conformacional, al estado activo (*R**) del receptor.

Mediante un análisis cuantitativo se obtiene la siguiente ecuación, correspondiente a la unión del agonista (*D*) al receptor en presencia de un antagonista competitivo (*A*):

$$\frac{[DR]}{[R_o]} = \frac{[D]}{[D] + K_d\left(1 + \frac{[A]}{K_A}\right)} \qquad \textbf{Ecuación 2-10}$$

La ecuación 2-10 es similar a la ecuación 2-4, excepto porque la K_d efectiva se ha visto aumentada por un factor de $(1+ [A]/K_A)$, donde K_A es la constante de disociación de la unión del antagonista al receptor (es decir, $K_A = [A][R]/[AR]$). Como un aumento en K_d equivale a una disminución de la potencia, *la presencia de un antagonista competitivo (A) reduce la potencia de un agonista (D) por un factor de* $(1 + [A]/K_A)$. Si bien la potencia de un agonista disminuye conforme aumenta la concentración de antagonista competitivo, la eficacia del agonista no sufre cambios. Esto se debe a que la concentración de agonista [*D*] se puede aumentar de modo que contrarreste («desplace») al antagonista, lo cual «suprime» o revierte el efecto del antagonista. En la figura 2-6 A puede verse el efecto de un antagonista competitivo sobre la relación dosis-respuesta del agonista. Obsérvese que el antagonista competitivo tiene el efecto de desviar la curva dosis-respuesta del agonista a la derecha, lo cual reduce la potencia del agonista al tiempo que mantiene la eficacia del agonista.

La **pravastatina,** el fármaco empleado para reducir el colesterol del almirante en el caso introductorio, es un ejemplo de antagonista competitivo. La pravastatina es un hipolipoproteinemiante que pertenece a la clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Dicha enzima cataliza la reducción de HMG-CoA, que es el paso limitante en la biosíntesis del colesterol. La similitud entre las estructuras moleculares de las estatinas y la HMG-CoA permite que la molécula de estatina se una al sitio activo de la HMG-CoA reductasa y evite con ello la unión de la HMG-CoA. La inhibición de la HMG-CoA reductasa disminuye la síntesis de colesterol endógeno y, como resultado, reduce la concentración de colesterol del paciente. Esta inhibición es reversible, ya que no se forman enlaces covalentes entre la estatina y la enzima. En el capítulo 19 se puede acceder a una descripción más detallada de la pravastatina y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Antagonistas de receptores no competitivos

Los **antagonistas no competitivos** pueden unirse tanto al sitio activo como a un sitio alostérico de un receptor (fig. 2-4). Un antagonista no competitivo que se una al sitio activo puede hacerlo mediante enlaces covalentes o mediante una afinidad muy alta. En cualquier caso, la unión es, de hecho, irreversible. Dado que el antagonista se une de forma irreversible, el sitio activo no se puede «liberar» ni con elevadas concentraciones del agonista, por ello se trata de un antagonismo no competitivo.

La acción de un antagonista alostérico no competitivo consiste en evitar que el receptor se active, incluso cuando el agonista esté unido al sitio activo de éste. Un antagonista alostérico muestra su antagonismo alostérico independientemente de la reversibilidad de su unión, ya que dicho antagonista no actúa compitiendo con el agonista por la unión al sitio activo, sino que más bien evita la activación del receptor. En todo caso, la reversibilidad de la unión al antagonista es importante, ya que el efecto de un antagonista irreversible no disminuye cuando se elimina el fármaco libre (no unido) del organismo, mientras que el efecto de un antagonista reversible se puede «superar» con el tiempo, a medida que se disocia del receptor (v. ecuación 2-9).

Un receptor ocupado por un antagonista no competitivo no se puede activar más mediante la unión de un agonista. En consecuencia, se reduce la respuesta máxima (eficacia) del agonista. Una diferencia característica entre antagonistas competitivos y no competitivos es que *los antagonistas competitivos reducen la potencia del agonista, mientras que los antagonistas no competitivos reducen la eficacia del agonista*. Esta diferencia puede explicarse considerando que un antagonista competitivo compite continuamente por unirse a receptores, lo cual reduce de forma eficaz la afinidad del receptor por el agonista sin limitar el número de receptores disponibles. En cambio, un antagonista no competitivo elimina del sistema los receptores funcionales, con lo que limita el número de receptores disponibles. En la figura 2-6 A y B se comparan los efectos de antagonistas competitivos y no competitivos en la relación dosis-respuesta del agonista.

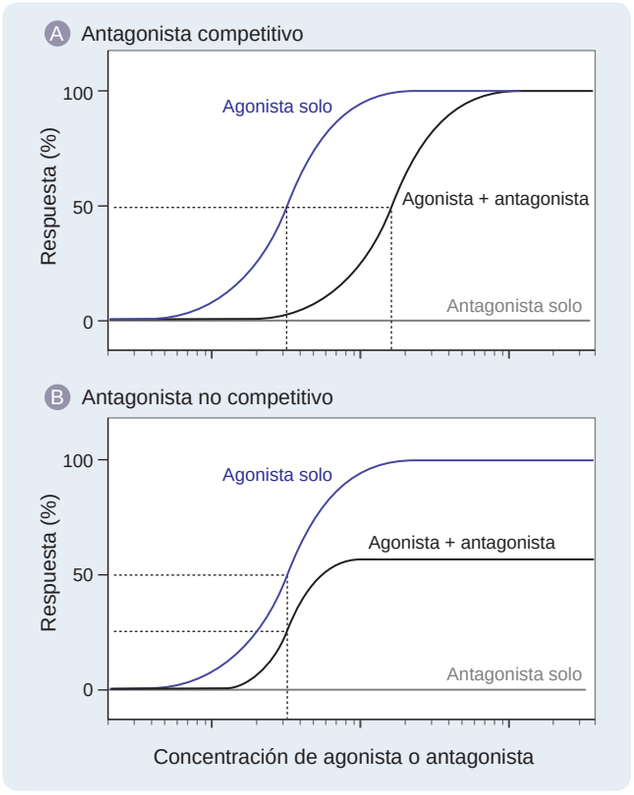


FIGURA 2-6. Efectos del antagonista sobre la relación dosis-respuesta del agonista. Los antagonistas competitivos y no competitivos tienen efectos diferentes sobre la potencia (la concentración del agonista que causa la mitad de la respuesta máxima) y la eficacia (la respuesta máxima a un agonista). **A)** Un antagonista competitivo reduce la potencia de un agonista, sin afectar a la eficacia del agonista. **B)** Un antagonista no competitivo reduce la eficacia de un agonista. Como puede verse aquí, la mayoría de los antagonistas no competitivos alostéricos no afectan a la potencia del agonista.

El **ácido acetilsalicílico** es un ejemplo de antagonista no competitivo. Este fármaco acetila de forma irreversible la ciclooxigenasa, la enzima responsable de generar tromboxano A_2 en las plaquetas. En ausencia de tromboxano A_2, se inhibe la agregación plaquetaria. Como la inhibición es irreversible y las plaquetas no son capaces de sintetizar nuevas moléculas de ciclooxigenasa, los efectos de una sola dosis de ácido acetilsalicílico duran de 7 a 10 días (el tiempo necesario para que la médula ósea genere plaquetas nuevas), aun cuando el fármaco libre se elimine del organismo con mucha mayor rapidez.

Antagonistas no de receptores

Los antagonistas no de receptores pueden dividirse en antagonistas químicos y antagonistas fisiológicos. Los **antagonistas químicos** inactivan al agonista correspondiente modificándolo o secuestrándolo, de forma que el agonista ya no puede unirse al receptor y activarlo. La **protamina** es un ejemplo de antagonista químico; esta proteína básica se une estoiquiométricamente a los anticoagulantes del grupo de las **heparinas,** que tienen carácter ácido, inactivándolos (v. cap. 22). Gracias a este antagonismo químico, la protamina puede utilizarse para interrumpir rápidamente los efectos de la heparina.

En cuanto a los **antagonistas fisiológicos,** lo más habitual es que activen o bloqueen un receptor que media una respuesta fisiológicamente opuesta a la del receptor del agonista. Por ejemplo, en el tratamiento del hipertiroidismo se emplean **antagonistas adrenérgicos β** como antagonistas fisiológicos para contrarrestar la taquicardia de la hormona tiroidea endógena. Si bien la hormona tiroidea no produce taquicardia por estimulación de los receptores adrenérgicos β, al bloquear dichos receptores se consigue, en cualquier caso, aliviar la taquicardia debida al hipertiroidismo (v. caps. 10 y 27).

Agonistas parciales

*Un **agonista parcial** es una molécula que se une a un receptor en su sitio activo pero que produce sólo una respuesta parcial, aun cuando todos los receptores estén ocupados por el agonista (es decir, unidos a él)*. En la figura 2-7 A puede verse una familia de curvas dosis-respuesta de varios agonistas completos y parciales. Cada agonista actúa uniéndose al mismo sitio del receptor muscarínico de la acetilcolina (ACh). Obsérvese que el butil-trimetilamonio (TMA) no sólo es más potente que los derivados con cadenas más largas para estimular la contracción muscular, sino que también es más eficaz que algunos de los derivados (p. ej., las formas heptilo y octilo) en la producción de una respuesta máxima mayor. Por este motivo, el butil-TMA es un *agonista completo* del receptor muscarínico de la ACh, mientras que el derivado octilo es un *agonista parcial* de este mismo receptor.

Como los agonistas parciales y completos se unen al mismo sitio de un receptor, un agonista parcial puede reducir la respuesta que produce un agonista completo, con lo que el agonista parcial puede actuar como antagonista competitivo. Por este motivo los agonistas parciales se denominan a veces «antagonistas parciales» o incluso «agonistas-antagonistas mixtos».

Resulta interesante considerar cómo podría un agonista producir una respuesta por debajo de la máxima si un receptor puede existir solamente en el estado activo o el inactivo. Se está investigando esta área, y ya se han propuesto varias hipótesis al respecto. Recuérdese que la ecuación 2-6 se simplificó a la forma de la ecuación 2-7 basándose en la suposición de que *R* y *DR** son mucho más estables que *R** y *DR*. No obstante, ¿qué ocurriría si un fármaco (al que se denominará agonista parcial) pudiera estabilizar tanto *DR* como *DR**? En ese caso, al añadir

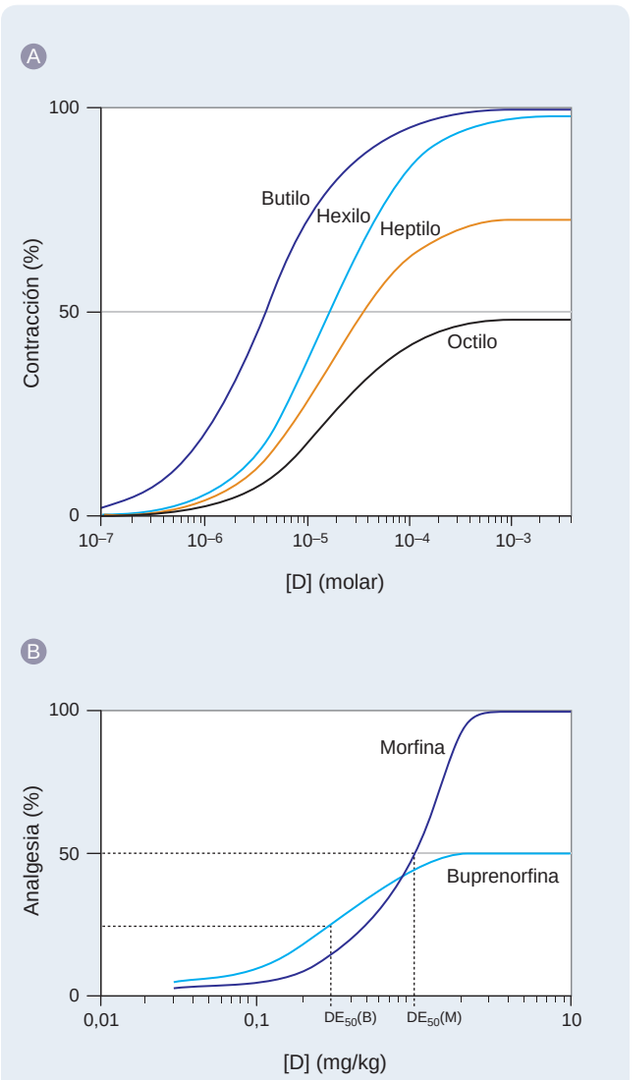


FIGURA 2-7. Curvas dosis-respuesta de agonistas parciales y completos. Hay muchos casos en los que todos los fármacos que actúan en el sitio para el agonista del mismo receptor producen distintos efectos máximos. **A)** Diversos derivados alquilo del trimetilamonio estimulan los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACh) provocando la contracción muscular de los intestinos, aunque con respuestas máximas diferentes a pesar de ocupar todos los receptores. En este ejemplo, los derivados butil- y hexil-trimetilamonio son agonistas completos: aunque tengan potencias diferentes, ya que ambos consiguen provocar una respuesta máxima. Los agonistas que sólo producen una respuesta parcial, como los derivados heptilo y octilo, se denominan **agonistas parciales.** Obsérvese que las curvas dosis-respuesta de estos agonistas parciales se estabilizan en valores inferiores a los de los agonistas completos. La ACh actúa como agonista completo en este sistema *(esto no está representado en la ilustración).* **B)** Los agonistas parciales pueden ser más o menos potentes que los agonistas completos. En ese caso, la buprenorfina (DE_{50} = 0,3 mg/kg) es más potente que la morfina (DE_{50} = 1,0 mg/kg), si bien no puede conseguir la misma respuesta máxima que el agonista completo. La buprenorfina se utiliza en la clínica para el tratamiento de la adicción a opioides y opiáceos, en el que es deseable utilizar un agonista parcial que sea menos eficaz que un opioide u opiáceo adictivo como son la heroína o la morfina. La buprenorfina, agonista parcial, a concentraciones bajas se une estrechamente al receptor opioideo, inhibiendo de forma competitiva la unión de otras sustancias opioides más eficaces. A dosis muy elevadas de buprenorfina se observa un efecto analgésico paradójicamente reducido, que puede deberse a las interacciones de menor afinidad del fármaco con receptores opioides que no sean del tipo μ. *(en la figura no se ha representado).*

agonista parcial se podrían estabilizar algunos receptores en la forma *DR* y otros en la forma *DR**. Cuando estén ocupados todos los receptores, algunos estarán en estado activo mientras que otros estarán en estado inactivo, y la eficacia del fármaco será menor en comparación con la de un agonista completo (que estabiliza sólo *DR**). En este planteamiento, un agonista completo se une preferentemente al estado activo del receptor, un agonista parcial se une con una afinidad similar tanto al estado activo como al inactivo del receptor y un agonista inverso se une preferentemente al estado inactivo del receptor (v. a continuación).

Una segunda hipótesis sobre la acción de los agonistas parciales es que un receptor puede tener varias conformaciones de *DR**, cada una con una actividad intrínseca diferente. Dependiendo de las conformaciones concretas del receptor que estén unidas al agonista, se podrá observar una fracción del efecto máximo posible aun cuando haya un agonista parcial unido al 100 % de los receptores. Puede que sea esto lo que ocurre con los denominados **moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE),** como el **raloxifeno** y el **tamoxifeno** (v. cap. 29). El primero de ellos actúa como agonista parcial sobre los receptores estrogénicos en hueso y como antagonista sobre los receptores estrogénicos en la mama. La estructura cristalina del raloxifeno unido al receptor de estrógenos, en comparación con la del estrógeno unido al receptor de estrógenos, muestra que la cadena lateral del raloxifeno impide que una hélice α del receptor de estrógenos se alinee en el sitio activo (v. fig. 29-8). Esto puede provocar la inhibición de algunos de los efectos ulteriores del receptor de estrógenos al tiempo que se mantienen otros efectos. A nivel fisiológico, esto se traduciría como una actividad agonista parcial en el hueso (v. fig. 29-7).

En un estudio reciente sobre los agonistas parciales que actúan en los canales iónicos dependientes de ligando se formuló un tercer modelo, según el cual el receptor necesita un cambio conformacional «de cebado» que tiene que ocurrir antes de que pueda darse la activación del receptor. En este modelo, un agonista parcial, aunque pueda unirse al receptor con una gran afinidad, es menos eficiente que un agonista completo en la inducción de la conformación «cebada» del receptor. Dado que esta conformación es necesaria para la activación del receptor, este último pasará menos tiempo en la conformación abierta, con lo que un agonista parcial tendrá menos eficacia que un agonista completo.

La potencia relativa de los agonistas completos y los agonistas parciales puede ser clínicamente relevante (fig. 2-7 B). Un agonista parcial con una gran afinidad por su receptor (como la buprenorfina) puede ser más potente pero menos eficaz que un agonista completo con menor afinidad por el mismo receptor (como la morfina). En el ámbito clínico se aprovecha esta característica al usar el agonista parcial buprenorfina para tratar la adicción a los derivados del opio. La buprenorfina, con su gran afinidad por los receptores opioides, de tipo μ, puede administrarse de forma que desplace a otros agonistas opioides que tome un paciente, lo que puede ayudar a evitar una recaída en la adicción a éstos. La buprenorfina debe administrarse con precaución a un paciente con adicción a los derivados del opio que actúan como agonistas completos (heroína, morfina), dado que puede desplazarlos y causar síntomas de abstinencia.

Otro ejemplo de agonista parcial es el **pindolol,** un fármaco que suele clasificarse como antagonista adrenérgico β (v. cap. 10). No obstante, en realidad el pindolol manifiesta propiedades de agonista parcial, por lo que este fármaco puede tener valor clínico debido a la respuesta intermedia que produce. Si bien la frecuencia cardíaca en reposo y la presión sanguínea no se reducen tanto con el pindolol como con otros antagonistas adrenérgicos β puros, el pindolol inhibe aumentos de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea que podrían ser peligrosos y que se darían con una estimulación del sistema nervioso simpático (p. ej., con ejercicio) en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Agonistas inversos

Se puede entender la acción de los agonistas inversos considerando de nuevo la ecuación 2-6. Como ya se indicó, en algunos casos los receptores pueden tener una estabilidad inherente en el estado *R**. En esos casos, hay una actividad intrínseca («tono») del sistema de receptores, aun en ausencia de un ligando endógeno o un agonista administrado por vía exógena. *La acción de un **agonista inverso** consiste en suprimir esta actividad intrínseca (constitutiva) del receptor libre (sin ocupar).* Los agonistas inversos pueden actuar uniéndose al receptor y estabilizándolo en la forma *DR* (inactiva). Esto tiene el efecto de desactivar los receptores que había en la forma *R** en ausencia del fármaco. Se está investigando la importancia fisiológica de los receptores que tienen una estabilidad inherente en el estado *R**; los receptores con mutaciones que les hacen ser constitutivamente activos podrían ser interesantes como dianas en las estrategias de uso de agonistas inversos.

Considérense las similitudes y diferencias entre las acciones de los agonistas inversos y los antagonistas competitivos. Ambos tipos de fármacos actúan de forma tal que reducen la actividad de un receptor. En presencia de un agonista completo, tanto los antagonistas competitivos como los inversos actúan de forma tal que reducen la potencia del agonista. Recuérdese, no obstante, que un antagonista competitivo no tiene efecto en ausencia de agonista, mientras que un agonista inverso desactiva receptores constitutivamente activos en ausencia de agonista. Con las ecuaciones 2-6 a 2-9 como modelos, estos conceptos pueden resumirse afirmando que *los agonistas completos estabilizan DR*, los agonistas parciales estabilizan tanto DR como DR* (o las formas alternativas de DR* o formas «cebadas» de DR), los agonistas inversos estabilizan DR y los antagonistas competitivos «estabilizan» R (o AR), lo que evita que los agonistas completos, parciales e inversos se unan al receptor*.

Receptores de reserva

Recuérdese que en la exposición inicial de la unión fármaco-receptor se asumía que es necesario un 100 % de ocupación de los receptores para que un agonista ejerza su efecto máximo. Ahora, considérese la posibilidad de que pueda conseguirse una respuesta máxima con menos del 100 % de ocupación de los receptores. En la figura 2-8 puede verse un ejemplo de curva de unión fármaco-receptor y de curva dosis-respuesta que ilustra esta situación. En este ejemplo, se consigue un efecto máximo con una dosis de agonista inferior a la necesaria para la saturación de los receptores, es decir, en este sistema la CE_{50} es menor que la K_d. Este tipo de discrepancia entre la curva de unión fármaco-receptor y la curva dosis-respuesta señala la presencia de **receptores de reserva.** Se cree que hay al menos dos mecanismos moleculares que dan pie al fenómeno de los receptores libres. Primero: el receptor podría permanecer activado tras la salida del agonista, con lo cual una molécula agonista podría activar varios receptores. Segundo: las vías de señalización en células descritas en el capítulo 1 podrían permitir una amplificación significativa de una señal relativamente pequeña, y es posible que baste con la activación de unos pocos receptores para que se produzca una respuesta máxima. Esto último es lo que ocurre, por ejemplo, con muchos receptores acoplados a proteínas G; la activación de una sola molécula de $G\alpha_s$ puede estimular la adenilato ciclasa de modo que catalice la formación de decenas de moléculas de AMPc.

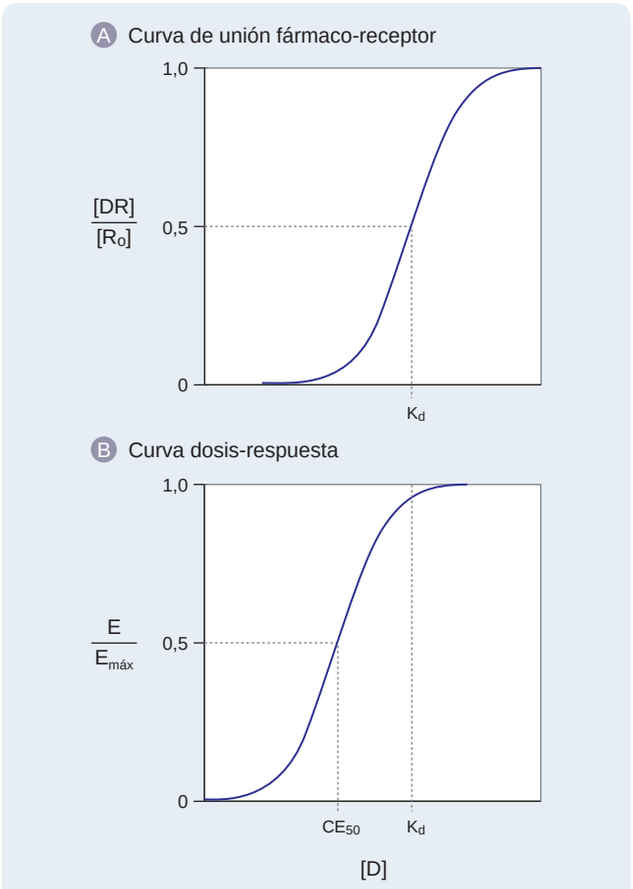


FIGURA 2-8. Comparación entre una curva de unión fármaco-receptor y una curva dosis-respuesta en presencia de receptores de reserva. En ausencia de receptores de reserva, suele haber una correlación estrecha entre una curva de unión fármaco-receptor y una curva dosis-respuesta; la unión de cantidades crecientes de fármaco a la población de receptores provoca un aumento gradual de la respuesta, y CE_{50} es aproximadamente igual a K_d. En cambio, en situaciones con receptores de reserva, la mitad de la respuesta máxima se produce cuando menos de la mitad de la totalidad de receptores están ocupados (el término *de reserva* implica que no es necesario que todos los receptores estén ocupados por el fármaco para que se produzca una respuesta completa). **A)** Curva de unión fármaco-receptor. **B)** Curva dosis-respuesta del mismo fármaco, en presencia de receptores de reserva. Obsérvese que la respuesta máxima se produce a una concentración de agonista inferior a la de la unión máxima, y que $CE_{50} < K_d$. Estas dos relaciones confirman la presencia de receptores de reserva. *D* es el fármaco, *R* el receptor y $[DR]/[R_o]$ es la fracción de receptores ocupados. *E* es la respuesta (efecto), $E_{máx}$ la respuesta máxima (eficacia), mientras que $E/E_{máx}$ es la fracción de respuesta. CE_{50} es la potencia y K_d es la constante de disociación de equilibrio de la unión fármaco-receptor.

La presencia de receptores de reserva altera el efecto de un antagonista no competitivo en el sistema. A concentraciones bajas del antagonista, el antagonista no competitivo se une a los receptores que no son necesarios para que se produzca una respuesta máxima; por tanto, la eficacia del agonista no desciende. No obstante, la potencia del agonista se ve alterada, ya que es proporcional a la fracción de receptores disponibles que debe haber ocupados para que se produzca el 50 % de la respuesta. Un antagonista no competitivo reduce el número de receptores disponibles, aumentando así la fracción de receptores que deben ser ocupados, cualquiera que sea la concentración del agonista, para producir la misma respuesta. A concentraciones elevadas del antagonista, el antagonista no competitivo no sólo se une a los receptores «de reserva», sino también a los receptores que son necesarios para que se produzca una respuesta máxima, y por tanto la eficacia y potencia del agonista disminuyen. La figura 2-9 ilustra este concepto.

CONCEPTOS EN TERAPÉUTICA

Índice terapéutico y margen terapéutico

El **margen terapéutico** es el intervalo de dosis (concentraciones) de un fármaco que aporta una respuesta terapéutica, sin efectos adversos inasumibles (toxicidad) en una población de pacientes. En fármacos con un margen terapéutico reducido, debe vigilarse estrechamente la concentración de fármaco en plasma para mantener una dosis efectiva sin exceder el nivel que pueda producir efectos adversos. En el capítulo siguiente se comentan algunas de las técnicas empleadas en tratamientos clínicos para mantener las concentraciones de fármacos en plasma dentro del margen terapéutico.

El margen terapéutico se puede cuantificar mediante el **índice terapéutico (IT),** que suele definirse conforme a la siguiente ecuación:

$$\text{Índice terapéutico (IT)} = \frac{TD_{50}}{DE_{50}} \qquad \textbf{Ecuación 2-11}$$

donde TD_{50} es la dosis de fármaco que genera un efecto tóxico en el 50 % de la población, y DE_{50} la dosis de fármaco que tiene eficacia terapéutica en el 50 % de la población. El IT cuantifica con un solo número el margen de seguridad relativo de un fármaco en una población. Un IT alto supone un margen terapéutico grande (p. ej., una diferencia del orden de mil entre las dosis terapéutica y tóxica), mientras que un IT bajo representa un

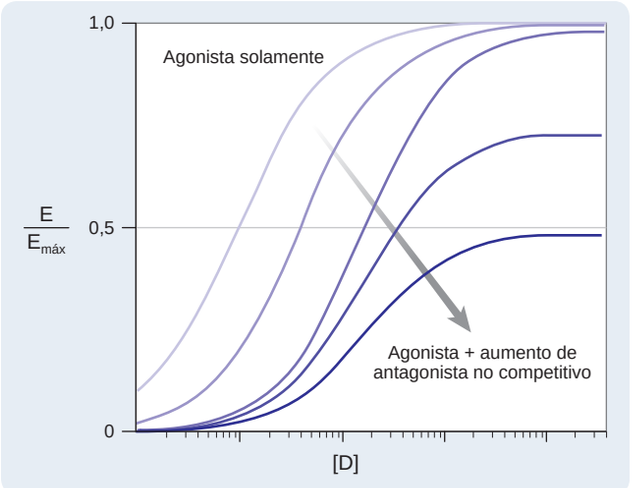


FIGURA 2-9. Efecto de un antagonista no competitivo sobre la curva dosis-respuesta en presencia de receptores de reserva. En un sistema sin receptores de reserva, un antagonista no competitivo disminuye la eficacia del agonista a cualquier concentración del antagonista (v. fig. 2-6 B). En cambio, en un sistema con receptores de reserva y a concentraciones bajas de antagonista, la potencia del agonista se reduce, pero sin afectar a la eficacia, ya que hay un número suficiente de receptores no ocupados como para que se genere una respuesta máxima. A medida que aumentan las concentraciones del antagonista, éste se une de forma no competitiva con más receptores cada vez y termina ocupando todos los receptores «de reserva», con lo que también se reduce la eficacia del agonista.

TABLA 2-1. Resumen de las acciones de agonistas y antagonistas

CLASES DE AGONISTAS	
CLASE DE AGONISTA	**ACCIÓN**
Agonista completo	Activa el receptor con la máxima eficacia
Agonista parcial	Activa el receptor, pero no con la máxima eficacia
Agonista inverso	Inactiva un receptor constitutivamente activo

CLASES DE ANTAGONISTAS			
CLASE DE ANTAGONISTA	**EFECTOS SOBRE LA POTENCIA DEL AGONISTA**	**EFECTOS SOBRE LA EFICACIA DEL AGONISTA**	**ACCIÓN**
Antagonista competitivo	Sí	No	Se une de forma reversible al sitio activo del receptor; compite con la unión del agonista a este sitio
Antagonista para sitio activo no competitivo	No	Sí	Se une de forma irreversible al sitio activo del receptor; evita la unión del agonista a este sitio
Antagonista para sitio alostérico no competitivo	No	Sí	Se une de forma reversible o irreversible a un sitio que no es el sitio activo del receptor; evita el cambio estructural necesario para que el agonista active el receptor

margen terapéutico pequeño (p. ej., una diferencia del orden de dos entre las dosis terapéutica y tóxica).

El potencial de toxicidad que conlleva el uso de heparina y tPA en el caso introductorio queda indicado por los valores bajos del IT de estos fármacos. Por ejemplo, la dosis de heparina que puede causar una hemorragia importante en un paciente suele ser menos del doble de la necesaria para que se produzca el efecto terapéutico; por tanto, se puede decir que la heparina tiene un índice terapéutico inferior a dos. Por este motivo, en los pacientes tratados con heparina debe vigilarse cada pocas horas el TTP (un marcador de la cascada de coagulación). El IT alto del ácido acetilsalicílico es indicativo de su seguridad relativa. Téngase en cuenta que en este caso se observó periódicamente el efecto farmacológico de la heparina, mientras que el ácido acetilsalicílico pudo administrarse sin necesidad de supervisar la concentración del fármaco en plasma.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La farmacodinámica es el estudio cuantitativo de los efectos de los fármacos en el organismo. Se han desarrollado varias herramientas para comparar la eficacia y la potencia de los fármacos, entre ellas las relaciones dosis-respuesta graduales y cuantales: las primeras sirven para examinar los efectos de varias dosis de fármacos en un individuo, mientras que las segundas sirven para examinar estos efectos en una población. Para comparar las concentraciones de fármacos que producen efectos terapéuticos y efectos tóxicos (adversos) se utilizan el margen terapéutico y el índice terapéutico.

En el estudio de la farmacodinámica, los fármacos pueden dividirse en dos grandes clases: agonistas y antagonistas. La mayor parte de los agonistas hacen que los receptores mantengan su conformación en el estado activo, mientras que los antagonistas evitan que los agonistas activen los receptores. Los antagonistas se dividen según la localización molecular de su efecto (esto es, de receptores o no de receptores), el sitio en el que se unen al receptor (que puede ser el sitio activo o un sitio alostérico) y el modo de unión al receptor (reversible o irreversible). La tabla 2-1 contiene un resumen de los distintos tipos de agonistas y antagonistas presentados en este capítulo.

Es probable que al esclarecer los fundamentos moleculares de la activación de receptores por parte de agonistas completos y parciales surjan nuevas oportunidades de descubrir fármacos. Por ejemplo, en fechas recientes ha quedado demostrado que para activar de forma persistente algunos receptores acoplados a proteínas G (RAPG) es necesaria la unión tanto de un agonista como de una proteína G al RAPG. Este dato puede contribuir a diseñar nuevos fármacos que modulen el funcionamiento de RAPG concretos con una mayor selectividad.

Agradecimientos

Agradecemos a Harris S. Rose sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Cowan A, Doxey JC, Harry EJ. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol* 1977;60:547–554. *(Contiene una demostración experimental de las variaciones en la potencia y la eficacia de los agonistas parciales y completos.)*

Lape R, Colquhoun D, Sivilotti LG. On the nature of partial agonism in the nicotinic receptor superfamily. *Nature* 2008;454:722–727. *(Un estudio reciente que apunta a un nuevo modelo mecanístico para explicar el efecto de los agonistas parciales.)*

Leff P. The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:89–97. *(Contiene los fundamentos teóricos de la ecuación 2-6; explica el tratamiento cuantitativo de las interacciones fármaco-receptor.)*

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. *(Contiene una explicación a fondo sobre farmacodinámica.)*

Sprang SR. Binding the receptor at both ends. *Nature* 2011;469:172–173. *(Resume el hallazgo reciente de que para activar de forma repetida algunos GPCR se necesita la unión al receptor tanto de moléculas de proteínas G como de agonistas.)*

3

Farmacocinética

Quentin J. Baca y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 27-28
BARRERAS FISIOLÓGICAS 27
Membranas biológicas 28
Paso de membranas 28
Difusión a través de la membrana 29
Sistema nervioso central 29
ABSORCIÓN 29
Vías de administración y fundamentos 30
Enteral 30
Parenteral 31
Mucosas 31
Transdérmica 31
Factores locales, regionales y generales que afectan a la absorción 32
DISTRIBUCIÓN 32
Volumen de distribución 33
Unión a las proteínas plasmáticas 33
Modelos cinéticos y termodinámicos de la distribución de fármacos 34
METABOLISMO 34
Reacciones de oxidación/reducción 34
Reacciones de conjugación/hidrólisis 35
EXCRECIÓN 36
Excreción renal 36
Excreción biliar 37
APLICACIONES CLÍNICAS DE LA FARMACOCINÉTICA 37
Aclaramiento 37
Cinética del metabolismo y la excreción 37
Semivida 38
Factores que alteran la semivida 38
Pautas de dosificación terapéuticas 39
Dosis de carga 41
Dosis de mantenimiento 41
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 42
Lecturas recomendadas 42

INTRODUCCIÓN

Hasta los tratamientos farmacológicos más prometedores fracasarán en los ensayos clínicos si el fármaco no consigue alcanzar el órgano diana a una concentración suficiente como para generar un efecto terapéutico. Muchas de las características que hacen que el cuerpo humano pueda evitar los daños causados por agentes externos y sustancias tóxicas reducen también la capacidad de los fármacos modernos de combatir los procesos patológicos en un paciente. Por ello es de vital importancia para la práctica clínica valorar los numerosos factores que afectan a la capacidad de un fármaco de actuar en el interior de un paciente y sus aspectos dinámicos a lo largo del tiempo.

Todos los fármacos deben satisfacer ciertos requisitos mínimos para tener eficacia clínica. Un fármaco eficaz debe ser capaz de cruzar las barreras fisiológicas que limitan el acceso de sustancias extrañas al organismo. La **absorción** de fármacos puede producirse mediante una serie de mecanismos diseñados para aprovechar o franquear estas barreras. Tras la absorción, el fármaco utiliza los sistemas de **distribución** del organismo, como son los vasos sanguíneos y linfáticos, para alcanzar el órgano diana a la concentración apropiada. La capacidad del fármaco de acceder a su diana está limitada también por varios procesos que tienen lugar en el interior del organismo, procesos que se encuadran en general en dos categorías: el **metabolismo,** mediante el cual el organismo inactiva el fármaco por medio de degradación enzimática (principalmente en el hígado) y la **excreción,** por la que el fármaco se elimina del organismo (principalmente mediante los riñones y el hígado, y en las heces). Este capítulo contiene una descripción general de los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (que suelen abreviarse como **ADME;** fig. 3-1); en él se hará hincapié en los conceptos de principios básicos que, al aplicarlos a situaciones nuevas, habrán de facilitar a estudiantes y médicos la comprensión de los fundamentos farmacocinéticos de los tratamientos farmacológicos.

BARRERAS FISIOLÓGICAS

Un fármaco debe superar barreras físicas, químicas y biológicas para alcanzar sus sitios de acción moleculares y celulares. El revestimiento epitelial del tubo digestivo y otras mucosas es un tipo de barrera; también se encuentran otras barreras después de que el fármaco se introduzca en el torrente sanguíneo y el sistema linfático. La mayoría de los fármacos tienen que distribuirse a los tejidos locales a través de la sangre; a este proceso pueden oponerse estructuras como la barrera hematoencefálica. Normalmente, los fármacos abandonan el compartimento intravascular por las vénulas poscapilares, donde hay huecos entre las células endoteliales por los que puede pasar el fármaco. La distribución de fármaco se hace principalmente por difusión pa-

Golan3e_CH03_cast.indd 27 18/03/12 19:47

CASO

El señor W. es un asesor tecnológico de 66 años que por su trabajo en el sector de las telecomunicaciones viaja a menudo. El único problema médico que tiene es una fibrilación auricular crónica, y la única medicación crónica que toma es **warfarina.** En la última noche de un viaje al extranjero por motivos de trabajo asiste a una gran cena con kebabs y otros alimentos que no suele comer. Al día siguiente tiene una diarrea abundante, acuosa y hedionda. Un médico le diagnostica diarrea del viajero y le prescribe un tratamiento con **trimetoprim-sulfametoxazol** durante 7 días.

El señor W. se siente del todo bien a los 2 días de estar recibiendo los antibióticos, y 4 días después (mientras aún los toma) se reúne con unos clientes en otra espléndida cena. El señor W. y sus invitados se emborrachan en la cena, y el señor W. tropieza y se cae sobre el bordillo al salir del restaurante. Al día siguiente, el señor W. tiene la rodilla derecha muy hinchada, por lo que hay que evaluarla en el servicio de urgencias de la zona. La exploración física y los estudios de imagen concuerdan con un hemartros de la rodilla derecha. En los análisis de laboratorio se encuentra un elevado índice internacional normalizado (INR), que es una medida estandarizada del tiempo de protrombina y que, en el ámbito clínico, sirve como marcador sustitutivo de la concentración de warfarina en plasma. El médico de urgencias advierte al señor W. de que su nivel de warfarina está en el intervalo supraterapéutico (tóxico) y que este efecto probablemente se deba a interacciones adversas fármaco-fármaco entre la warfarina, los antibióticos y su reciente intoxicación etílica.

Preguntas

1. ¿Por qué razón, un paciente con una dosis terapéutica bien establecida de su tratamiento crónico, presenta de pronto manifestaciones clínicas de efectos tóxicos yatrógenos?
2. ¿Se podía haber evitado esta situación? De ser así, ¿cómo?

siva, a una velocidad que depende de las condiciones iónicas y celulares locales. En este apartado se describen las barreras químicas, físicas y biológicas más importantes para el transporte del fármaco en el organismo y las propiedades de los fármacos que afectan a su capacidad para superar estas barreras.

Membranas biológicas

Todas las células humanas están limitadas por una membrana de bicapa lipídica. Los lípidos de la membrana son fundamentalmente fosfolípidos, esteroles (sobre todo colesterol) y glucolípidos. El carácter anfifílico de los lípidos de la membrana y los entornos acuosos intracelulares y extracelulares hacen que la membrana adopte una estructura con un núcleo interno hidrófobo y dos superficies hidrófilas. Además de los componentes lipídicos, las membranas biológicas contienen proteínas que pueden ocupar todo el grosor de la membrana (proteínas transmembrana) o quedar expuestas solamente en la superficie extracelular o intracelular. La estructura de bicapa lipídica semipermeable de la membrana sirve de barrera para el transporte de moléculas y tiene consecuencias importantes para la farmacoterapia.

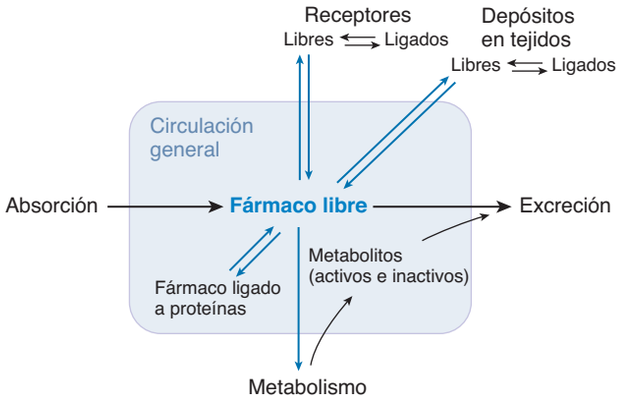


FIGURA 3-1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de un fármaco. Los principios básicos de la farmacocinética determinan la cantidad de fármaco libre que alcanza, en última instancia, su diana. Para generar un efecto en su diana, el fármaco tiene que absorberse y posteriormente distribuirse para alcanzar la diana, antes de ser metabolizado y excretado. En todo momento, el fármaco libre en la circulación general está en equilibrio con los depósitos tisulares, las proteínas plasmáticas y la diana (que suelen ser receptores); únicamente la fracción del fármaco que se une a los receptores específicos tendrá efecto farmacológico. Obsérvese que el metabolismo de un fármaco puede originar metabolitos activos e inactivos; los metabolitos activos también pueden generar un efecto farmacológico, tanto sobre la diana del fármaco original como, en ocasiones, sobre otros receptores.

Paso de membranas

El núcleo hidrófobo de una membrana biológica supone la mayor barrera para el transporte de fármacos. Las moléculas pequeñas no polares, como las hormonas esteroideas, pueden difundirse fácilmente a través de las membranas. No obstante, la difusión pasiva es ineficaz para el transporte de numerosos fármacos y moléculas polares grandes. Algunas proteínas transmembrana de la superfamilia de los **transportadores ligados a solutos humanos** (**SLC,** *human salute-linked carrier*) posibilitan el transporte de fármacos polares y otras moléculas a través de la membrana. Esta superfamilia comprende 43 familias de proteínas tales como la de los **transportadores de aniones orgánicos** (**OAT,** *organic anion transporter*) y la de los **transportadores de cationes orgánicos** (**OCT,** *organic cation transporter*). Las proteínas transportadoras transmembrana pueden ser específicas para un fármaco y otras moléculas endógenas relacionadas; al unirse el fármaco a la superficie extracelular de la proteína, ésta pasa por un cambio conformacional, que puede ser energéticamente independiente **(difusión facilitada)** o dependiente **(transporte activo).** Este cambio conformacional permite el acceso del fármaco unido al interior de la célula, donde se separa de la proteína. Otra opción es que algunos fármacos se unan a receptores específicos de la superficie celular y desencadenen la **endocitosis,** un proceso en el que la membrana celular involuciona en torno a la molécula y forma una vesícula de la que posteriormente se libera el fármaco en el interior de la célula.

Difusión a través de la membrana

En ausencia de otros factores, el fármaco entrará en una célula hasta que se igualen las concentraciones intracelular y extracelular del fármaco. La velocidad de difusión depende del gradiente de concentración del fármaco a través de la membrana y del grosor, el área y la permeabilidad de dicha membrana. La ley de difusión de Fick establece que el flujo neto de fármaco a través de la membrana es:

$$\text{Flujo} = \frac{(C2 - C1)\ (\text{Área}\ \text{Permeabilidad})}{\text{Grosor}_{\text{membrana}}} \qquad \textbf{Ecuación 3-1}$$

donde $C1$ y $C2$ son las concentraciones intracelular y extracelular del fármaco, respectivamente. Esta definición sirve para una situación ideal en la que no haya factores que dificulten el proceso, como pueden ser gradientes iónicos, de pH y de carga durante el paso a través de la membrana. No obstante, *in vivo*, estos factores afectan a la capacidad de un fármaco de penetrar en las células. Por ejemplo, cuando la concentración de fármaco fuera de la célula es mayor que en su interior, lo normal es que esto favorezca la entrada neta de fármaco en la célula, pero si tanto el interior de la célula como el fármaco tienen carga negativa, se dificulta la entrada neta de fármaco. En cambio, el interior de una célula con carga negativa favorece la entrada de un fármaco con carga positiva.

La difusión neta de fármacos ácidos y básicos en las membranas de bicapa lipídica puede verse afectada también por un fenómeno relacionado con las cargas que se denomina **atrapamiento por pH,** que depende de la constante de disociación ácida del fármaco (pK_a) y del gradiente de pH en la membrana. En el caso de fármacos débilmente ácidos, como el fenobarbital y el ácido acetilsalicílico, en el ambiente fuertemente ácido del estómago predomina la forma protonada y eléctricamente neutra del fármaco. La forma no cargada del fármaco puede pasar por las bicapas lipídicas de la mucosa gástrica, lo cual acelera la absorción del fármaco (fig. 3-2). El fármaco poco ácido se va atrapando conforme pierde protones y se convierte en la forma con carga eléctrica en el plasma, que es más básico.

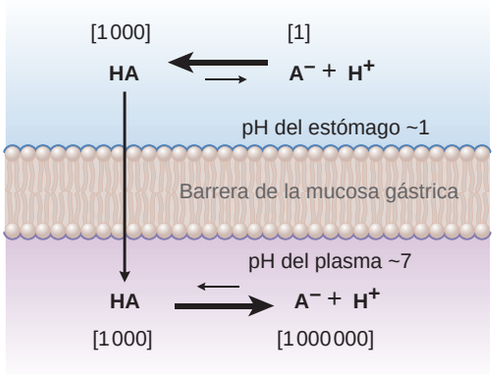


FIGURA 3-2. Atrapamiento dependiente del pH en bicapas lipídicas. En el ejemplo expuesto, considérese un fármaco hipotético con una $pK_a = 4$. Si bien este fármaco es un ácido débil, en un entorno tan ácido como el del estómago se encuentra mayoritariamente en forma protonada. Si el pH del estómago es de aproximadamente 1, por cada 1 001 moléculas de fármaco 1 000 están protonadas (no ionizadas) y solamente 1 está desprotonada (con carga negativa). La forma protonada no ionizada del fármaco puede difundirse a través de la barrera de la mucosa gástrica y entrar en la sangre. Como el plasma sanguíneo tiene un pH de aproximadamente 7 (en realidad 7,4) y el fármaco tiene una pK_a de 4, la inmensa mayoría de las moléculas del fármaco estarán en forma desprotonada (con carga negativa): por cada 1 001 moléculas de fármaco, sólo 1 molécula estará protonada (no ionizada) mientras que 1 000 estarán desprotonadas (con carga negativa). La forma con carga negativa del fármaco ya no podrá difundirse por las bicapas lipídicas de la mucosa gástrica, y el fármaco quedará eficazmente retenido en el plasma.

En términos cuantitativos, la pK_a de un fármaco representa el valor del pH con el que la mitad del fármaco está en forma iónica. La ecuación de Henderson-Hasselbalch describe la relación entre la pK_a de un fármaco ácido o básico A y el pH del medio biológico en el que se encuentra:

$$pK_a = \text{pH} + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \qquad \textbf{Ecuación 3-2}$$

donde HA es la forma protonada del fármaco A. Por ejemplo, considérese el caso hipotético de un fármaco poco ácido con una pK_a de 4. En el estómago, que tiene un pH de aproximadamente 1, la ecuación 3-2 pasa a ser:

$$pK_{a_{\text{fármaco}}} = \text{pH}_{\text{estómago}} + \log \frac{[HA]}{[A^-]},$$

que se simplifica a:

$$3 = \log \frac{[HA]}{[A^-]},$$

y finalmente:

$$1\,000 = \frac{[HA]}{[A^-]}.$$

La forma protonada del fármaco está presente en una proporción 1 000 veces superior a la concentración de la forma desprotonada, y por tanto el 99,9 % del fármaco está en la forma neutra. A la inversa, en el plasma, donde el pH es de aproximadamente 7,4, más del 99,9 % del fármaco está en la forma desprotonada (v. fig. 3-2).

Sistema nervioso central

El SNC plantea dificultades especiales para los tratamientos farmacológicos. Al contrario de lo que ocurre en la mayoría de las demás regiones anatómicas, el SNC está especialmente bien aislado de sustancias extrañas. La **barrera hematoencefálica** posee densas uniones intercelulares especializadas que impiden la difusión pasiva de la mayor parte de los fármacos desde la circulación general hacia la cerebral. Por tanto, los fármacos diseñados para que actúen en el SNC tienen que ser lo bastante pequeños e hidrófobos como para atravesar las membranas biológicas fácilmente o bien recurrir a proteínas de transporte de la barrera hematoencefálica para penetrar en las estructuras centrales. Los fármacos hidrófilos incapaces de unirse a proteínas de transporte activo o facilitado de la barrera hematoencefálica no pueden penetrar en el SNC. La barrera hematoencefálica puede sortearse mediante la inyección intratecal del fármaco, con la que los fármacos se administran directamente en el LCR. Si bien este abordaje puede servir para tratar la meningitis infecciosa o carcinomatosa, la vía intratecal no es práctica para fármacos que deban administrarse regularmente a un paciente.

ABSORCIÓN

El cuerpo humano dispone de mecanismos de defensa formidables para impedir las invasiones de microorganismos. El integumento tiene una capa externa queratinizada y defensinas en el epitelio. Las mucosas están protegidas por defensas mucociliares en la tráquea, secreción de lisozimas en los conductos lagrimales, ácidos en el estómago y bases en el duodeno. Estos

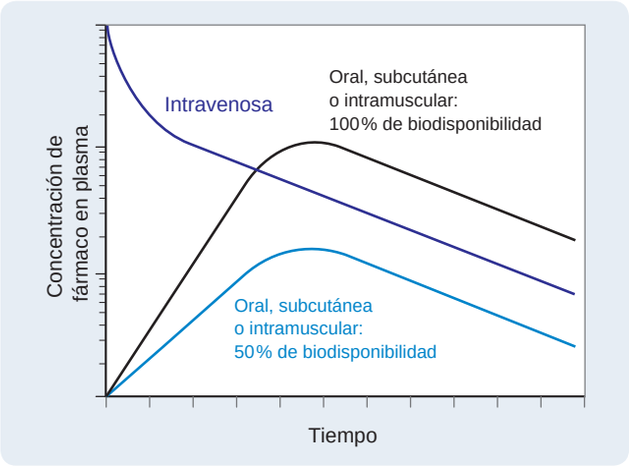


FIGURA 3-3. Biodisponibilidad tras la administración de una dosis única de fármaco. Un fármaco administrado por vía intravenosa pasa de inmediato a estar disponible en la circulación. El fármaco se distribuye a otros compartimentos del organismo (v. fig. 3-7) y se elimina según una cinética de primer orden (v. fig. 3-6). Por el contrario, en otras vías de administración (p. ej., oral, subcutánea e intramuscular) se observa una entrada más lenta del fármaco en la sangre. Además, hay que considerar la biodisponibilidad (p. ej., muchos fármacos administrados por vía oral se absorben de forma incompleta o pasan por el metabolismo de primer paso hepático). Si un fármaco tiene una biodisponibilidad del 100 %, la cantidad total de fármaco que llega a la circulación general será la misma para todas las vías de administración, pero con las vías no intravenosas tendrá que transcurrir más tiempo para que se alcance una concentración pico del fármaco en el plasma. Si la biodisponibilidad de una dosis oral, subcutánea o intramuscular es inferior al 100 %, habrá que aumentar la dosis de fármaco para que la cantidad total que alcanza la circulación general sea la misma que la de una dosis intravenosa. Obsérvese que la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación general puede cuantificarse integrando el **área bajo la curva** (**AUC,** *area under the curve*) de la concentración de fármaco en plasma frente al tiempo.

mecanismos de defensa inespecíficos suponen barreras para la absorción de fármacos y por tanto pueden reducir la **biodisponibilidad** del fármaco en los órganos diana. La biodisponibilidad, que se refiere a la fracción del fármaco administrado que alcanza la circulación general, puede depender de la vía por la que se administra el fármaco, la naturaleza química de éste y diversos factores propios del paciente, como son las enzimas y los transportadores gastrointestinales y hepáticos.

La biodisponibilidad se define cuantitativamente de la siguiente forma:

$$\text{Biodisponibilidad} = \frac{\text{Cantidad de fármaco que alcanza la circulación general}}{\text{Cantidad de fármaco administrada}} \qquad \textbf{Ecuación 3-3}$$

Esta definición de biodisponibilidad se basa en el hecho de que *la mayoría de los fármacos alcanzan sus sitios de acción moleculares y celulares directamente a partir de la circulación general*. Los fármacos administrados por vía intravenosa se inyectan directamente en la circulación general; de estos fármacos, la cantidad administrada es equivalente a la cantidad que alcanza la circulación general, y la biodisponibilidad es, por definición, 1,0. En contraposición a esto, a causa de una absorción gastrointestinal incompleta y el metabolismo hepático de «primer paso» (v. continuación), la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral suele ser inferior a 1,0 (fig. 3-3).

Vías de administración y fundamentos

Los fármacos nuevos se diseñan y ensayan con formas farmacéuticas administradas por una vía específica. Las vías de administración suelen seleccionarse de forma que se aprovechen las moléculas de transporte y otros mecanismos que permitan que el fármaco alcance y penetre en los tejidos. En este apartado se comentan las ventajas y desventajas de la administración de fármacos por las vías enteral (oral), parenteral, transdérmica y mucosa (tabla 3-1).

Enteral

La administración de fármacos enteral, o, lo que es lo mismo, la administración de un fármaco por la boca, es la más simple de las vías de administración de fármacos. Esta vía de administración aprovecha los puntos débiles existentes en las barreras de defensa humanas, pero expone al fármaco a duros entornos ácidos (el estómago) y básicos (el duodeno) que podrían reducir su absorción.

TABLA 3-1. Vías de administración de fármacos

VÍA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Enteral (p. ej., ácido acetilsalicílico)	Sencilla, barata, cómoda, indolora, sin infecciones	Exposición del fármaco a entornos gastrointestinales agresivos y al metabolismo de primer paso; precisa de absorción gastrointestinal; distribución lenta hacia el sitio de la acción farmacológica
Parenteral (p. ej., morfina)	Distribución rápida hacia el sitio de la acción farmacológica; biodisponibilidad elevada, no sujeta al metabolismo de primer paso ni a entornos gastrointestinales rigurosos	Irreversible, infección, dolor, miedo, intervención obligatoria de personal cualificado
Mucosas (p. ej., beclometasona)	Distribución rápida hacia el sitio de la acción farmacológica, no sujeta al metabolismo de primer paso ni a entornos gastrointestinales rigurosos; suele ser indolora, sencilla, cómoda, con pocas infecciones; posibilidad de llegar directamente a los tejidos afectados (p. ej., los pulmones)	Hay pocos fármacos que puedan administrarse por esta vía
Transdérmica (p. ej., nicotina)	Sencilla, cómoda, indolora, excelente para una administración continua o prolongada, no sujeta al metabolismo de primer paso ni a entornos gastrointestinales rigurosos	Los fármacos han de ser muy lipófilos; distribución lenta hacia el sitio de la acción farmacológica; puede causar irritación

Esta vía ofrece muchas ventajas para el paciente: los fármacos por vía oral se autoadministran de forma fácil y cómoda, y los preparados orales tienen menos probabilidades que otros métodos de originar infecciones generales como complicación del tratamiento.

Un fármaco administrado por vía oral debe mantenerse estable durante su absorción en el epitelio del tubo digestivo. Las uniones entre las células epiteliales gastrointestinales dificultan el transporte intercelular a través de un epitelio intacto; en vez de ello, las sustancias ingeridas (como los fármacos) por lo general tienen que atravesar la membrana celular tanto por la superficie apical como por la basal antes de introducirse en la sangre. La eficiencia de este proceso se ve determinada por el tamaño y la hidrofobia del fármaco, y algunas veces por la presencia de transportadores con los que el fármaco pueda entrar o salir de la célula. *En general, los fármacos hidrófobos y neutros cruzan las membranas celulares con mayor eficiencia que los fármacos hidrófilos o cargados, a no ser que la membrana contenga una molécula transportadora que facilite el paso de sustancias hidrófilas*.

Después de atravesar el epitelio gastrointestinal, el sistema porta lleva los fármacos al hígado antes de que alcancen la circulación general. La circulación portal protege al organismo de los efectos generalizados de las sustancias tóxicas ingeridas llevando éstas al hígado, donde tiene lugar la desintoxicación; ahora bien, con ello este sistema puede dificultar la administración de fármacos. Todos los que se administran por vía oral son sometidos al **metabolismo de primer paso** en el hígado. En este proceso, las enzimas hepáticas pueden inactivar una parte del fármaco ingerido. Todos los fármacos que sufren un metabolismo de primer paso pronunciado tendrán que administrarse en una cantidad suficiente que garantice que, después del paso por el hígado, se alcance una concentración plasmática eficaz del fármaco en la circulación general y pueda llegar al órgano diana. Los fármacos administrados por vías no enterales no sufren el metabolismo de primer paso hepático.

Parenteral

La administración parenteral, mediante la cual se introduce directamente un fármaco en la circulación general, el LCR, los tejidos vascularizados o algún otro espacio tisular, supera de inmediato las barreras que pueden reducir la eficacia de los fármacos administrados por vía oral (tabla 3-2). La rapidez con que aparecen los efectos del fármaco varía según el tejido, dependiendo del flujo sanguíneo de cada tejido. En la administración subcutánea, el fármaco se absorbe en el tejido adiposo, que está poco vascularizado, con lo que la acción se manifiesta más lentamente que si la inyección se realiza en los espacios intramusculares, más vascularizados. Los fármacos que sólo son solubles en soluciones oleosas suelen administrarse por vía intramuscular. La introducción de un fármaco directamente en la circulación venosa (intravenosa) o arterial (intraarterial), o bien en el LCR (intratecal), permite que el fármaco alcance el órgano diana con la máxima rapidez. Al contrario de lo que ocurre con las inyecciones subcutáneas e intramusculares, las inyecciones intravenosas no suelen presentar limitaciones a la cantidad de fármaco que puede administrarse. Además, las venoclisis continuas tienen también la ventaja de que se puede administrar fármaco de forma controlada.

La administración parenteral puede conllevar varias desventajas posibles, entre ellas que puede haber un riesgo mayor de infección y que la administración tiene que realizarla un profesional sanitario. La aparición de la acción de los fármacos administrados por vía parenteral suele ser rápida, lo cual puede derivar en un aumento de la toxicidad cuando la velocidad de administración es excesiva o las dosis incorrectas. Estas desventajas tienen que sopesarse con las ventajas de la administración parenteral (como la rapidez de aparición del efecto y el control de la dosis administrada) y la urgencia de la necesidad de tratamiento farmacológico.

Mucosas

La administración de fármacos por las mucosas puede tener las siguientes ventajas: absorción rápida, incidencia baja de infecciones, facilidad de administración y evitación de entornos gastrointestinales agresivos y del metabolismo de primer paso. Se ha recurrido a los epitelios sublinguales, oculares, pulmonares, nasales, rectales, urinarios y reproductivos para administrar fármacos en forma de gotas líquidas, comprimidos de disolución rápida, aerosoles y supositorios (entre otras formas de presentación). Las mucosas están muy vascularizadas, y posibilitan que el fármaco entre en la circulación general rápidamente y que alcance el órgano diana con una dilación mínima. Los fármacos también pueden administrarse directamente al órgano diana, lo que hace que la acción aparezca instantáneamente. Esto supone una ventaja en situaciones críticas, como un ataque agudo de asma; en este caso se pueden administrar fármacos como los agonistas adrenérgicos β directamente en las vías respiratorias mediante un aerosol.

Transdérmica

Existe un número reducido de fármacos con un grado de lipofilia lo bastante elevado como para que la difusión pasiva por la piel sea una vía factible de administración. Los fármacos administrados por vía transcutánea se absorben a partir de la piel y los tejidos subcutáneos directamente en la sangre. Esta vía de administración es perfecta para los fármacos que tengan que administrarse lenta y continuamente a lo largo de períodos prolongados. No conlleva ningún riesgo de infección, y resulta fácil y cómoda. El éxito de los parches transdérmicos de nicotina, estrógenos y escopolamina pone de manifiesto la utilidad de esta vía de administración (v. cap. 54).

TABLA 3-2. Vías de administración parenteral de fármacos

VÍA PARENTERAL	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Subcutánea (p. ej., lidocaína)	Aparición lenta del efecto, puede servir para administrar fármacos en formulaciones oleosas	Aparición lenta del efecto, volúmenes pequeños
Intramuscular (p. ej., haloperidol)	Tiempo intermedio de aparición del efecto, puede servir para administrar fármacos en formulaciones oleosas	Puede interferir en pruebas de laboratorio (creatina cinasa), hemorragia intramuscular, dolorosa
Intravenosa (p. ej., morfina)	Aparición rápida del efecto, distribución controlada del fármaco	Toxicidad con la concentración máxima
Intratecal (p. ej., metotrexato)	Sortea la barrera hematoencefálica	Infecciones, se requiere personal altamente cualificado

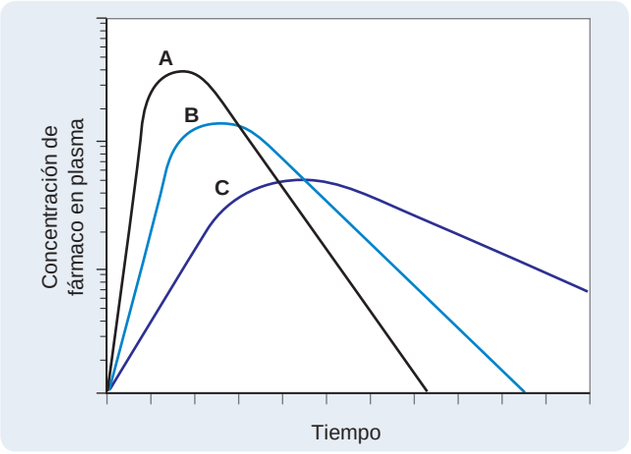


FIGURA 3-4. Efecto de la velocidad de absorción sobre la concentración plasmática máxima de fármaco y sobre la duración de su acción farmacológica. La duración del efecto y la concentración plasmática máxima (pico) de un fármaco pueden modificarse notablemente según la rapidez de su absorción. En este ejemplo se administran dosis idénticas de tres fármacos cuyos valores de biodisponibilidad, volumen de distribución y eliminación son idénticos para los tres. Cada uno de ellos se absorbe a una velocidad distinta: el fármaco A es el más rápido en absorberse, el C es el más lento y el B se absorbe a una velocidad intermedia. El fármaco A alcanza la concentración pico en plasma más elevada de los tres, ya que todo el fármaco se absorbe antes de que la eliminación sea significativa. El fármaco C se absorbe lentamente y nunca alcanza una concentración plasmática elevada, pero permanece en el plasma más tiempo que los fármacos A o B debido a que se sigue absorbiendo durante la fase de eliminación. Hay que señalar que los fármacos hipotéticos A, B y C podrían ser el mismo fármaco administrado por tres vías diferentes: por ejemplo, la curva A podría representar la inyección intravenosa de un glucocorticoide, la B podría ser la de una inyección intramuscular de liberación prolongada y la C la de una presentación para administración subcutánea con liberación ultralenta del mismo fármaco.

Factores locales, regionales y generales que afectan a la absorción

La rapidez y la cuantía de la absorción de un fármaco dependen de factores locales, regionales y generales. En general, una dosis alta o administrada rápidamente proporciona una concentración local elevada del fármaco. Si el gradiente de concentración entre el sitio de administración y el tejido circundante es grande, se favorece la distribución del fármaco por los tejidos o los vasos cercanos. Cualquier factor que reduzca el gradiente de concentración en el sitio de administración disminuirá la fuerza impulsora del gradiente y reducirá la cantidad de fármaco que se distribuye a los tejidos locales. El flujo sanguíneo regional ejerce el mayor efecto en este aspecto; en regiones muy irrigadas, las moléculas de fármaco que llegan a este compartimento se eliminan rápidamente. Este efecto mantiene la concentración de fármaco a un nivel bajo en el compartimento, lo cual hace posible que la fuerza impulsora de entrada de nuevas moléculas de fármaco siga siendo elevada (v. ec. 3-1). Por ejemplo, los anestésicos sistémicos volátiles se administran por vía inhalatoria. Los pulmones están muy irrigados, y el anestésico pasa rápidamente de los pulmones a la circulación general. El anestésico no se acumula en la circulación local, sino que se mantiene un gradiente de concentración que favorece la difusión del anestésico hacia la sangre (v. cap. 16). En un individuo con una gran masa corporal, como la superficie de absorción y los volúmenes de tejido disponibles para la distribución son mayores, se favorece la desaparición del fármaco del sitio de administración y aumenta la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco. La velocidad de absorción afecta tanto a la concentración local de un fármaco (incluida la concentración en plasma) como a la duración de la acción (fig. 3-4).

TABLA 3-3. Distribución de fármaco en los distintos compartimentos del organismo

COMPARTIMENTO	EJEMPLOS
Agua total en el organismo	Moléculas pequeñas solubles en agua (p. ej., etanol)
Agua extracelular	Moléculas grandes solubles en agua (p. ej., manitol)
Plasma sanguíneo	Moléculas muy unidas a las proteínas plasmáticas, moléculas muy grandes, moléculas muy cargadas (p. ej., heparina)
Tejido adiposo	Moléculas muy liposolubles (p. ej., diazepam)
Huesos y dientes	Determinados iones (p. ej., flúor, estroncio)

DISTRIBUCIÓN

La absorción del fármaco es un requisito necesario para que se alcancen las concentraciones adecuadas del mismo, pero el fármaco debe alcanzar también, en los órganos diana, las concentraciones terapéuticas necesarias para causar el efecto deseado en un proceso fisiopatológico. La distribución del fármaco tiene lugar principalmente a través del sistema circulatorio; el sistema linfático también contribuye, aunque en una proporción mínima. Una vez que se ha absorbido un fármaco a la circulación general, puede alcanzar cualquier órgano diana (con la posible excepción de compartimentos resguardados, como el cerebro y los testículos). La concentración de fármaco en plasma es el parámetro habitual utilizado para definir y controlar sus valores terapéuticos, ya que la concentración de fármaco en el órgano diana suele ser difícil de medir. Incluso en aquellos casos en los que la concentración plasmática de un fármaco supone una medida relativamente pobre de su concentración en los tejidos, el efecto del fármaco en el tejido diana suele presentar una buena correlación con su concentración plasmática.

Los órganos y los tejidos varían enormemente en cuanto a su capacidad de captar distintos tipos de fármacos (tabla 3-3), así

TABLA 3-4. Flujo sanguíneo en los tejidos, total y normalizado según el peso, en adultos

ÓRGANO IRRIGADO	FLUJO SANGUÍNEO (ml/min)	MASA DEL ÓRGANO (kg)	FLUJO SANGUÍNEO NORMALIZADO ([ml/min]/kg)
Hígado	1 700	2,5	680
Riñones	1 000	0,3	3 333
Cerebro	800	1,3	615
Corazón	250	0,3	833
Tejido adiposo	250	10,0	25
Otros (músculos, etc.)	1 400	55,6	25
Total	5 400	70,0	–

como en la proporción de flujo sanguíneo sistémico que reciben (tabla 3-4). A su vez, estos factores afectan a la concentración plasmática de fármaco y determinan la cantidad que debe administrarse para alcanzar la concentración deseada en plasma. Se debe tener en cuenta la capacidad de los tejidos no vasculares y de las proteínas del plasma de captar o unirse al fármaco a la hora de diseñar las pautas de dosificación adecuadas para alcanzar niveles terapéuticos de fármaco.

Volumen de distribución

El **volumen de distribución** (V_d) describe en qué grado se reparte un fármaco entre el plasma y los compartimentos tisulares. En términos cuantitativos, V_d representa el volumen de líquido necesario para contener la cantidad total de fármaco absorbido en el organismo a una concentración equivalente a la del plasma en la fase de equilibrio estacionario:

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}} \qquad \text{Ecuación 3-4}$$

El volumen de distribución es un valor extrapolado de la concentración del fármaco en plasma, no un volumen físico. Por tanto, es bajo en los fármacos que se retienen principalmente en el compartimento vascular, y alto en los que se distribuyen ampliamente por compartimentos musculares, adiposos y otros no vasculares. En fármacos de distribución muy elevada, el volumen de distribución suele ser mucho mayor que el volumen de agua total en el organismo, lo cual refleja la baja concentración de fármaco en el compartimento vascular en la fase de equilibrio estacionario. Algunos fármacos presentan volúmenes enormes de distribución, entre ellos la amiodarona (4 620 l en una persona de 70 kg), la azitromicina (2 170 l), la cloroquina (9 240 l) y la digoxina (645 l).

La capacidad de la sangre y de los diversos órganos y tejidos de captar y retener un fármaco depende tanto del volumen (masa) del tejido como del número de sitios de unión específicos y no específicos para el fármaco que hay en ese tejido. Los fármacos que son captados en grandes cantidades por tejidos como el adiposo y el muscular desaparecerán también de la circulación en gran proporción en la fase de equilibrio estacionario. En muchos casos, estos tejidos tendrán que estar saturados antes de que las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos puedan aumentar lo suficiente como para afectar a su órgano diana. Por tanto, entre fármacos de igual potencia, un fármaco que se distribuya por los tejidos del organismo en gran proporción en general necesitará una dosis inicial para alcanzar una concentración terapéutica en plasma mayor que la de un fármaco que se distribuya en menor proporción.

Unión a las proteínas plasmáticas

La capacidad de los tejidos musculares y adiposos de unirse a un fármaco aumenta la tendencia de éste a difundirse desde la sangre hacia los compartimentos no vasculares; no obstante, esta tendencia puede contrarrestarse en cierta medida mediante la unión del fármaco a las proteínas del plasma. La albúmina es la proteína plasmática más abundante (~4 g/dl), y es la responsable de la mayor parte de la fijación de fármacos. Muchos fármacos se unen con baja afinidad a la albúmina mediante fuerzas hidrófobas y electrostáticas. La unión a las proteínas plasmáticas tiende a reducir la disponibilidad del fármaco para su difusión o transporte a su órgano diana debido a que, en general, sólo la forma libre (no fijada) del fármaco es capaz de difundirse a través de las membranas (fig. 3-5). La unión a las proteínas plasmáticas puede reducir también el transporte de los fármacos a compartimentos no vasculares como los tejidos adiposos y los músculos. Dado que un fármaco con alto grado de unión a las proteínas plasmáticas tiende a permanecer dentro de los vasos, dicho fármaco suele presentar un volumen de distribución relativamente bajo (de 7 l a 8 l en una persona de 70 kg).

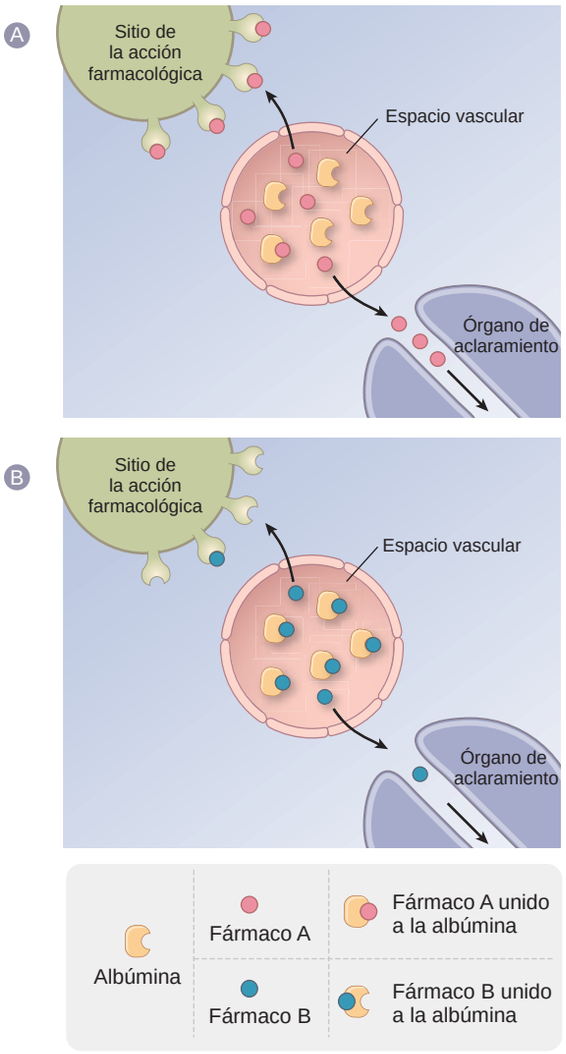


FIGURA 3-5. Unión a proteínas y captación de fármaco. Los fármacos que se unen a la albúmina o a otras proteínas del plasma no pueden difundirse desde el espacio vascular hacia los tejidos circundantes. **A)** Los fármacos que no se unen apreciablemente a las proteínas plasmáticas (en este caso el fármaco A) se difunden de forma directa en los tejidos. Esto hace que exista un elevado grado de unión al sitio de la acción farmacológica (normalmente receptores) y un elevado grado de eliminación (representado por el flujo sanguíneo del órgano de aclaramiento). Como ejemplos de este tipo de fármacos se pueden citar el paracetamol, el aciclovir, la nicotina y la ranitidina. **B)** Por el contrario, con fármacos que presentan unos niveles elevados de unión a las proteínas plasmáticas (en este caso el fármaco B) se necesita una mayor concentración plasmática total de fármaco para garantizar una concentración adecuada de fármaco libre (sin unir) en la circulación. De no ser así, sólo una pequeña parte del fármaco se podrá difundir en el espacio extravascular, y únicamente un pequeño porcentaje de los receptores quedarán ocupados. Como ejemplos de este tipo de fármacos pueden citarse la amiodarona, la fluoxetina, el naproxeno y la warfarina. *Hay que señalar que la unión a proteínas del plasma constituye tan sólo una de las muchas variables que determinan la distribución de fármacos.* El tamaño molecular del fármaco, su lipofilia y la velocidad de su metabolización son otros parámetros importantes que deben tenerse en cuenta al considerar la farmacocinética de un fármaco concreto.

En teoría, la unión a las proteínas plasmáticas podría ser importante como mecanismo de algunas interacciones entre fárma-

cos. La coadministración de dos o más fármacos que se unan a la misma proteína plasmática podría dar lugar a una concentración plasmática superior a la esperada de la fracción libre de cualquiera de los dos fármacos o de ambos a la vez, si los fármacos coadministrados compiten por los mismos sitios de unión de la proteína. El aumento de concentración libre del fármaco podría incrementar los efectos terapéuticos de éste, los efectos tóxicos o ambos. En tales casos, se tendrá que ajustar la dosis de uno o de ambos fármacos para mantener la concentración de fármaco libre en el intervalo terapéutico. No obstante, en la práctica ha resultado difícil demostrar que estas interacciones entre fármacos, debidas a la competitividad en su unión a las proteínas plasmáticas, tengan alguna trascendencia clínica, posiblemente porque también aumenta el aclaramiento de la fracción libre de los fármacos desplazados de sus sitios de unión (v. a continuación).

Modelos cinéticos y termodinámicos de la distribución de fármacos

La mayoría de los fármacos se distribuyen rápidamente desde la circulación general (compartimento intravascular) hacia otros compartimentos del organismo. Esta **fase de distribución** se caracteriza por una reducción drástica inicial de la concentración plasmática de fármaco, justo después de la administración de una dosis única intravenosa rápida. Incluso después de que el fármaco se equilibre entre sus compartimentos tisulares, su concentración plasmática sigue disminuyendo debido a que se elimina del organismo. No obstante, en esta segunda fase de eliminación, la concentración plasmática disminuye con mayor lentitud, en parte porque el fármaco que se encontraba en el «depósito» tisular vuelve a difundirse nuevamente hacia la sangre, reemplazando al que ya se había eliminado (figs. 3-6 y 3-7).

La tendencia a que los tejidos adiposos y musculares capten un fármaco durante la fase de distribución determina un conjunto de equilibrios dinámicos entre concentraciones de fármaco en los distintos compartimentos del organismo. Como se ve en la figura 3-8, la rápida disminución de la concentración plasmática de un fármaco tras su administración en dosis única intravenosa rápida puede analizarse mediante un modelo de cuatro compartimentos

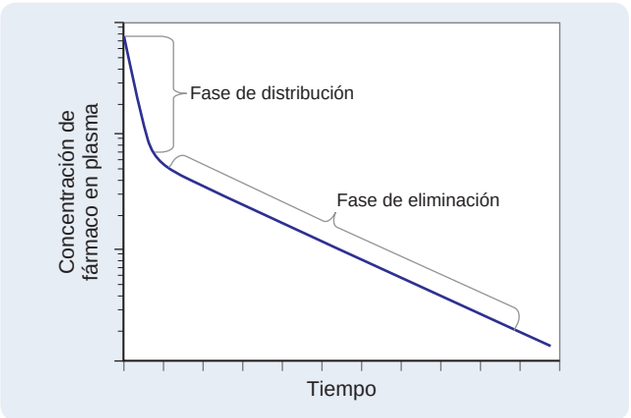


FIGURA 3-6. Distribución y eliminación de un fármaco tras su administración intravenosa. Justo después de la administración intravenosa de un fármaco, su concentración plasmática decae rápidamente a medida que el fármaco se distribuye desde el compartimento vascular hacia otros compartimentos del organismo. Esta rápida disminución va seguida de otra más lenta, conforme el fármaco se metaboliza y excreta del organismo. Tanto la distribución como la eliminación del fármaco presentan una cinética de primer orden, por ello las gráficas son líneas rectas si la concentración se expresa en escala logarítmica.

compuesto por: la sangre y grupos de tejidos ricos en vasos, músculo y grasas. El grupo altamente vascularizado es el primer compartimento extravascular en el que aumenta la concentración de fármaco, ya que el elevado flujo sanguíneo que recibe este grupo de tejidos favorece *cinéticamente* la entrada de fármaco en dicho compartimento. No obstante, los grupos ricos en músculo y grasas suelen tener una *capacidad* mayor para captar el fármaco que el grupo muy vascularizado, siendo el grupo rico en grasas el que acumula la mayor cantidad de fármaco y con mayor lentitud.

La capacidad de un compartimento para captar el fármaco y la velocidad del flujo sanguíneo que lo irriga afectan también a la velocidad a la que el fármaco sale del compartimento. Los fármacos tienden a abandonar primero el compartimento muy vascularizado, después el grupo rico en músculo y por último el grupo rico en grasas. De esta manera puede obtenerse un patrón complejo y dinámico de los cambios en la concentración plasmática, que es específico de cada fármaco. El patrón también puede ser específico del paciente, dependiendo de factores como el tamaño corporal, la edad y la forma física del paciente. Por ejemplo, un paciente de mayor edad suele tener menos masa muscular esquelética que un paciente más joven, lo cual reduce la influencia de la captación muscular sobre los cambios globales en la concentración plasmática del fármaco. Puede verse el efecto contrario en un atleta de élite, de quien cabría esperar una masa muscular mayor y un flujo sanguíneo muscular proporcionalmente también mayor. Un tercer ejemplo sería el de las personas obesas, en quienes se observa una mayor capacidad de captación de fármaco en el tejido adiposo.

METABOLISMO

Diversos órganos tienen la capacidad de metabolizar fármacos en cierta medida mediante las reacciones enzimáticas de las que se habla en el capítulo 4. Los riñones, el tubo digestivo, los pulmones, la piel y otros órganos contribuyen al metabolismo sistémico de los fármacos. No obstante, el hígado posee la mayor variedad y cantidad de enzimas metabolizadoras, por lo que la mayor parte del metabolismo de los fármacos se produce en él. La capacidad del hígado de modificar los fármacos depende de la cantidad de fármaco que entra en los hepatocitos. Los fármacos muy hidrófobos pueden, por lo general, introducirse fácilmente en las células (incluidas las hepáticas), por lo que el hígado metaboliza sobre todo fármacos hidrófobos. No obstante, el hígado contiene varios transportadores de la familia de los SLC humanos que permiten que algunos fármacos hidrófilos también entren en los hepatocitos. Las enzimas hepáticas modifican químicamente diversos grupos sustituyentes de las moléculas de fármacos, con lo que las inactivan o facilitan su eliminación. Estas modificaciones se denominan en conjunto **biotransformación.** Las reacciones de biotransformación se clasifican en dos tipos: **reacciones de oxidación/reducción** y **reacciones de conjugación/hidrólisis.** (Si bien las reacciones de biotransformación suelen denominarse reacciones de **fase I** y de **fase II,** en este libro se emplean normalmente los términos, más precisos, *oxidación/reducción* y *conjugación/hidrólisis;* v. cap. 4.)

Reacciones de oxidación/reducción

Las reacciones de oxidación/reducción modifican la estructura química de un fármaco: lo normal es que se le añada o exteriorice un grupo polar. La vía más común, el **sistema enzimático del citocromo P450** del hígado, interviene en un gran número de reacciones oxidativas. Algunos fármacos pueden administrarse en su forma inactiva **(profármaco)** y convertirse metabólicamente, mediante reacciones de oxidación/reducción, en la forma activa

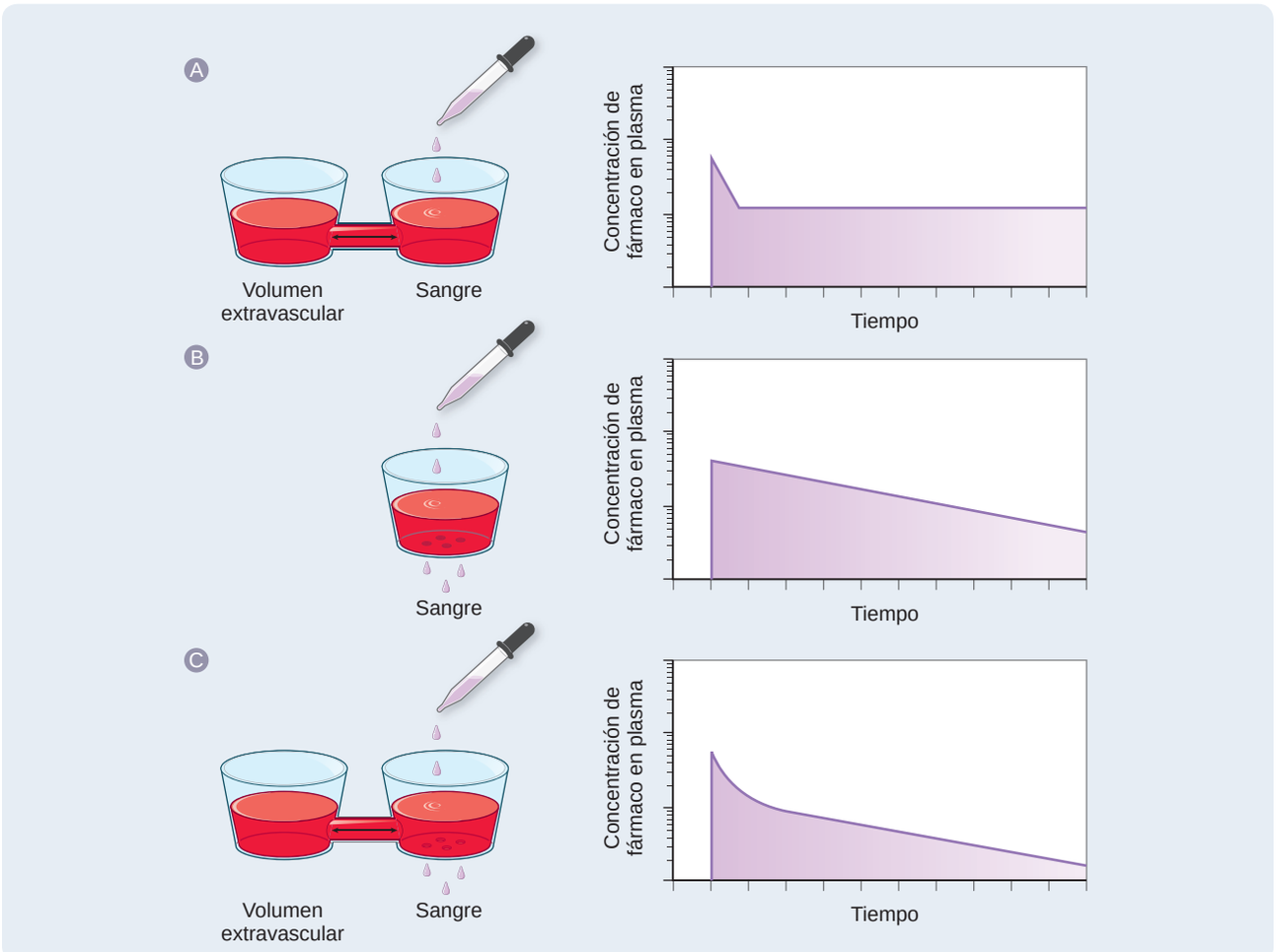


FIGURA 3-7. Modelo esquemático de la distribución y eliminación de un fármaco. Se puede emplear un modelo farmacocinético bicompartimental para describir la distribución y la eliminación de un fármaco tras la administración de una dosis única por vía intravenosa. La concentración de fármaco aumenta rápidamente conforme lo introducimos en el primer compartimento. **A)** Mientras no haya eliminación, el aumento inicial de la concentración de fármaco va seguido de una rápida disminución hasta un nuevo nivel estable a medida que se equilibra (distribuye) el fármaco entre los dos compartimentos. **B)** Si la distribución del fármaco queda confinada en el volumen sanguíneo, la concentración plasmática del fármaco se reduce a menor velocidad a medida que éste se elimina del organismo. En ambos casos, a medida que disminuye la concentración de fármaco en plasma, las fuerzas que impulsan **(A)** la distribución de fármaco y **(B)** la eliminación disminuyen también, y la cantidad absoluta de fármaco distribuida o eliminada por unidad de tiempo disminuye. Por ello, las cinéticas, tanto de la distribución como de la eliminación, aparecen como líneas rectas en una gráfica semilogarítmica; ésta es la definición de *cinética de primer orden.* Téngase en cuenta que la semivida de eliminación de un fármaco suele ser superior a la semivida de distribución del mismo fármaco. **C)** Cuando se producen simultáneamente la distribución y la eliminación de un fármaco, el declive de la concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo es la resultante de la suma de los dos procesos. Obsérvese que la curva en **(C)** es la suma de los dos procesos de primer orden expuestos en **(A)** y **(B).** En los esquemas de la izquierda de la figura, el volumen del compartimento «Sangre» representa la concentración de fármaco en plasma, el volumen del compartimento «Volumen extravascular» representa la concentración de fármaco en los tejidos, el cuentagotas que hay por encima del compartimento «Sangre» representa la absorción de fármaco en la circulación general, y las gotas por debajo del compartimento «Sangre» representan la eliminación de un fármaco mediante metabolismo y excreción.

(fármaco) en el hígado. La estrategia de usar profármacos puede favorecer la biodisponibilidad oral, reducir los efectos adversos gastrointestinales, prolongar la semivida de eliminación de un fármaco, o las tres cosas.

Reacciones de conjugación/hidrólisis

Las reacciones de conjugación/hidrólisis hidrolizan un fármaco o lo conjugan con una molécula grande y polarizada para inactivarlo, o (y esto es más común) para favorecer su solubilidad y excreción en la orina o la bilis. A veces, la hidrólisis o la conjugación pueden dar lugar a la activación metabólica de los profármacos. Entre los grupos que más a menudo se suelen añadir están los glucuronatos, los sulfatos, el glutatión y los acetatos.

Como se describe con más detalle en el capítulo siguiente, los efectos de las reacciones de oxidación/reducción y de conjugación/hidrólisis sobre un fármaco concreto dependen también de la presencia de otros fármacos que el paciente esté recibiendo de forma simultánea. Ciertas clases de fármacos, como los barbitúricos, actúan como potentes inductores de enzimas que median reacciones de oxidación/reducción, mientras que otros fármacos son capaces de inhibir estas enzimas. Es imprescindible conocer estas **interacciones fármaco-fármaco** para determinar las dosis adecuadas de combinaciones de fármacos.

Los médicos y los investigadores han empezado a esclarecer la influencia que tienen las diferencias genéticas entre personas sobre los distintos transportadores y enzimas responsables de la absorción, distribución, excreción y en especial el metabolismo

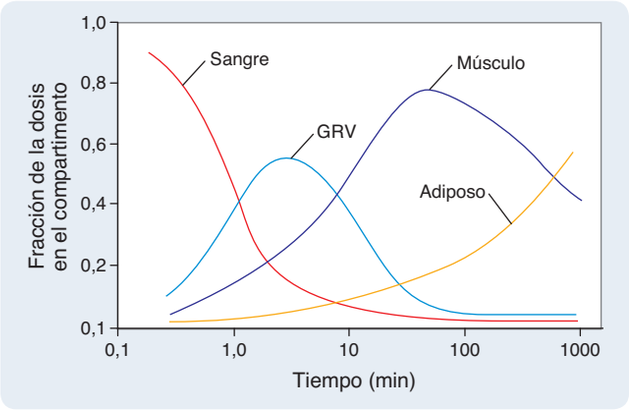


FIGURA 3-8. Modelo tetracompartimental de distribución de fármacos. Tras su administración por vía intravenosa rápida, el fármaco se distribuye hacia distintos tejidos a través de la circulación general. Al principio, la fracción de la dosis administrada es mayor en el compartimento vascular (sangre), pero luego esta fracción en la sangre disminuye rápidamente, a medida que el fármaco se distribuye hacia los distintos compartimentos tisulares. Los tejidos más ricos en vasos (es decir, los tejidos que reciben la mayor fracción del gasto cardíaco) son en general los primeros en acumular fármaco. No obstante, los compartimentos tisulares también varían en cuanto a su capacidad de captar fármaco. Como la masa del grupo muscular es mayor que la del grupo rico en vasos (GRV), el grupo muscular tiene una capacidad de captación superior. No obstante, como los músculos tienen menos irrigación que el GRV, este efecto sólo se manifiesta después de que el fármaco haya empezado a distribuirse al GRV. El grupo con menos irrigación es el grupo rico en grasas, pero es el que tiene la mayor capacidad para acumular fármaco. El nivel máximo (pico) de fármaco en el grupo adiposo no es tan elevado como en el grupo rico en músculo, ya que una cantidad apreciable de fármaco se habrá eliminado mediante metabolismo o excreción antes de que el grupo adiposo empiece a acumular fármaco. Una vez completada la administración de fármaco se observa el patrón contrario: el fármaco sale del GRV y después de los grupos muscular y adiposo, respectivamente. El fármaco de este ejemplo es el tiopental, un barbitúrico empleado para inducir la anestesia general.

de fármacos. Por ejemplo, la dotación de las enzimas del citocromo P450 hepáticas de un individuo determina la rapidez y la cuantía con las que puede metabolizar numerosos fármacos. Este tema se explica con más detalle en el capítulo 6.

EXCRECIÓN

Las reacciones de oxidación/reducción y de conjugación/hidrólisis incrementan la hidrofilia de un fármaco hidrófobo y el número de sus metabolitos, lo que permite que dichos fármacos se excreten por una vía final común con otros fármacos que son hidrófilos por naturaleza. La mayoría de los fármacos y sus metabolitos se eliminan del organismo mediante excreción renal y biliar. La excreción renal es el mecanismo más común de excreción de fármacos, y depende del carácter hidrófilo de un fármaco o metabolito. Sólo un número relativamente bajo de fármacos se excreta principalmente en la bilis o a través de las vías respiratoria y dérmica. Muchos fármacos administrados por vía oral se absorben de forma incompleta en el tubo digestivo, eliminándose los restos de fármaco por excreción fecal.

Excreción renal

El flujo sanguíneo renal supone un 25 % del flujo sanguíneo total, lo cual garantiza que los riñones estén expuestos continuamente a cualquier fármaco presente en la sangre. La velocidad de eliminación del fármaco a través de los riñones depende del balance entre las velocidades de filtración, secreción y reabsorción del fármaco (fig. 3-9). La arteriola aferente introduce en el glomérulo tanto el fármaco libre (no unido) como el unido a las proteínas plasmáticas. No obstante, lo normal es que sólo la forma libre del fármaco se filtre al túbulo renal. Por tanto, el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas afectan a la cantidad de fármaco que entra en el túbulo en la región del glomérulo. El aumento del flujo sanguíneo y de la velocidad de filtración glomerular, y la reducción de la unión a las proteínas plasmáticas, provocan que un fármaco se excrete con mayor rapidez. La excreción renal contribuye mayoritariamente al aclaramiento de muchos fármacos; como ejemplos se pueden citar la **vancomicina,** el **atenolol** y la **ampicilina.** *Fármacos similares pueden acumularse hasta alcanzar concentraciones tóxicas en pacientes con función renal disminuida y en pacientes ancianos (que en numerosos casos presentan cierto grado de insuficiencia renal).*

La concentración de fármaco en la orina aumenta en el túbulo proximal debido a la difusión pasiva de moléculas de fármaco sin carga, a la difusión facilitada de moléculas con o sin carga, y a la secreción activa de moléculas aniónicas y catiónicas desde la sangre. Por lo general, los mecanismos secretores no son específicos de los fármacos, sino que más bien la secreción de fármacos aprovecha las similitudes moleculares entre el fármaco y sustancias naturales como pueden ser aniones orgánicos (que transportan las proteínas de la familia de los OAT) y cationes (que trans-

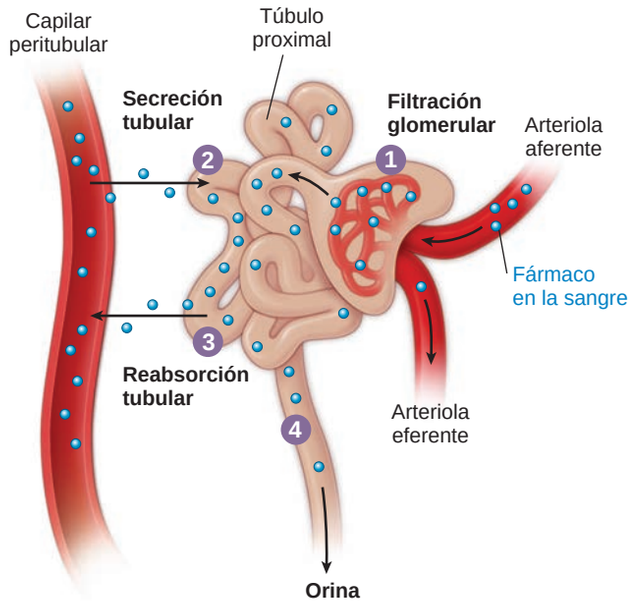


FIGURA 3-9. Filtración, secreción y reabsorción del fármaco en el riñón. Los fármacos pueden: *1)* filtrarse en el glomérulo renal, *2)* secretarse en el túbulo proximal, *3)* reabsorberse en la luz tubular y transportarse de nuevo a la sangre y *4)* excretarse en la orina. El equilibrio relativo de las velocidades de filtración, secreción y reabsorción determina la cinética de eliminación de fármacos en el riñón. Si se incrementa el flujo sanguíneo, se aumenta la velocidad de filtración glomerular, o se reduce la unión a proteínas del plasma, un fármaco se excretará a mayor velocidad, ya que todos estos cambios hacen que aumente la filtración de fármaco en el glomérulo. Algunos fármacos, como la penicilina, se secretan activamente en el túbulo proximal. Si bien la reabsorción puede reducir la velocidad de eliminación de un fármaco, muchos fármacos son retenidos en el túbulo distal según el pH de la orina, y por tanto son excretados de forma eficiente en la orina. En el caso de fármacos que dependen del riñón para su eliminación, si existe insuficiencia renal puede aumentar su concentración plasmática, de modo que deberán ajustarse la dosis y la frecuencia de administración del fármaco de acuerdo con el grado de insuficiencia.

portan proteínas de la familia de los OCT). La penicilina es un ejemplo de fármaco que se elimina en gran parte mediante transporte activo en el túbulo proximal. El grado de unión a las proteínas plasmáticas parece tener un efecto relativamente reducido sobre la secreción del fármaco en el túbulo proximal, ya que los transportadores altamente eficientes que intervienen en la secreción tubular activa retiran rápidamente el fármaco libre (sin unir) de los capilares peritubulares y con ello alteran el equilibrio entre fármaco libre y fármaco unido a proteínas en dichos capilares.

La concentración en orina de un fármaco puede descender conforme se reabsorbe el fármaco en los túbulos proximal y distal. La reabsorción está limitada principalmente por el **atrapamiento de pH,** como ya se ha descrito. El líquido de los túbulos renales suele ser ácido en el túbulo proximal y pasado éste, lo que tiende a favorecer el atrapamiento de la forma iónica de bases débiles. Dado que esta región del túbulo contiene proteínas transportadoras diferentes de las de los segmentos anteriores de la nefrona, las formas iónicas de los fármacos resisten la reabsorción por difusión facilitada, y por tanto su excreción experimenta un aumento. La reabsorción de fármaco en el túbulo se puede potenciar o inhibir mediante ajustes químicos del pH urinario. Un cambio en la velocidad del flujo urinario a través de los túbulos también pueden alterar la velocidad de reabsorción del fármaco. Los aumentos de la diuresis tienden a diluir la concentración de fármaco en el túbulo y a reducir el tiempo durante el cual puede producirse la difusión facilitada; ambos efectos tienden a reducir la reabsorción de fármaco. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico es un ácido débil que se excreta en el riñón. Una sobredosis de ácido acetilsalicílico se trata administrando bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina (y con ello atrapar el ácido acetilsalicílico en el túbulo) y aumentando la diuresis (lo cual diluye la concentración tubular del fármaco). Ambas maniobras clínicas hacen que el fármaco se elimine con mayor rapidez.

Excreción biliar

La reabsorción de fármaco tiene también un papel importante en la excreción biliar. Algunos fármacos se secretan desde el hígado hacia la bilis mediante componentes de la superfamilia de **transportadores ABC** (***ATP binding cassette*** o ATPasas de tráfico), compuesta por siete familias de proteínas, como la familia de **resistencia a múltiples fármacos** (**MDR,** *multidrug resistance*). Como el conducto biliar entra en el tubo digestivo en el duodeno, dichos fármacos deben pasar a lo largo de los intestinos delgado y grueso antes de ser eliminados. En muchos casos, estos fármacos se incorporan a la **circulación enterohepática,** por lo que se reabsorben en el intestino delgado, volviendo a la circulación portal y luego a la general. Los fármacos como, por ejemplo, las hormonas esteroideas, la digoxina y algunos antineoplásicos, se excretan en gran medida en la bilis.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA FARMACOCINÉTICA

Las interacciones dinámicas entre absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco determinan su concentración plasmática y rigen la capacidad del fármaco de alcanzar el órgano diana a una concentración eficaz. Con frecuencia, la duración deseada del tratamiento farmacológico sobrepasa la que puede alcanzarse con una dosis única: por ello se necesitan varias dosis, para que se mantenga una concentración del fármaco en plasma relativamente constante dentro de los límites de eficacia y toxicidad. Los resultados de ensayos clínicos de fármacos en desarrollo, así como también el uso en el ámbito clínico de fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), señalan cuáles son las concentraciones plasmáticas deseables en pacientes normales. No obstante, a la hora de preparar el régimen de dosificación de un fármaco o de una combinación de fármacos para un paciente concreto hay que tener en cuenta la farmacocinética y otras diferencias entre pacientes (como el estado de la enfermedad y el perfil farmacogenómico).

Aclaramiento

El aclaramiento de un fármaco es el parámetro farmacocinético que limita de forma más acusada la duración de la acción del fármaco en sus dianas moleculares, celulares y de órganos. El aclaramiento puede conceptualizarse de dos formas complementarias. La primera se define como la velocidad de eliminación del fármaco del organismo en relación con la concentración del fármaco en plasma. La segunda se define como la velocidad a la que el plasma debería liberarse por completo del fármaco, que determina la cinética observada de las variaciones en la cantidad total de fármaco en el organismo, asumiendo que todo el fármaco en el organismo se encuentra a la misma concentración que en el plasma. Por tanto, la eliminación se expresa en unidades de volumen/tiempo, así:

$$\text{Aclaramiento} = \frac{\text{Metabolismo} + \text{Excreción}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}} \qquad \textbf{Ecuación 3-5}$$

donde el metabolismo y la excreción se expresan en forma de velocidad (cantidad/tiempo).

Aunque el metabolismo y la excreción son procesos fisiológicos distintos, el resultado farmacológico es equivalente: una reducción de la concentración plasmática del fármaco activo. Al ser así, el metabolismo y la excreción suelen denominarse en conjunto mecanismos de aclaramiento, y los principios del aclaramiento pueden aplicarse a ambos:

$$\text{Aclaramiento}_{\text{total}} = \text{Aclaramiento}_{\text{renal}} + \text{Aclaramiento}_{\text{hepático}} + \text{Aclaramiento}_{\text{otro}} \qquad \textbf{Ecuación 3-6}$$

Cinética del metabolismo y la excreción

La velocidad de metabolismo y excreción de un fármaco por parte de un órgano está limitada por el flujo sanguíneo que irriga ese órgano. La mayoría de los fármacos muestran una **cinética de primer orden** cuando se utilizan en dosis terapéuticas estándar; es decir, la cantidad de fármaco que se metaboliza o excreta en una unidad de tiempo dada es directamente proporcional a la concentración de fármaco que hay en la circulación general en ese momento. Dado que en circunstancias normales los mecanismos de aclaramiento de la mayoría de los fármacos no están saturados, los aumentos en la concentración plasmática del fármaco se contrarrestan con aumentos en la velocidad del metabolismo y excreción del fármaco (v. ec. 3-5). El proceso de eliminación de primer orden (en la que la eliminación abarca tanto el metabolismo como la excreción) sigue una cinética de Michaelis-Menten:

$$E = \frac{V_{máx} \times C}{K_m + C} \qquad \textbf{Ecuación 3-7}$$

donde $V_{máx}$ es la velocidad máxima de eliminación del fármaco, K_m la concentración de fármaco a la que la velocidad de eliminación es ½ $V_{máx}$, C es la concentración de fármaco en plasma y E la velocidad de eliminación (fig. 3-10). Como la eliminación suele ser un proceso de primer orden, en las gráficas semilogarítmicas de concentración del fármaco en plasma frente al tiempo suele encontrarse una línea recta durante la fase de eliminación (v. fig. 3-6).

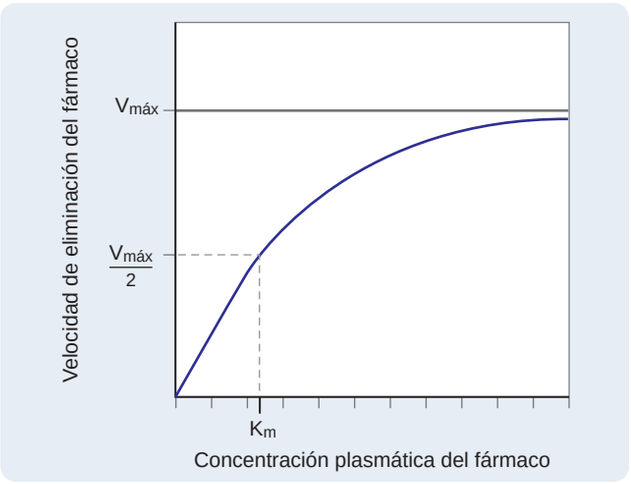


FIGURA 3-10. Cinética de Michaelis-Menten. La eliminación del fármaco suele seguir una cinética de Michaelis-Menten (de primer orden). La velocidad de eliminación del fármaco aumenta a medida que se incrementa su concentración en plasma, hasta que los mecanismos de eliminación se saturan y alcanzan la velocidad de eliminación máxima ($V_{máx}$) con concentraciones plasmáticas elevadas. K_m (la constante de Michaelis-Menten) es la concentración de fármaco a la que la velocidad de eliminación del fármaco es 1/2 $V_{máx}$.

Hay unos pocos fármacos (p. ej., la fenitoína) y unas pocas sustancias recreativas (p. ej., el etanol) que tienen una **cinética de saturación,** en la que los mecanismos de aclaramiento se saturan a, o cerca de, la concentración terapéutica del fármaco. Una vez que se produce la saturación, la velocidad de eliminación deja de aumentar, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas del fármaco **(cinética de orden cero).** Debido a esto, se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de fármaco peligrosamente altas, que pueden causar efectos tóxicos (o incluso letales).

La magnitud con la que un órgano contribuye al aclaramiento de un fármaco se cuantifica mediante su **cociente de extracción,** que compara las concentraciones plasmáticas del fármaco inmediatamente antes de entrar y justo después de salir del órgano:

$$\text{Extracción} = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \qquad \text{Ecuación 3-8}$$

donde *C* es la concentración. Se supone que un órgano que contribuye de forma notable al aclaramiento de un fármaco debe tener un cociente de extracción superior (cercano a 1) a la de un órgano que no participe sustancialmente en el aclaramiento (cercano a 0). Por ejemplo, el cociente de extracción del hígado es elevado cuando se trata de fármacos que tienen un metabolismo de primer paso marcado, y el cociente de extracción del cerebro es elevado para los barbitúricos que se emplean por vía intravenosa para inducir rápidamente una anestesia general (v. cap. 16).

Semivida

Al reducir la concentración plasmática de fármaco activo, el metabolismo y la excreción acortan el tiempo durante el cual un fármaco puede actuar sobre un órgano diana. Por **semivida de eliminación** de un fármaco se entiende *la cantidad de tiempo en que la concentración de fármaco en plasma se reduce a la mitad de su valor original.* Conociendo la semivida de eliminación de un fármaco, un médico puede estimar la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la concentración en plasma del fármaco en el intervalo terapéutico (v. a continuación). Hay muchos factores que podrían inducir cierta confusión en cualquier situación clínica, por lo que será útil tratar aquí el caso más sencillo: como la mayoría de los fármacos se eliminan mediante una cinética de primer orden, en muchos casos se podría concebir el organismo como un compartimento único con un volumen equivalente al *volumen de distribución.* En este modelo, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) dependerá sólo del volumen de distribución y del aclaramiento del fármaco:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693 \times V_d}{\text{Aclaramiento}} \qquad \text{Ecuación 3-9}$$

donde V_d es el volumen de distribución y 0,693 es una aproximación del ln 2.

En consecuencia, todos los factores mencionados anteriormente que afectan al volumen de distribución y al aclaramiento de un fármaco afectan también a su semivida. La disminución del aclaramiento del fármaco o el aumento del volumen de distribución tienden a prolongar la semivida de eliminación, con lo que potencian el efecto del fármaco sobre el órgano diana. Al diseñar un régimen de dosificación hay que tener siempre en cuenta la semivida de los fármacos, ya que los efectos de un fármaco con una semivida larga pueden durar varios días. Por ejemplo, la semivida de la cloroquina es de más de 1 semana, y la de la amiodarona, de más de 1 mes.

Factores que alteran la semivida

A la hora de determinar las dosis y el intervalo entre dosis correctas de un fármaco deben tenerse en cuenta los cambios fisiológicos y patológicos en el volumen de distribución (tabla 3-5). Conforme los pacientes envejecen, su masa muscular esquelética se reduce, lo cual puede disminuir el volumen de distribución. En contraposición, una persona obesa tiene más capacidad de captación del fármaco en el tejido adiposo, y cabe la posibilidad de que un fármaco que se distribuya en la grasa tenga que administrarse en una dosis superior para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas. Otro ejemplo: si la dosis de un fármaco se basa en

TABLA 3-5. Factores que afectan a la semivida de un fármaco

FACTOR QUE AFECTA A LA SEMIVIDA	EFECTO MÁS COMÚN SOBRE LA SEMIVIDA
Efectos sobre el volumen de distribución	
Envejecimiento (menos masa muscular menos distribución)	Reducción
Obesidad (más masa adiposa más distribución)	Aumento
Líquido patológico (más distribución)	Aumento
Efectos sobre el aclaramiento	
Inducción de citocromo P450 (más metabolismo)	Reducción
Inhibición de citocromo P450 (menos metabolismo)	Aumento
Insuficiencia cardíaca (menos aclaramiento)	Aumento
Insuficiencia hepática (menos aclaramiento)	Aumento
Insuficiencia renal (menos aclaramiento)	Aumento

el peso corporal pero el compartimento adiposo no capta el fármaco, en una persona obesa se pueden alcanzar concentraciones de fármaco que podrían ser tóxicas. Por último, algunos fármacos pueden distribuirse preferentemente en fluidos patológicos, como ascitis o derrame pleural, provocando efectos tóxicos a largo plazo a menos que se ajuste de manera adecuada la dosis del fármaco.

El aclaramiento del fármaco puede verse afectado también por factores fisiológicos y patológicos. Por ejemplo, las enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo de los fármacos en el hígado se pueden inducir, con lo que aumenta la velocidad de inactivación del fármaco, o bien inhibir, con lo que se reduce la velocidad de inactivación del fármaco. Hay varios fármacos (como la **carbamazepina,** la **fenitoína,** la **prednisona** y la **rifampicina**) que pueden inducir determinadas enzimas del P450, como también hay otros que las pueden inhibir (como la **cimetidina,** el **ciprofloxacino,** el **diltiazem** y la **fluoxetina**); la tabla 4-3 contiene una lista extensa de inductores e inhibidores de enzimas concretas. Otro factor fundamental para la determinación de los regímenes de dosificación adecuados es la posible insuficiencia de algún órgano. Una insuficiencia hepática puede tanto alterar la actividad enzimática del hígado como reducir la excreción biliar. Cuando disminuye el gasto cardíaco, desciende la cantidad de sangre que alcanza los órganos implicados en el aclaramiento. Una insuficiencia renal reduce la excreción del fármaco debido a su menor filtración y secreción tubular (cuadro 3-1). En resumen, *cualquier insuficiencia, sea hepática, cardíaca o renal, puede disminuir la capacidad de inactivar o eliminar un fármaco, lo que aumenta la semivida de eliminación del fármaco*.

Pautas de dosificación terapéuticas

Los principios básicos de la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) influyen en el diseño del régimen de dosificación óptimo de un fármaco. La absorción determina las posibles vías de administración y ayuda a determinar la dosis óptima de fármaco. Un fármaco con un grado alto de absorción (que

CUADRO 3-1. Aplicación a la toma de decisiones terapéuticas: uso de fármacos en nefropatía crónica, por Vivian González Lefebre y Robert H. Rubin

Muchos fármacos se excretan por los riñones, por lo que el menor aclaramiento que conlleva la nefropatía crónica suele hacer que tengan que ajustarse las dosis o usar un fármaco diferente. Considérese el caso siguiente.

El señor R. tiene 59 años y padece diabetes mellitus, hipertensión y nefropatía crónica (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). Ha necesitado hemodiálisis durante 5 años. Una noche ingresa en el hospital con fiebre e hipotensión. La presunta fuente de infección es el catéter venoso central que se emplea en la hemodiálisis. Se obtienen cultivos de sangre tanto del catéter como de un sitio periférico. La tinción Gram de la punta del catéter presenta una gran cantidad de cocos grampositivos, por lo que se le empiezan a administrar al paciente vancomicina y gentamicina. Finalmente, el cultivo identifica la presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

La nefropatía puede causar una gran cantidad de cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética de un fármaco. Por ejemplo, en pacientes con edema, derrame pleural o ascitis puede aumentar el volumen de distribución de los fármacos muy hidrosolubles o unidos a proteínas. *La consecuencia farmacológica más preocupante de la insuficiencia renal es su efecto sobre el aclaramiento de fármacos.* Las concentraciones plasmáticas de fármacos que tienen índices terapéuticos estrechos y que se eliminan predominantemente a través de los riñones, como la gentamicina y el metotrexato, pueden alcanzar niveles tóxicos persistentes si se administran en dosis normales a pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, hay que reducir las dosis de estos fármacos de acuerdo con la gravedad de la alteración renal. La función renal suele valorarse con el aclaramiento de creatinina. El uso de la concentración plasmática de creatinina como medida de la función renal puede inducir a error, ya que si la masa muscular es escasa, la creatinina en plasma puede estar en el intervalo normal en pacientes ancianos o debilitados con una insuficiencia renal entre leve y moderada. Suponer que estos pacientes tienen una función renal normal puede conducir a sobredosificaciones y a una acumulación tóxica de fármaco de consecuencias graves.

La insuficiencia renal puede alterar también la farmacodinámica de algunos fármacos. Las sales de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina tienen más probabilidades de causar una hiperpotasemia en pacientes con función renal comprometida. Los diuréticos tiazídicos tienden a ser ineficaces en pacientes con una velocidad de filtración glomerular inferior a 30 ml/min, ya que estos fármacos deben secretarse en el riñón para poder actuar en la membrana luminal de los túbulos renales. Consúltese en el capítulo 20 una descripción de los aspectos fisiológicos y farmacológicos de los diuréticos.

¿En qué afecta la enfermedad crónica del señor R. a la elección y a las dosis de un tratamiento con antibióticos seguro y eficaz para tratar su infección? Las complicaciones infecciosas son una fuente de morbilidad notable, y constituyen una causa habitual de fallecimiento en pacientes con diálisis. Los organismos grampositivos, incluido *Staphylococcus aureus,* son responsables de la mayoría de las infecciones asociadas a catéteres. Como la septicemia es una emergencia terapéutica, no debe retrasarse el tratamiento provisional a la espera de los resultados del cultivo. Después ya se podrá modificar el tratamiento, cuando se conozcan los resultados del cultivo y la sensibilidad. En este caso, el tratamiento provisional basado en la experiencia consta de vancomicina y gentamicina para cubrir un amplio espectro de organismos grampositivos y gramnegativos. La gentamicina, un aminoglucósido, suele utilizarse para tratar infecciones causadas por bacilos gramnegativos. Este fármaco se excreta a través del riñón y se elimina del organismo con la hemodiálisis, por lo que se administra inmediatamente después de una sesión de hemodiálisis. En el caso del señor R., se tendría que interrumpir la administración de gentamicina en el momento en que en los cultivos se encuentra SARM. El glucopéptido tricíclico vancomicina es el antibiótico de elección para tratar las infecciones por SARM. La vancomicina es aclarada por los riñones, pero, a diferencia de la gentamicina, de pequeña masa molecular, no se elimina mediante la hemodiálisis convencional. En personas con función renal normal, el intervalo de dosificación de la vancomicina es de 12 h. En los casos de nefropatía grave, como éste, las concentraciones terapéuticas del fármaco pueden persistir durante los 7 días siguientes a la administración de una dosis única intravenosa, con lo que el paciente, una vez que esté hemodinámicamente estable, podrá seguir tratamiento ambulatorio, más cómodo.

se traduce en una biodisponibilidad elevada) generalmente precisa una dosis inferior a la de uno que se absorbe poco. (Téngase en cuenta, no obstante, que el factor determinante más importante de una dosis de fármaco es la **potencia** del fármaco; v. cap. 2.) Por el contrario, un fármaco con un alto grado de distribución (que se traduce en un V_d elevado) necesitará dosis mayores. La velocidad de eliminación de un fármaco influye en su semivida y, por tanto, determina la necesaria frecuencia de administración para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas.

En general, *las dosis terapéuticas de un fármaco buscan mantener la concentración plasmática pico (máxima) por debajo de la concentración tóxica, y la concentración valle (mínima) por encima de la concentración eficaz mínima* (fig. 3-11). Esto puede conseguirse de forma más eficaz administrando el fármaco continuamente mediante las vías intravenosa (infusión continua), subcutánea (bomba continua o implante), oral (comprimido de liberación sostenida) y otras vías de administración, como se describe con más detalle en el capítulo 54. No obstante, en muchos casos el régimen de dosificación debe tener en cuenta la comodidad del paciente: se pueden administrar pequeñas dosis (en general por vía oral) con frecuencia para conseguir que la concentración plasmática de fármaco en la fase de equilibrio estacionario varíe lo menos posible, pero esta estrategia supone para el paciente la incomodidad de tener que recibir el fármaco con excesiva frecuencia. Si las administraciones son menos frecuentes, las dosis tendrán que ser mayores, lo que provoca fluctuaciones más pronunciadas en las concentraciones pico y valle; este tipo de régimen es más cómodo para el paciente, pero también implica una mayor probabilidad de que haya problemas porque las concentraciones de fármaco sean excesivas (tóxicas) o insuficientes (subterapéuticas) (fig. 3-12).

Los regímenes de dosificación óptimos se caracterizan por mantener las concentraciones plasmáticas de fármaco, durante la fase de equilibrio estacionario, dentro de su margen terapéutico. Como el equilibrio estacionario se alcanza cuando la velocidad de entrada de un fármaco es igual a la de salida, en la concentración de fármaco durante la fase de equilibrio estacionario influyen la biodisponibilidad, el aclaramiento, la dosis y el intervalo entre dosis (la frecuencia de administración) del fármaco:

$$C_{\text{equilibrio estacionario}} = \frac{\text{Biodisponibilidad} \times \text{Dosis}}{\text{Intervalo}_{\text{dosis}} \times \text{Aclaramiento}} \quad \textbf{Ecuación 3-10}$$

donde C es la concentración del fármaco en plasma.

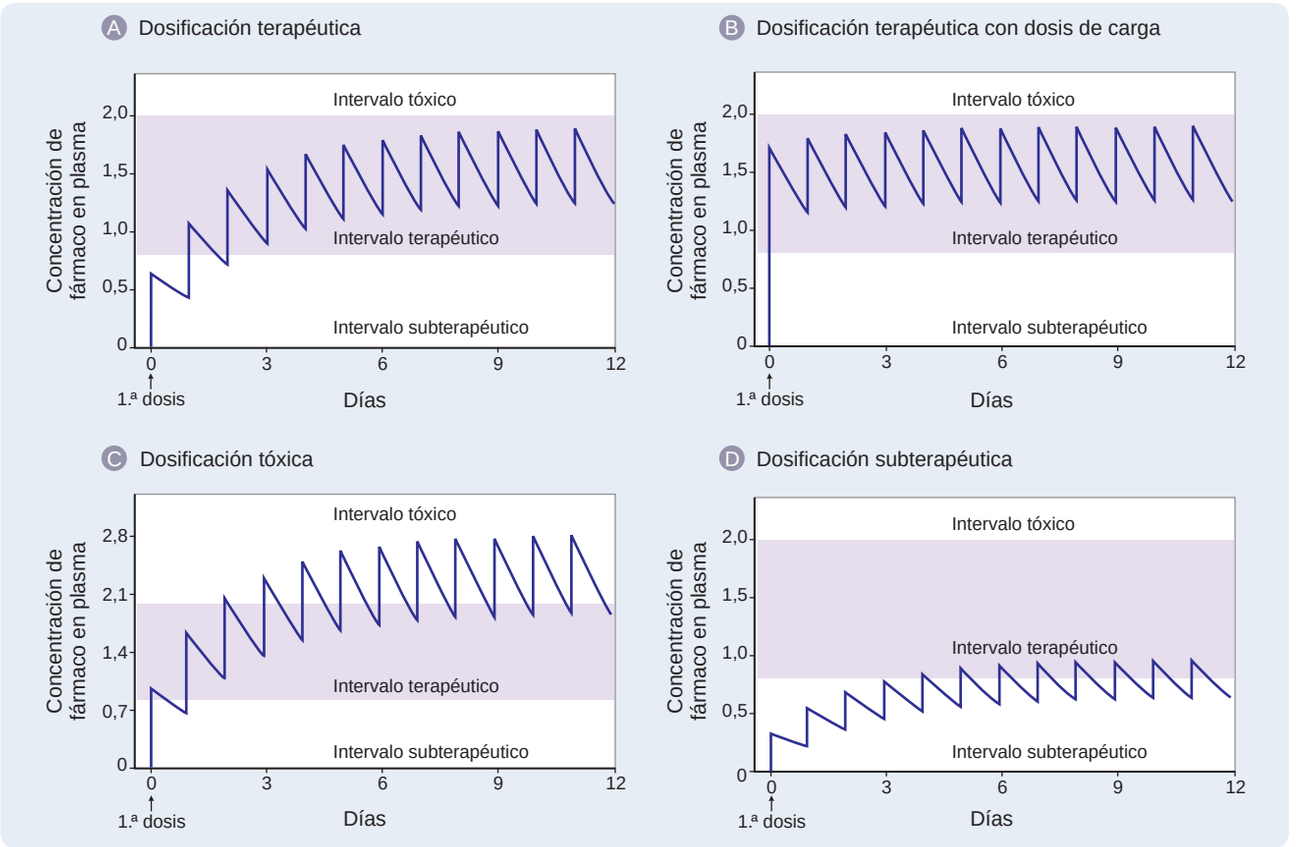


FIGURA 3-11. Dosificaciones terapéuticas, subterapéuticas y tóxicas de fármacos. Desde un punto de vista clínico, las concentraciones de fármaco en plasma pueden dividirse en intervalos subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos. El objetivo de la mayoría de los regímenes de dosificación es mantener las concentraciones de fármaco en el intervalo terapéutico (al que se denomina «margen terapéutico o ventana terapéutica»). **A)** Las primeras dosis de un fármaco suelen quedar en el intervalo subterapéutico, mientras las concentraciones plasmáticas van aumentando hasta alcanzar la fase de equilibrio estacionario (para ello tienen que transcurrir cuatro semividas de eliminación, aproximadamente). Si el régimen de dosificación (cuantía de la dosis e intervalo de dosificación) es el adecuado, se alcanzan concentraciones estables terapéuticas, con oscilaciones de las concentraciones máxima y mínima siempre dentro del margen terapéutico. **B)** Si la dosis inicial (de carga) es mayor que la dosis de mantenimiento, el fármaco alcanza concentraciones terapéuticas más rápido. La magnitud de la dosis de carga se determina mediante el volumen de distribución del fármaco. **C)** Si las dosis de mantenimiento o la frecuencia de administración son excesivas, el fármaco se acumula y provoca efectos tóxicos. **D)** Si las dosis de mantenimiento o el intervalo de dosificación son insuficientes, las concentraciones estables de fármaco se mantienen en el intervalo subterapéutico. En las cuatro gráficas, el fármaco se administra una vez al día, se distribuye muy rápido a los distintos compartimentos del organismo y se elimina siguiendo una cinética de primer orden.

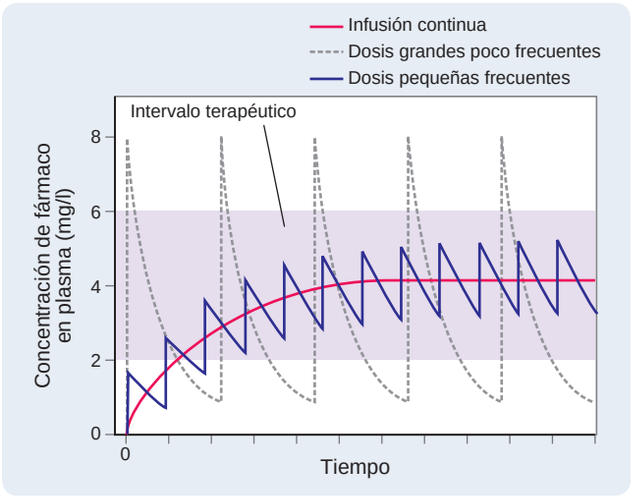


FIGURA 3-12. Las fluctuaciones de la concentración de fármaco en la fase de equilibrio estacionario dependen de la frecuencia de las dosis. Se puede conseguir la misma concentración media de fármaco en plasma en la fase de equilibrio estacionario con varias dosis e intervalos de dosificación diferentes. En el ejemplo expuesto, se administra la misma cantidad total de fármaco siguiendo tres regímenes de dosificación diferentes: infusión continua, dosis pequeñas frecuentes y dosis grandes más espaciadas. La curva continua representa el resultado de una infusión continua de fármaco. Si se administran dosis discontinuas, aparecen fluctuaciones por encima y por debajo de la curva de infusión continua. Obsérvese que las tres pautas consiguen la misma concentración plasmática promedio de fármaco en relación con el tiempo en la fase de equilibrio estacionario (4 mg/l), pero también que las pautas discontinuas dan lugar a picos y valles por encima y por debajo de la concentración de fármaco deseada. Si estos picos y valles caen por encima o por debajo de los límites del margen terapéutico (como en el caso de las dosis grandes y poco frecuentes), las consecuencias clínicas pueden ser perjudiciales. Por este motivo, los regímenes de dosis pequeñas y frecuentes son por lo general más eficaces y se toleran mejor que las pautas de dosis grandes y poco frecuentes. No obstante, para la toma de decisiones, se debe considerar también la comodidad (y la mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente) de los intervalos de administración menos frecuentes (p. ej., una vez al día).

Inmediatamente después de iniciar el tratamiento farmacológico, la velocidad de entrada de fármaco en el organismo (k_{in}) es muy superior a la velocidad de eliminación (k_{out}); en consecuencia, aumenta la concentración de fármaco en la sangre. Suponiendo que la eliminación siga una cinética de primer orden, la velocidad de eliminación también aumentará a medida que aumente la concentración de fármaco en plasma, ya que los dos parámetros son directamente proporcionales. Se llegará al equilibrio estacionario cuando las dos velocidades (k_{in} y k_{out}) sean iguales. Como k_{in} es una constante, *la aproximación al estado de equilibrio estacionario depende* k_{out}, *la velocidad compuesta por todos los mecanismos de aclaramiento del fármaco*. (k_{out} también se puede denominar k_e, la velocidad compuesta de eliminación de fármaco.) En la mayoría de los regímenes de dosificación, las concentraciones de fármaco se acumulan tras la administración de cada dosis sucesiva, y sólo se alcanza el equilibrio estacionario cuanto la cantidad de fármaco que entra en el sistema es igual a la cantidad que se elimina (v. fig. 3-11). En el ámbito clínico es imperativo recordar este principio si se modifica el régimen de dosificación, ya que debe transcurrir un tiempo equivalente como mínimo a cuatro o cinco semividas de eliminación antes de que se alcance el nuevo equilibrio estacionario.

La concentración plasmática en la fase de equilibrio estacionario también puede alterarse por la adición de otro fármaco al tratamiento de un paciente. En el caso del señor W., la incorporación de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol inhibió el metabolismo de la warfarina, lo cual disminuyó la velocidad de eliminación de este último e hizo que su concentración en equilibrio estacionario alcanzara niveles supraterapéuticos. Este efecto se agravó por la intoxicación alcohólica aguda del señor W., que también inhibió el metabolismo de la warfarina. Suponiendo que el peso del señor W. fuera de aproximadamente 70 kg y que estuviera tomando 5 mg de warfarina cada 24 h, y sabiendo que la biodisponibilidad de la warfarina es de 0,93, la concentración de warfarina en plasma en equilibrio estacionario se puede calcular de la siguiente forma:

$$C_{\text{equilibrio estacionario}} = \frac{0{,}93 \times 5 \text{ mg}}{24 \text{ h} \times 0{,}192 \text{ l/h}} = 1{,}01 \text{ mg/l}$$

donde el aclaramiento de 0,192 l/h se determina a partir de la semivida y el V_d del fármaco (v. ecuaciones 3-9 y 3-10). Cuando se redujo el aclaramiento de la warfarina por la incorporación de trimetoprim-sulfametoxazol y etanol, la concentración plasmática de la warfarina en equlibrio estacionario aumentó hasta alcanzar niveles tóxicos. Esta situación podía haberse evitado midiendo el INR del señor W. varios días después de que empezara a tomar trimetoprim-sulfametoxazol (y ajustando la dosis de warfarina de haber sido necesario) y advirtiéndole que no consumiera alcohol mientras estuviera tomando warfarina.

Dosis de carga

Tras administrar un fármaco por cualquier vía, su concentración plasmática aumenta al principio. Su distribución desde el compartimento vascular (sangre) a los tejidos corporales hace que su concentración en plasma disminuya. En fármacos con volúmenes altos de distribución, la velocidad y el grado de disminución son también altos. Si en la dosis administrada de fármaco no se contempla el V_d y sí el volumen de sangre, no se alcanzarán de inmediato los niveles terapéuticos de fármaco. Las dosis iniciales (de carga) suelen administrarse para compensar la distribución del fármaco en los tejidos. Dichas dosis pueden ser muy superiores a las necesarias si se retuviera el fármaco en el compartimento vascular. Se puede recurrir a las dosis de carga para alcanzar concentraciones terapéuticas de fármaco (es decir, niveles a la concentración deseada en la fase de equilibrio estacionario) con sólo una o dos dosis del mismo:

$$\text{Dosis}_{\text{carga}} = V_d \times C_{\text{equilibrio estacionario}} \qquad \textbf{Ecuación 3-11}$$

donde V_d es el volumen de distribución y C la concentración deseada del fármaco en plasma en la fase de equilibrio estacionario.

En ausencia de una dosis de carga, se necesitan entre cuatro y cinco semividas de eliminación para que se complete la distribución del fármaco en los tejidos y se alcance una concentración plasmática en equilibrio estacionario. El uso de una dosis de carga orilla este proceso al proporcionar una cantidad suficiente de fármaco como para que se alcance una concentración en sangre y tejidos adecuada (terapéutica) tras administrar sólo una o dos dosis. Por ejemplo, la **lidocaína** tiene un V_d de 77 l en una persona de 70 kg. Si se necesita una concentración plasmática en equilibrio estacionario de 3,5 mg/l para controlar las arritmias ventriculares, la dosis de carga de lidocaína necesaria para esta persona puede calcularse de la siguiente forma:

$$\text{Dosis}_{\text{carga}} = 77 \text{ l} \times 3{,}5 \text{ mg/l} = 269{,}5 \text{ mg}$$

Dosis de mantenimiento

Una vez que se alcanzan concentraciones estables de fármaco en el plasma y en los tejidos, las dosis siguientes tienen que sustituir

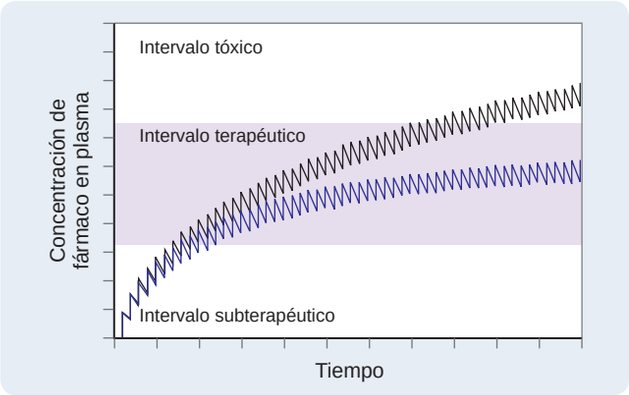


FIGURA 3-13. Cinética de saturación y toxicidad de fármacos. La eliminación de fármacos suele seguir una cinética de Michaelis-Menten de primer orden, que aumenta a medida que se incrementa la concentración de fármaco en plasma. A dosis óptimas, dicha concentración en la fase de equilibrio estacionario permanece en el margen terapéutico *(curva inferior).* No obstante, si las dosis de fármaco son excesivas, la capacidad del organismo de eliminar el fármaco puede saturarse, por ejemplo, excediendo el límite de actividad del sistema enzimático del citocromo P450 hepático. En ese caso, la velocidad de eliminación del fármaco no aumentará cuando suba la concentración de fármaco en plasma (es decir, la eliminación sigue una cinética de orden cero en vez de una cinética de primer orden). La administración continuada de fármaco hace que éste se acumule, con lo que la concentración de fármaco en plasma podría llegar a valores tóxicos *(curva superior).*

sólo la cantidad de fármaco que se pierde en el metabolismo y la excreción. La pauta de las dosis de mantenimiento de un fármaco depende de su aclaramiento, según el principio de que *velocidad de entrada = velocidad de salida en equilibrio estacionario*:

$$\text{Dosis}_{\text{mantenimiento}} = \text{Aclaramiento} \times C_{\text{equilibrio estacionario}}$$

Ecuación 3-12

Una pauta de administración (dosis y frecuencia) superior a la calculada implicaría una entrada de fármaco superior a su aclaramiento, lo que podría hacer que se acumulara fármaco hasta alcanzar concentraciones tóxicas en los tejidos. En el señor W., la dosis de mantenimiento que se calculó para la warfarina es:

$$\text{Dosis}_{\text{mantenimiento}} = 0{,}192\ \text{l/h} \times 1{,}01\ \text{mg/l}$$
$$= 0{,}194\ \text{mg/h} = 4{,}65\ \text{mg/día}$$

La dosis de mantenimiento apropiada para el señor W. es, por tanto, de 4,65 mg/día. Como la warfarina tiene una biodisponibilidad del 93 %, el señor W. tendrá que tomar 5 mg/día para mantener una concentración plasmática estable adecuada. (Obsérvese también que, como la warfarina tiene un índice terapéutico bajo y los niveles tóxicos del fármaco pueden causar una hemorragia que podría ser mortal, la actividad biológica de la warfarina se tendrá que vigilar estrechamente mediante mediciones periódicas del INR.)

TABLA 3-6. Resumen de las relaciones farmacocinéticas más importantes

Concentración inicial	$= \dfrac{\text{Dosis de carga}}{\text{Volumen de distribución}}$
Concentración en equilibrio estacionario	$= \dfrac{\text{Fracción absorbida} \times \text{Dosis de mantenimiento}}{\text{Intervalo de dosis} \times \text{Aclaramiento}}$
Semivida de eliminación	$= \dfrac{0{,}693 \times \text{Volumen de distribución}}{\text{Aclaramiento}}$

En unos pocos fármacos, la capacidad del organismo de eliminar el fármaco (p. ej., mediante el metabolismo hepático) puede saturarse a concentraciones plasmáticas terapéuticas o ligeramente supraterapéuticas. En esos casos, la cinética de eliminación del fármaco puede cambiar de primer orden a orden cero (la cual también recibe el nombre de **cinética de saturación;** v. anteriormente). Al administrar un fármaco de forma continua, éste se acumula rápidamente en el plasma, con lo que las concentraciones de fármaco podrían alcanzar valores tóxicos (fig. 3-13).

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Este capítulo ha sido una presentación general de los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Para poder administrar de forma segura y eficaz un tratamiento farmacológico, es fundamental conocer a fondo los factores que determinan la capacidad de un fármaco de actuar en un paciente y la naturaleza cambiante de estos factores con el tiempo. Las ecuaciones clave que rigen las relaciones entre dosificación, aclaramiento y concentración de fármaco en plasma (tabla 3-6) son importantes de considerar al tomar decisiones terapéuticas sobre los regímenes de dosificación.

Por ahora, la aplicabilidad clínica de la farmacocinética se basa sobre todo en los efectos de fármacos que se han observado en una población. No obstante, existe una cantidad prácticamente infinita de variaciones de mayor o menor envergadura entre individuos, que influyen en los efectos de un tratamiento farmacológico. Por ejemplo, hay claras diferencias en la farmacocinética entre personas de diferentes edades, sexos, masas corporales, estados físicos, razas, dotaciones genómicas y enfermedades. En algunos fármacos, los avances en la denominada «monitorización de fármacos» en la clínica han permitido determinar en tiempo real las concentraciones plasmáticas de fármacos. Ahora bien, como revolución en el mundo de la farmacocinética, la **farmacogenómica** resulta aún más extraordinaria. En futuros tratamientos farmacológicos es posible que se administren fármacos diseñados expresamente para el paciente que los recibe. Conociendo la dotación genómica de un paciente, en los tratamientos farmacológicos se podrán aprovechar los puntos fuertes y compensar los puntos débiles de una gran cantidad de variables propias de un paciente. Este tema se trata en el capítulo 6.

Agradecimientos

Agradecemos a John C. LaMattina sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Godin DV. Pharmacokinetics: disposition and metabolism of drugs. In: Munson PL, ed. *Principles of pharmacology.* New York: Chapman & Hall; 1995. *(Este capítulo, que como introducción al tema resulta muy sólido, ilustra los distintos aspectos de la farmacocinética, con muchos ejemplos de fármacos concretos.)*

Klaasen CD, Lu H. Xenobiotic transporters: ascribing function from gene knockout and mutation studies. *Toxicol Sci* 2008;101:186–196. *(Revisa las funciones biológicas de los transportadores de la superfamilia de los ABC y los SLC que median la captación celular y la salida de fármacos y otras moléculas.)*

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990, Chapters 3 and 4. *(Este texto trata de forma exhaustiva la farmacocinética y los principios de ésta.)*

Rees DC, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:218–227. *(Revisa los mecanismos moleculares de la superfamilia de transportadores de los ABC.)*

4

Metabolismo de los fármacos

Cullen Taniguchi y F. Peter Guengerich

INTRODUCCIÓN Y CASO 43-44
SITIOS DE METABOLIZACIÓN DE FÁRMACOS 43
VÍAS DE METABOLIZACIÓN DE FÁRMACOS 44
Reacciones de oxidación/reducción 47
Reacciones de conjugación/hidrólisis 47
Transporte de fármacos 49
Inducción e inhibición 49
Metabolitos activos y tóxicos 50
FACTORES INDIVIDUALES QUE AFECTAN AL METABOLISMO DE FÁRMACOS 52
Farmacogenómica 52
Raza y etnia 53
Edad y sexo 53
Dieta y entorno 53
Interacciones metabólicas entre fármacos 54
Enfermedades que afectan al metabolismo de los fármacos 54
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 55
Lecturas recomendadas 55

INTRODUCCIÓN

Nuestros tejidos están expuestos a diario a **xenobióticos,** sustancias extrañas que no están presentes de forma natural en el organismo. La mayoría de los fármacos son xenobióticos que sirven para modular las funciones corporales con fines terapéuticos. Los fármacos y otras sustancias químicas que entran en el organismo sufren modificaciones por parte de una gran cantidad de enzimas. Las transformaciones bioquímicas efectuadas por dichas enzimas pueden alterar esas sustancias transformándolas en beneficiosas, perjudiciales o, sencillamente, ineficaces. Los procesos mediante los cuales las reacciones bioquímicas alteran los fármacos en el organismo se denominan en conjunto **metabolismo de fármacos** o **biotransformación de fármacos.**

En el capítulo anterior se dio a conocer el importante papel que desempeña el aclaramiento renal en la farmacocinética de los fármacos. Si bien las reacciones bioquímicas que convierten los fármacos en formas excretables por vía renal constituyen una parte esencial del metabolismo de fármacos, dicho metabolismo abarca algo más que esta función. La biotransformación puede alterar los fármacos de cuatro formas esenciales:

- Un *fármaco activo* puede convertirse en un *fármaco inactivo.*
- Un *fármaco activo* puede convertirse en un *metabolito activo* o *tóxico.*
- Un *profármaco inactivo* puede convertirse en un *fármaco activo.*
- Un *fármaco inexcretable* puede convertirse en un *metabolito excretable* (p. ej., de forma que se favorezca su eliminación renal o biliar).

En este capítulo se exponen los procesos más importantes del metabolismo de fármacos. Después del caso hay una descripción general de los sitios donde tiene lugar dicho metabolismo, centrada principalmente en el hígado. Después se comentarán los dos tipos más importantes de biotransformación, a los que se suele denominar **reacciones de fase I** y **de fase II,** si bien esta terminología es imprecisa y da a entender, erróneamente, que las reacciones siguen un orden temporal. (Además, a veces se usa **«fase III»** para describir el proceso de transporte de fármacos, lo cual resulta aún más confuso.) En este capítulo se utilizarán los términos «oxidación/reducción» y «conjugación/hidrólisis» para describir estos procesos de forma más precisa, y concluye con una exposición de los factores que pueden determinar diferencias interpersonales en el metabolismo de los fármacos.

SITIOS DE METABOLIZACIÓN DE FÁRMACOS

El hígado es el órgano más importante del metabolismo de fármacos. Esta circunstancia es determinante para el fenómeno denominado **efecto de primer paso.** Los fármacos administrados por vía oral suelen absorberse en el tubo digestivo y se transportan directamente al hígado a través de la circulación portal (fig. 4-1). De esta forma, el hígado tiene la oportunidad de metabolizar los fármacos antes de que alcancen la circulación general y, en consecuencia, antes de que alcancen los órganos diana. A la hora de diseñar pautas de dosificación hay que tener en cuenta este efecto de primer paso, porque si el metabolismo hepático es considerable, la cantidad de fármaco que alcanza el órgano diana es muy inferior a la cantidad (dosis) administrada por vía oral (v. cap. 3). Ciertos fármacos se inactivan tan intensamente en su primer paso a través del hígado que no pueden administrarse por vía oral y hay que administrarlos por vía parenteral. Un fármaco de este tipo es el antiarrítmico lidocaína, que tiene una biodisponibilidad de tan sólo el 3 % cuando se toma por vía oral.

Aunque el hígado sea cuantitativamente el órgano más importante en cuanto al metabolismo de fármacos, todos los tejidos del organismo tienen la capacidad de metabolizar fármacos en cierta medida. De entre los sitios con mayor actividad se po-

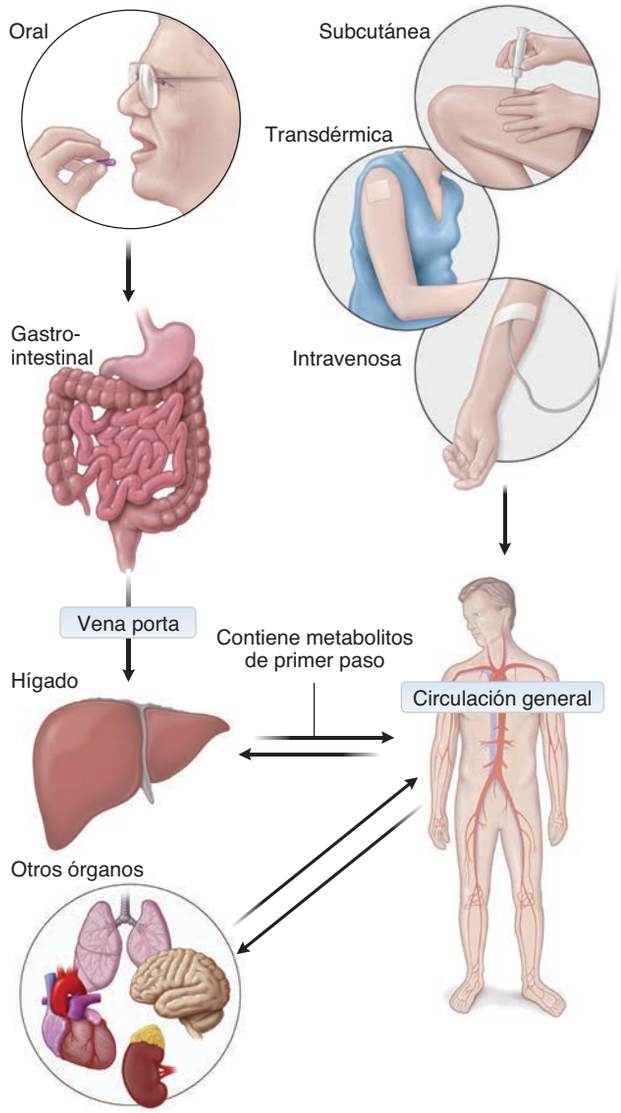
Golan3e_CH04_cast.indd 43 18/03/12 19:49

CASO

La señora B. es una mujer caucásica de 32 años que se queja de la irritación de garganta y las dificultades para tragar que viene sufriendo desde hace 5 días. En la exploración física se encuentran lesiones cremosas de color blanco en la lengua que se diagnostican como candidosis bucal, una micosis. En sus antecedentes hay actividad sexual con varias parejas, uso irregular de preservativos y uso continuo de anticonceptivos orales desde hace 14 años. La presentación apunta a que se trata de una infección por VIH-1, lo cual queda confirmado en un análisis de reacción en cadena de la polimerasa. La señora B. tiene un recuento de linfocitos T CD4 bajo, y se le empieza a administrar de inmediato un tratamiento anti-VIH estándar que incluye el inhibidor de la proteasa saquinavir. La candidosis oral remite con un antimicótico tópico. Sin embargo, a pesar de estar recibiendo un tratamiento agresivo, su recuento de linfocitos CD4 sigue bajando, y varios meses después acude a su médico con fatiga y tos persistente. Investigando se llega al diagnóstico de que tiene tuberculosis.

Preguntas

1. Uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis es la rifampicina, que reduce la eficacia de los inhibidores de la proteasa del VIH. ¿Cuál es el mecanismo de esta interacción fármaco-fármaco?
2. La isoniazida es otro fármaco que suele utilizarse en el tratamiento de la tuberculosis. ¿Por qué los rasgos étnicos de la señora B. preocupan a su médico a la hora de plantearse el uso de este fármaco?
3. ¿Qué interacciones alimentarias habría que tener en cuenta al recetar medicamentos para tratar la infección por VIH de la señora B.?



drían citar la piel, los pulmones, el tubo digestivo y los riñones. El tubo digestivo merece una atención especial, ya que este órgano, como el hígado, puede contribuir al efecto de primer paso metabolizando los fármacos administrados por vía oral antes de que alcancen la circulación general.

VÍAS DE METABOLIZACIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos y otros xenobióticos sufren una biotransformación antes de ser excretados del organismo. Muchos productos farmacéuticos son lipófilos, lo cual les permite atravesar las membranas celulares, como las de la mucosa intestinal o las del tejido diana. Por desgracia, la misma propiedad química que favorece la biodisponibilidad de los fármacos puede dificultar también la excreción renal, debido a que estos fármacos tienen que ser más hidrófilos para poder disolverse en la orina acuosa a fin de que el riñón pueda eliminarlos. Por tanto, las reacciones de biotransformación suelen favorecer la hidrofilia de los componentes de modo que se puedan excretar por vía renal.

Tradicionalmente las reacciones de biotransformación se han dividido en dos tipos fundamentales: oxidación/reducción (fase I) y conjugación/hidrólisis (fase II). Las reacciones de oxidación suelen transformar el fármaco en metabolitos más hidrófilos añadiéndoles o exteriorizando grupos funcionales polares, como son los grupos hidroxilo (-OH) o amino ($-NH_2$) (tabla 4-1). Dichos metabolitos suelen ser farmacológicamente inactivos y, sin más modificaciones, se podrían excretar. No obstante, algunos productos de las reacciones de oxidación y reducción tienen que

FIGURA 4-1. Circulación portal y efecto de primer paso. Los fármacos administrados por vía oral se absorben en el tubo digestivo y se distribuyen, por medio de la vena porta, al hígado. Esta vía permite al hígado metabolizar los fármacos antes de que alcancen la circulación general, proceso responsable del **efecto de primer paso.** Por el contrario, los fármacos administrados por vía intravenosa, transdérmica o subcutánea llegan a la circulación general directamente y pueden alcanzar sus órganos diana antes de sufrir modificaciones hepáticas. El efecto de primer paso tiene consecuencias importantes para la biodisponibilidad: la presentación oral de un fármaco que sufre un gran metabolismo de primer paso tiene que administrarse en una dosis mucho mayor que la presentación equivalente para intravenosa del mismo fármaco.

TABLA 4-1. Reacciones de oxidación y reducción

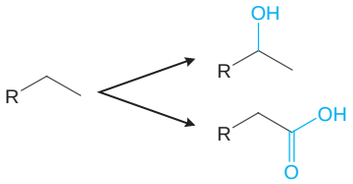
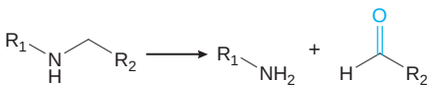
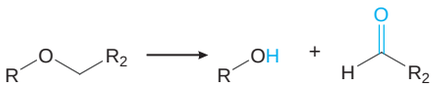
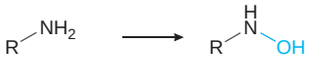
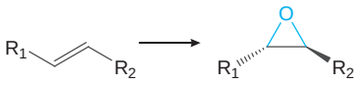
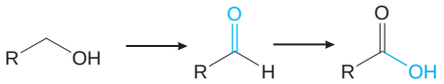
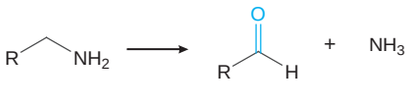
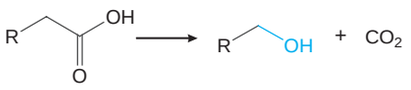
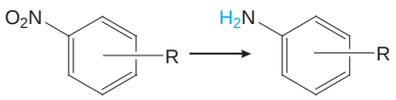
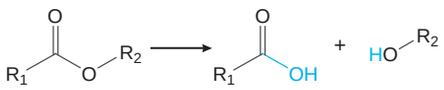
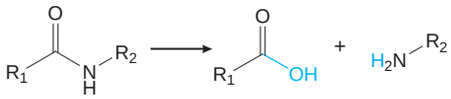
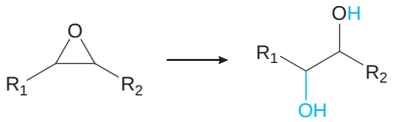
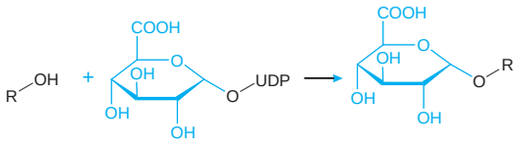
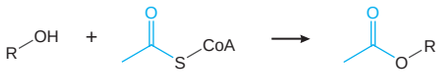
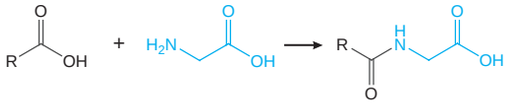
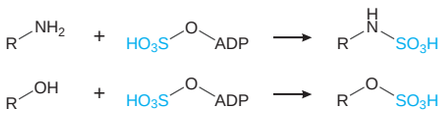
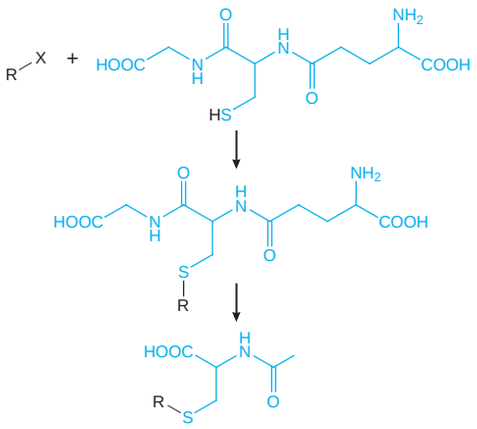
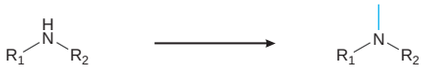
CLASE DE REACCIÓN	FÓRMULA ESTRUCTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Oxidaciones dependientes del citocromo P450		
1. Hidroxilación alifática		Barbitúricos Digitoxina Ciclosporina
2. Hidroxilación aromática		Propranolol Fenitoína
3. N-desalquilación		Metanfetamina Lidocaína
4. O-desalquilación		Codeína
5. S-oxidación		Fenotiazina Cimetidina
6. N-oxidación		Quinidina
7. Desulfuración		Tiopental
8. Formación de epóxido		Carbamazepina
II. Oxidaciones independientes de citocromo P450		
1. Deshidrogenación de alcohol/deshidrogenación de aldehído		Etanol Piridoxina
2. Desaminación oxidativa		Histamina Norepinefrina
3. Descarboxilación		Levodopa
III. Reducciones		
1. Nitrorreducción		Nitrofurantoína Cloranfenicol
2. Deshalogenación		Halotano Cloranfenicol
3. Reducción de carbonilos		Metadona Naloxona

TABLA 4-2. Reacciones de hidrólisis y conjugación

CLASE DE REACCIÓN	FÓRMULA ESTRUCTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Hidrólisis		
1. Hidrólisis de ésteres		Procaína Ácido acetilsalicílico Suxametonio
2. Hidrólisis de amidas		Procainamida Lidocaína Indometacina
3. Hidrólisis de epóxidos		Carbamazepina (metabolito de epóxidos)
II. Conjugación		
1. Glucuronidación		Diazepam Digoxina Ezetimiba
2. Acetilación		Isoniazida Sulfamidas
3. Conjugación de glicina		Ácido salicílico
4. Conjugación de sulfatos		Estrona Metildopa
5. Conjugación de glutatión (y paso a ácidos mercaptúricos)		Ácido etacrínico Ácido dicloroacético Paracetamol (metabolito) Clorambucilo
6. N-metilación		Metadona Norepinefrina
7. O-metilación		Catecolaminas
8. S-metilación		Tiopurinas

sufrir más modificaciones antes de que puedan excretarse. Las reacciones de conjugación (fase II) modifican los productos incorporándoles grupos hidrófilos, como el ácido glucurónico, de forma que se generen conjugados más polares (tabla 4-2). Hay que señalar que estas reacciones de conjugación se producen independientemente de las reacciones de oxidación/reducción, y que las enzimas que suelen participar en las reacciones de oxidación/reducción y de conjugación/hidrólisis suelen competir por los sustratos.

Reacciones de oxidación/reducción

En las reacciones de oxidación intervienen enzimas asociadas a membranas que se expresan dentro del retículo endoplásmico de los hepatocitos y, en menor medida, de las células de otros tejidos. Las enzimas que catalizan estas reacciones de fase I suelen ser oxidasas; la mayoría de estas enzimas son **hemoproteínas monooxigenasas** de la clase del **citocromo P450.** Las enzimas del citocromo P450 (que suelen abreviarse como CYP) se conocen también como oxidasas microsómicas de función mixta, e intervienen en el metabolismo de aproximadamente el 75 % de los fármacos que se emplean en la actualidad. (El término P450 hace referencia al pico de absorción a 450 nm característico de estas hemoproteínas cuando se unen al monóxido de carbono.)

El resultado neto de una reacción de oxidación dependiente del citocromo P450 es:

$$\text{Fármaco} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow$$

$$\text{Fármaco-OH} + H_2O + \text{NADP}^+ \qquad \textbf{Ecuación 4-1}$$

La reacción se produce cuando el fármaco se une al citocromo P450 (Fe^{3+}) oxidado para formar un complejo, que luego se reduce en dos pasos secuenciales de oxidación/reducción, como puede verse en la figura 4-2 A. La nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) dona los electrones en ambos pasos por medio de una flavoproteína reductasa. En el primer paso, el electrón donado reduce el complejo citocromo P450-fármaco. En el segundo paso, el electrón reduce el oxígeno molecular para formar un complejo oxígeno activado-citocromo P450-fármaco. Al final, el complejo se activa en mayor grado por medio de una reorganización: se transfiere el átomo de oxígeno reactivo al fármaco, con lo que se forma un derivado de fármaco oxidado y se recicla el citocromo P450 oxidado en el proceso. El mecanismo de estas reacciones aparece representado en la figura 4-2 B.

La mayoría de las oxidasas del citocromo P450 hepáticas presentan una especificidad amplia en cuanto a sustratos (tabla 4-1). Esto se debe en parte al oxígeno activado del complejo, que es un potente agente oxidante que puede reaccionar con diversos sustratos. Las enzimas del citocromo P450 se designan a veces con el término «P450» seguido del número de la familia de enzimas del P450, la letra mayúscula de la subfamilia y un número más que designa la enzima concreta (p. ej., P450 3A4). Muchas de las enzimas del P450 tienen especificidades que coinciden parcialmente y que, juntas, permiten al hígado reconocer y metabolizar una gran variedad de xenobióticos.

En conjunto, las reacciones mediadas por las enzimas del P450 representan más del 95 % de las biotransformaciones oxidativas. También se pueden oxidar moléculas lipófilas mediante otras vías: un ejemplo relevante de vía oxidativa distinta es la vía de la **alcohol deshidrogenasa,** que oxida los alcoholes a sus derivados aldehídos, como parte del proceso global de excreción. Estas enzimas son la base de los efectos adversos del metanol: el metanol se oxida a formaldehído mediante la alcohol deshidrogenasa, que causa lesiones importantes en algunos tejidos. El nervio óptico es especialmente sensible al formaldehído, y los efectos adversos del metanol pueden derivar en ceguera.

Otra enzima importante, que no es del grupo de las del P450, es la **monoaminooxidasa (MAO).** Esta enzima es responsable de la oxidación de compuestos endógenos aminados, como las catecolaminas y la tiramina (v. cap. 10) y de algunos xenobióticos, entre ellos fármacos.

Reacciones de conjugación/hidrólisis

Las reacciones de conjugación e hidrólisis constituyen el segundo conjunto de mecanismos que modifican sustancias para que puedan excretarse (fig. 4-3). Aunque la hidrólisis de los fármacos con ésteres y amidas se encuadra a veces en las reacciones de fase I (en la terminología antigua), las características bioquímicas de la hidrólisis están más relacionadas con la conjugación que con la oxidación/reducción. Entre los sustratos de estas reacciones se cuentan tanto metabolitos de reacciones de oxidación (p. ej., epóxidos) como compuestos que ya contienen grupos químicos apropiados para la conjugación, como los grupos hidroxilo (-OH), amino (-NH2) o carboxilo (-COOH). Estos sustratos se unen, mediante enzimas del tipo transferasa, a metabolitos endógenos (p. ej., ácido glucurónico y sus derivados, ácido sulfúrico, ácido acético, aminoácidos y el tripéptido glutatión) en reacciones en las que suelen intervenir intermediarios de gran energía (tabla 4-2). Las enzimas de conjugación e hidrólisis se encuentran tanto en el citosol como en el retículo endoplásmico de los hepatocitos (y otros tejidos). En la mayoría de los casos, el proceso de conjugación hace que el fármaco sea más polar. Prácticamente todos los productos conjugados son inactivos farmacológicamente, con algunas excepciones importantes (p. ej., el glucurónido de morfina).

Algunas reacciones de conjugación tienen relevancia clínica en el caso de los neonatos, que todavía no han desarrollado totalmente la capacidad de llevar a cabo este conjunto de reacciones. La UDP-glucuroniltransferasa (UDPGT) se ocupa de conjugar la bilirrubina en el hígado para facilitar su excreción. El insuficiente desarrollo de esta enzima en el momento del nacimiento pone a los recién nacidos en riesgo de sufrir ictericia neonatal, debido al aumento de la bilirrubina no conjugada en suero. La ictericia neonatal supone un problema, ya que los neonatos no sólo presentan una actividad insuficiente de la UDPGT, sino que también tienen una barrera hematoencefálica infradesarrollada. La bilirrubina no conjugada es insoluble en agua y muy lipófila; se fija directamente al desprotegido tejido cerebral del neonato y puede causar lesiones importantes en el SNC. Esta afección se conoce como encefalopatía bilirrubínica o **kernícterus.** La hiperbilirrubinemia neonatal (no conjugada) puede tratarse mediante fototerapia con luz de 450 nm, que convierte la bilirrubina circulante en un isómero que se excreta con mayor rapidez. Otro tratamiento eficaz es la administración de pequeñas dosis del barbitúrico **fenobarbital,** que produce un importante aumento de la expresión de la enzima UDPGT, y reduce así la concentración en suero de bilirrubina no conjugada. Esto sirve como ejemplo de un tema recurrente: el conocimiento del metabolismo de los fármacos puede ayudar a predecir tanto las interacciones fármaco-fármaco adversas como las ventajosas.

Hay que señalar que las reacciones de conjugación e hidrólisis no constituyen necesariamente el último paso de la biotransformación. Como la conjugación de estos productos altamente polares se produce dentro de las células, suelen necesitar atravesar las membranas celulares por mecanismos de transporte activo para ser excretados (también puede darse el transporte

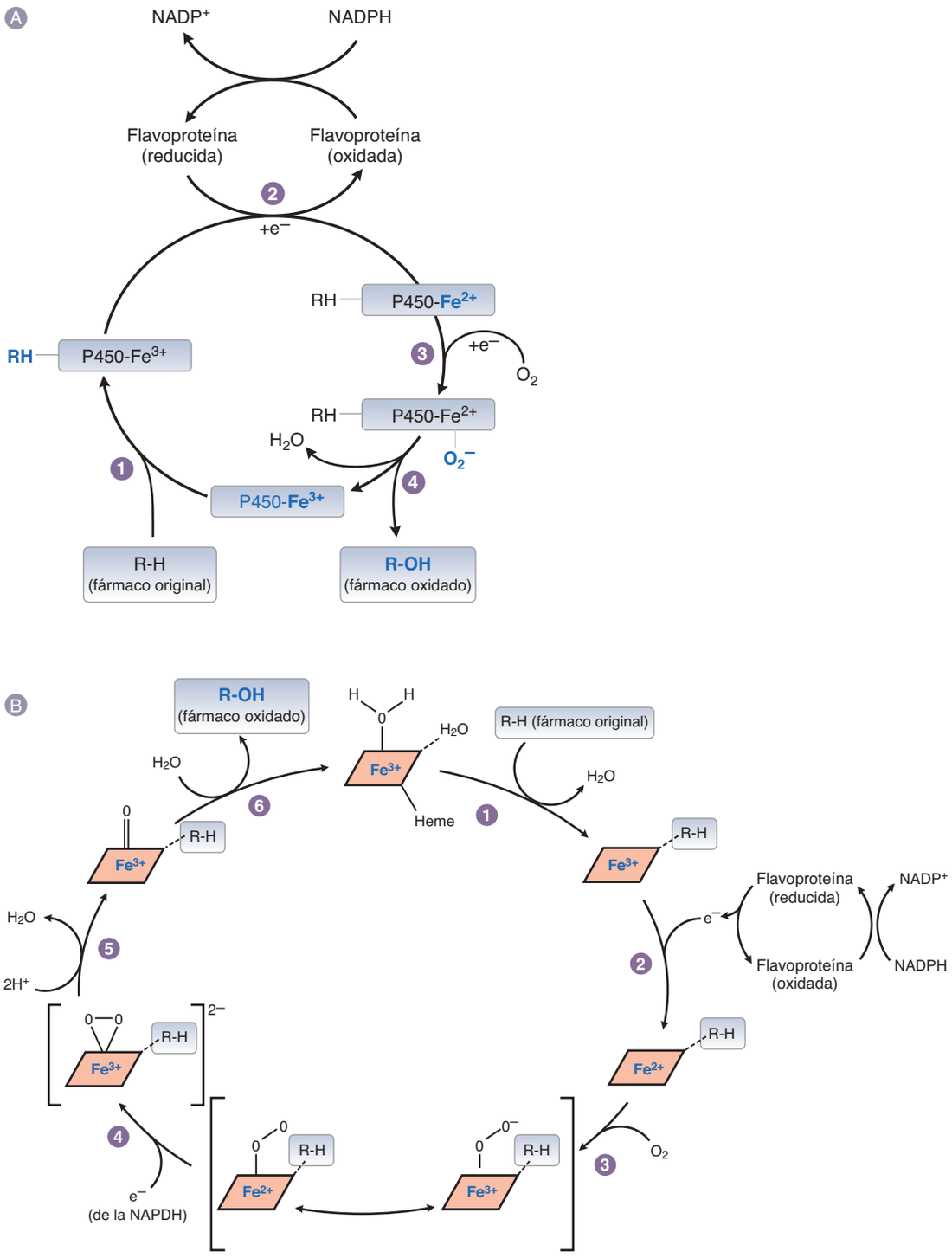


FIGURA 4-2. Oxidación de fármacos por el citocromo P450. En muchas reacciones del metabolismo de fármacos interviene un sistema de enzimas microsómicas del P450 hepáticas que catalizan la oxidación de los fármacos. **A)** Vista globalmente, en la reacción hay una serie de pasos de oxidación/reducción en los que el hierro de la enzima del P450 actúa como portador de electrones para transferir electrones de la NADPH al oxígeno molecular. El oxígeno reducido se transfiere luego al fármaco, con lo que el fármaco, ahora en forma oxidada, tiene un grupo -OH más (por este motivo, en lengua inglesa a veces se denomina coloquialmente a las enzimas del P450 «pistolas de oxígeno» *[«oxygen guns»]* o incluso «sopletes de la naturaleza» *[«nature's blowtorch»]*). La incorporación del grupo -OH aumenta tanto la hidrofilia como la velocidad de excreción del fármaco. **B)** El mecanismo detallado de la reacción del P450 puede dividirse en seis pasos: *1)* el fármaco forma un complejo con el citocromo P450 oxidado; *2)* la NADPH dona un electrón a la flavoproteína reductasa, que reduce el complejo P450-fármaco; *3* y *4)* el oxígeno se une al complejo, y la NADPH dona otro electrón, con lo que se crea un complejo de sustrato oxígeno activado-P450; *5)* el hierro se oxida, con lo que se pierde agua, y *6)* se origina el fármaco oxidado. Existen varias enzimas del P450; cada una tiene una especificidad diferente por los sustratos (p. ej., fármacos). Cinco de las P450 humanas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) son responsables del 95 % del metabolismo oxidativo de los fármacos.

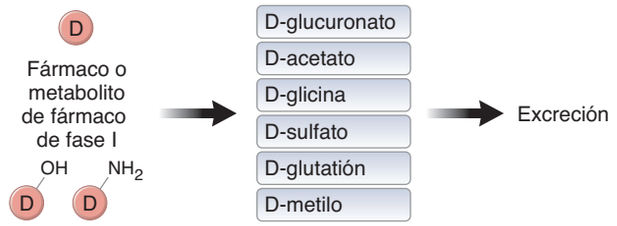


FIGURA 4-3. Reacciones de conjugación. En estas reacciones, un fármaco (que representa la letra D) o metabolito de fármaco (que representan D-OH y D-NH_2) se conjuga con una molécula endógena. El ácido glucurónico, un azúcar, es el grupo más común que se conjuga con los fármacos, pero también son habituales las conjugaciones de acetato, glicina, sulfato, glutatión y metilo. La incorporación de uno de estos grupos hace que el metabolito resultante sea más hidrófilo, y con ello se favorece la excreción del fármaco. (La metilación, una excepción importante, no aumenta la hidrofilia de los fármacos.) Los mecanismos de transporte también tienen un papel fundamental en la eliminación de fármacos y sus metabolitos.

activo en el caso del fármaco original). Es más, algunos derivados conjugados pueden ser metabolizados posteriormente.

Transporte de fármacos

Si bien muchos fármacos son lo bastante lipófilos como para atravesar de forma pasiva las membranas celulares, hay que tener en cuenta que muchos de ellos necesitan de un transporte activo para entrar en las células. Esta circunstancia tiene consecuencias importantes en cuanto a biodisponibilidad oral (transporte a los enterocitos o excreción activa en la luz intestinal), el metabolismo hepático (transporte a los hepatocitos para su metabolización enzimática y su excreción biliar) y aclaramiento renal (transporte a las células del túbulo proximal y excreción en la luz tubular). Diversas moléculas importantes intervienen en estos procesos. La **proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1)** o **glucoproteína P,** que pertenece a la familia ABC de los transportadores de salida, lleva activamente los componentes de nuevo a la luz intestinal. Este proceso disminuye la biodisponibilidad oral de varios fármacos importantes, entre ellos la digoxina y los inhibidores de la proteasa del VIH-1. Para que los fármacos procedentes de la circulación portal se puedan metabolizar (esto es, el efecto de primer paso), los productos suelen tener que transportarse a los hepatocitos por medio de proteínas de las familias de los **polipéptidos de transporte de aniones orgánicos** (**OATP,** *organic anion transportating polypeptide*) y de los **transportadores de cationes orgánicos** (**OCT,** *organic cation transporter*). Estos transportadores son especialmente importantes para el metabolismo de varios inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas), que se emplean en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Por ejemplo, el metabolismo de la pravastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, depende del transportador OATP1B1, que transporta el fármaco a los hepatocitos. Existe la hipótesis de que la captación de fármaco en los hepatocitos mediante OATP1B1 es el paso limitante para el aclaramiento de la pravastatina. La captación de pravastatina en su primer paso a través del hígado ofrece también la posible ventaja de mantener el fármaco fuera de la circulación general, desde donde podría entrar en las células de los músculos esqueléticos y causar efectos tóxicos tales como la rabdomiólisis. La familia de los **transportadores de aniones orgánicos** (**OAT,** *organic anion transporter*) se encarga de la secreción renal de muchos fármacos aniónicos con relevancia clínica, como los antibióticos β-lactámicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los análogos de los nucleósidos antivíricos.

Inducción e inhibición

El uso de fenobarbital para evitar la ictericia neonatal pone de manifiesto que en el metabolismo de los fármacos pueden influir los niveles de expresión de las enzimas que metabolizan fárma-

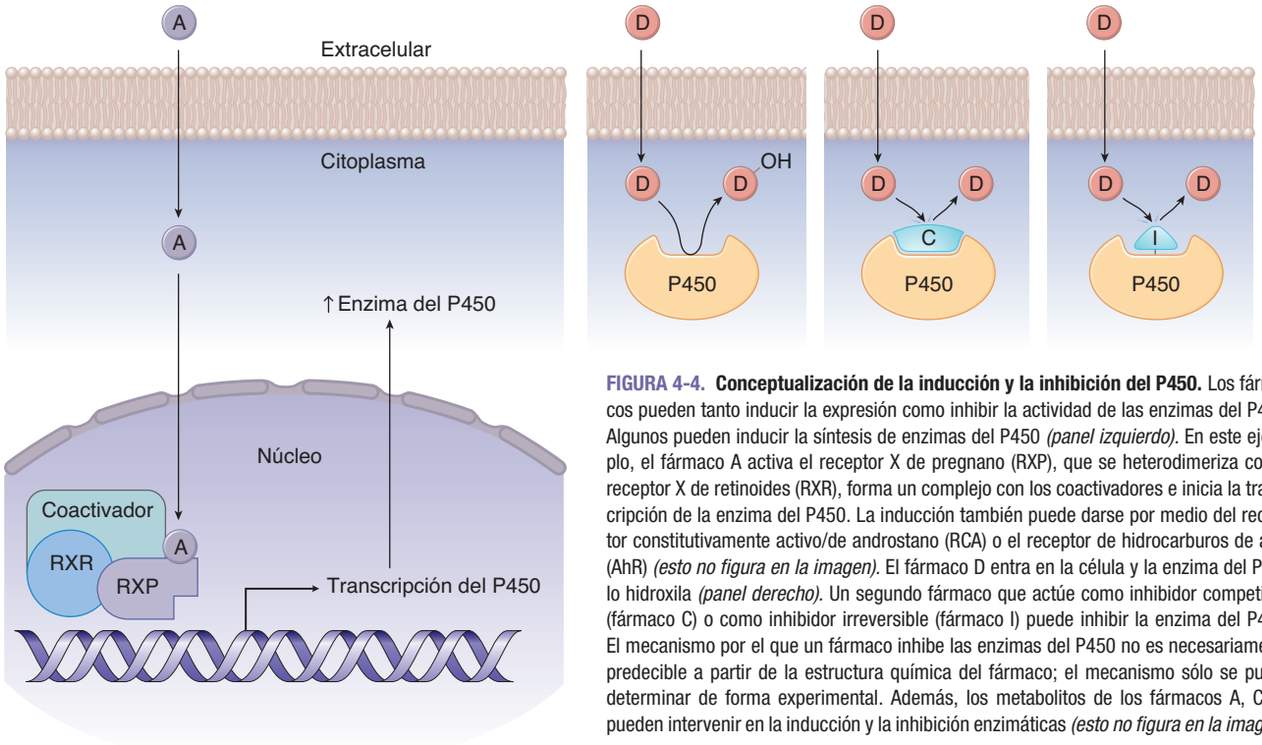


FIGURA 4-4. Conceptualización de la inducción y la inhibición del P450. Los fármacos pueden tanto inducir la expresión como inhibir la actividad de las enzimas del P450. Algunos pueden inducir la síntesis de enzimas del P450 *(panel izquierdo).* En este ejemplo, el fármaco A activa el receptor X de pregnano (RXP), que se heterodimeriza con el receptor X de retinoides (RXR), forma un complejo con los coactivadores e inicia la transcripción de la enzima del P450. La inducción también puede darse por medio del receptor constitutivamente activo/de androstano (RCA) o el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR) *(esto no figura en la imagen).* El fármaco D entra en la célula y la enzima del P450 lo hidroxila *(panel derecho).* Un segundo fármaco que actúe como inhibidor competitivo (fármaco C) o como inhibidor irreversible (fármaco I) puede inhibir la enzima del P450. El mecanismo por el que un fármaco inhibe las enzimas del P450 no es necesariamente predecible a partir de la estructura química del fármaco; el mecanismo sólo se puede determinar de forma experimental. Además, los metabolitos de los fármacos A, C e I pueden intervenir en la inducción y la inhibición enzimáticas *(esto no figura en la imagen).*

cos. Aunque algunas enzimas del P450 son constitutivamente activas, otras pueden ser inducidas o inhibidas por diferentes compuestos. La inducción o la inhibición pueden ser incidentales (un efecto adverso de un fármaco) o deliberadas (el efecto deseado del tratamiento).

El mecanismo principal de la inducción de enzimas del citocromo P450 es un aumento de la expresión de la enzima, fundamentalmente por medio de un aumento de la transcripción, si bien también pueden contribuir a ella, aunque en menor medida, los aumentos en la traducción y las reducciones en la degradación. La inducción de enzimas del P450 por parte de una gran variedad de fármacos refleja las características biológicas de los receptores para xenobióticos, que actúan como sistema de vigilancia del organismo para metabolizar componentes potencialmente tóxicos. Los fármacos, los contaminantes ambientales, los productos químicos industriales e incluso los productos alimentarios pueden entrar en los hepatocitos y unirse a distintos receptores de xenobióticos, como pueden ser el receptor X de pregnano (RXP), los receptores constitutivamente activados/de androstano (RCA) y el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR; fig. 4-4). Estas moléculas son receptores nucleares de hormonas; cuando un compuesto xenobiótico se une al receptor y lo activa, el complejo se transloca al núcleo, donde se une a los promotores de varias enzimas de biotransformación, lo que promueve un mayor grado de expresión de las enzimas del P450. Mediante un mecanismo similar, la activación de receptores nucleares de hormonas puede aumentar también la expresión de transportadores de fármacos que ayuden a aclarar los compuestos del organismo, como pueden ser MDR1 y OATP1.

La inducción de la enzima del P450 tiene varias consecuencias. *Primera,* que un fármaco pueda aumentar su propio metabolismo. Por ejemplo, la **carbamazepina,** un fármaco antiepiléptico, induce la P450 3A4, que es la enzima que lo metaboliza. Por tanto, la carbamazepina aumenta su propio metabolismo mediante la inducción de la P450 3A4. *Segundo,* un fármaco puede aumentar el metabolismo de otro fármaco coadministrado. Por ejemplo, la P450 3A4 se encarga de metabolizar más del 50 % de los fármacos recetados en el ámbito clínico. La coadministración de uno de dichos fármacos con carbamazepina redundaría en un aumento de su metabolismo. Esta situación puede resultar problemática, ya que el aumento en la actividad de la P450 3A4 puede reducir las concentraciones de fármaco por debajo de sus niveles terapéuticos si se administran las dosis normales del fármaco. En el caso de la señora B., la administración de **rifampicina** en combinación con su tratamiento contra el VIH podría ser perjudicial, ya que la rifampicina induce la P450 3A4 y en consecuencia aumenta el metabolismo de inhibidores de la proteasa tales como el saquinavir. *Tercero,* la inducción de las P450 o de otras enzimas de biotransformación puede hacer que se alcancen niveles tóxicos de metabolitos activos de fármacos, lo cual provocaría daños en tejidos u otros efectos adversos.

Al igual que determinados componentes pueden inducir enzimas del P450, otros componentes pueden inhibir estas mismas enzimas. *Una consecuencia importante de la inhibición de una enzima es la reducción del metabolismo de aquellos fármacos que metaboliza la enzima inhibida.* Esta inhibición puede hacer que se alcancen concentraciones tóxicas del fármaco, pero también puede prolongar la presencia de fármaco activo en el organismo.

La inhibición de enzimas se puede conseguir de varias formas (fig. 4-4). Por ejemplo, el **ketoconazol,** un fármaco antimicótico muy utilizado, tiene un radical de nitrógeno que se une al hierro del grupo hemo en el sitio activo de las enzimas del P450; esta unión impide, por inhibición competitiva, el metabolismo de los fármacos coadministrados. Un ejemplo de inhibidor irreversible es el secobarbital, un barbitúrico que alquila e inactiva permanentemente el complejo P450. En ocasiones, la inhibición de las enzimas P450 puede aprovecharse con fines terapéuticos: por ejemplo, el inhibidor de la proteasa **ritonavir** es muy eficaz contra el VIH, pero tiene efectos adversos gastrointestinales importantes que dificultan su uso como tratamiento crónico. No obstante, como el ritonavir es un inhibidor potente de la P450 3A4, se puede utilizar en el ámbito clínico en dosis inferiores a las que causan efectos adversos gastrointestinales pero lo bastante altas como para inhibir la P450 3A4. La inhibición de la P450 3A4 «amplifica» las concentraciones eficaces de otros inhibidores de la proteasa que se metabolizan por esta isoforma del P450. Por ejemplo, el lopinavir no puede alcanzar concentraciones terapéuticas si se administra en monoterapia, debido a que es sometido a un gran metabolismo de primer paso, pero al coadministrarlo con ritonavir sí puede alcanzar concentraciones terapéuticas.

Los transportadores de fármacos también pueden ser inducidos o inhibidos por otros fármacos. Por ejemplo, los antibióticos macrólidos pueden inhibir la MDR1, y esta inhibición puede hacer que aumenten las concentraciones de fármacos en suero, como por ejemplo la digoxina, que son excretados por la MDR1. A su vez, el RXP regula la transcripción de la MDR1. En consecuencia, los fármacos que aumentan la expresión de enzimas del P450 por la vía del RXP (p. ej., la P450 3A4) aumentan al mismo tiempo la transcripción de la proteína transportadora de fármacos MDR1.

En la tabla 4-3 se puede consultar una lista detallada de los compuestos que pueden inhibir o inducir las enzimas del P450 habituales. Esta lista no pretende ser exhaustiva, sino que tan sólo busca señalar algunos fármacos habituales que se metabolizan por las mismas enzimas del P450. Los nuevos fármacos son sometidos a numerosas pruebas para ver si hay interacciones con otros fármacos, tanto en el laboratorio *(in vitro)* como en ensayos clínicos, tal como exige la Food and Drug Administration.

Metabolitos activos y tóxicos

El conocimiento de las vías por las que se metabolizan los fármacos puede contribuir a la elección del fármaco a prescribir en una situación clínica concreta. Esto es así tanto si el metabolito es activo (en cuyo caso el agente administrado puede actuar como **profármaco**) como si el fármaco original tiene **metabolitos tóxicos** (v. cap. 5).

Los profármacos son compuestos inactivos que el organismo metaboliza a sus formas activas y terapéuticas. Un ejemplo de profármaco es el **tamoxifeno,** un modulador selectivo de receptores estrogénicos; éste tiene poca actividad hasta que se hidroliza a 4-hidroxitamoxifeno, un metabolito que es entre 30 y 100 veces más activo que el compuesto original. Otro ejemplo es el **losartán,** un antagonista de los receptores de angiotensina II; la potencia de este fármaco se multiplica por 10 cuando la P450 2C9 oxida su grupo alcohol a ácido carboxílico.

La estrategia de activación selectiva de profármacos puede tener utilidad terapéutica en la quimioterapia del cáncer. Un ejemplo de esta estrategia es el uso de la **mitomicina C,** un compuesto natural que se activa convirtiéndose en un potente agente alquilante del ADN tras ser *reducido* por varias enzimas, incluida una *reductasa* del citocromo P450. La mitomicina C elimina selectivamente las células cancerosas hipóxicas del núcleo de tumores sólidos debido a que: *1)* estas células contienen aumentada la citocromo P450 reductasa, que activa la mitomicina C y *2)* la reoxidación del fármaco está inhibida en condiciones hipóxicas.

En el capítulo 5 se comentan otros ejemplos de metabolitos tóxicos, entre ellos el relevante caso del **paracetamol.**

TABLA 4-3. Algunos sustratos, inhibidores e inductores farmacológicos de enzimas del P450

ENZIMA DEL P450	SUSTRATOS	INHIBIDORES	INDUCTORES
P450 3A4	**Fármacos anti-VIH** Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir **Benzodiazepinas** Alprazolam Midazolam Triazolam **Inhibidores de los canales de calcio** Diltiazem Felodipino Nifedipino Verapamilo **Inmunodepresores** Ciclosporina Tacrolimús **Antibióticos macrólidos** Claritromicina Eritromicina **Estatinas** Atorvastatina Lovastatina **Otros** Loratadina Losartán Quinidina Sildenafilo	**Antimicóticos (azoles)** Itraconazol Ketoconazol **Fármacos anti-VIH** Delavirdina Indinavir Ritonavir Saquinavir **Inhibidores de los canales de calcio** Diltiazem Verapamilo **Antibióticos macrólidos** Claritromicina Eritromicina Troleandomicina (no azitromicina) **Otros** Cimetidina Zumo de pomelo Mifepristona Nefazodona Norfloxacino	**Antiepilépticos** Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína **Fármacos anti-VIH** Efavirenz Nevirapina **Rifamicinas** Rifabutina Rifampicina Rifapentina **Otros** Hipérico
P450 2D6	**Inhibidores de recaptación de 5-HT** Fluoxetina Paroxetina **Antiarrítmicos** Flecainida Mexiletina Propafenona **Antidepresivos** Amitriptilina Clomipramina Desipramina Imipramina Nortriptilina **Antipsicóticos** Haloperidol Perfenazina Risperidona Venlafaxina **β-antagonistas** Alprenolol Bufuralol Carvedilol Metoprolol Penbutolol Propranolol Timolol **Opioides** Codeína Dextrometorfano	**Inhibidores de la recaptación de 5-HT** Fluoxetina Paroxetina **Antiarrítmicos** Amiodarona Quinidina **Antidepresivos** Clomipramina **Antipsicóticos** Haloperidol	**No se ha identificado ninguno**

Continúa

TABLA 4-3. Algunos sustratos, inhibidores e inductores farmacológicos de enzimas del P450 *(cont.)*

ENZIMA DEL P450	SUSTRATOS	INHIBIDORES	INDUCTORES
P450 2C19	**Antidepresivos** Clomipramina Imipramina **Inhibidores de la bomba de protones** Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol **Otros** Clopidogrel Propranolol Warfarina-R	**Inhibidores de la bomba de protones** Omeprazol **Otros** Fluoxetina Ritonavir Sertralina	Noretindrona Prednisona Rifampicina
P450 2C9	**Antagonistas de los receptores de la angiotensina II** Irbesartán Losartán **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** Ibuprofeno Suprofeno **Otros** Tamoxifeno Warfarina-S	**Antimitóticos (azoles)** Fluconazol Miconazol **Otros** Amiodarona Fenilbutazona	Rifampicina Secobarbital
P450 2E1	**Anestésicos generales** Enflurano Halotano Isoflurano Metoxiflurano Sevoflurano **Otros** Paracetamol Etanol	Disulfiram	Etanol Isoniazida
P450 1A2	**Antidepresivos** Amitriptilina Clomipramina Clozapina Imipramina **Otros** Tacrina Warfarina-R	**Quinolonas** Ciprofloxacino Enoxacino Norfloxacino Ofloxacino **Otros** Fluvoxamina	Carne a la parrilla carbonizada Verduras crucíferas Insulina Omeprazol Fenobarbital Rifampicina Tabaco

FACTORES INDIVIDUALES QUE AFECTAN AL METABOLISMO DE FÁRMACOS

Por diversos motivos, la rapidez de las reacciones de biotransformación puede variar enormemente de una persona a otra. A continuación se exponen los factores más importantes al respecto.

Farmacogenómica

Los efectos de la variabilidad genética sobre el metabolismo de fármacos constituyen una parte importante de la nueva ciencia de la farmacogenómica (v. cap. 6). Determinadas poblaciones presentan polimorfismos o mutaciones en una o en varias enzimas metabolizadoras de fármacos, lo cual hace que cambie la velocidad de algunas de estas reacciones y que otras desaparezcan por completo. Estas diferencias farmacogenéticas deben tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas y de establecer unas pautas de dosificación. En los estudios actuales se emplean tecnologías nuevas (p. ej., análisis de polimorfismos de nucleótido simple [SNP], microchips génicos) para saber cómo estas diferencias genéticas en las enzimas del metabolismo de fármacos afectan a las respuestas de los pacientes a diversos fármacos. Ya se están empleando estas tácticas en numerosos proyectos de desarrollo de fármacos, y también empiezan a aplicarse en la práctica clínica. Por ejemplo, la mayoría de las empresas farmacéuticas evitan desarrollar fármacos que se metabolicen mediante una enzima muy polimórfica, ya que los polimorfismos pueden dar pie a una gran variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.

Un ejemplo clínicamente relevante de variabilidad farmacogenética es el de la enzima colinesterasa plasmática. Una de cada 2000 personas de raza caucásica porta una alteración genética en la colinesterasa, que metaboliza el relajante muscular **suxametonio** (entre otras funciones). Esta forma alterada de la enzima

tiene una afinidad por el suxametonio 1 000 veces inferior a la normal, lo cual hace que éste se elimine más despacio y que la forma activa del fármaco esté en circulación durante más tiempo. Si se alcanza una concentración plasmática de suxametonio suficientemente grande, puede sobrevenir una parálisis respiratoria y la muerte, a menos que el paciente reciba respiración artificial hasta el aclaramiento del fármaco.

También puede darse una situación similar con la **isoniazida,** uno de los fármacos que se contemplaron para el tratamiento de la tuberculosis de la señora B. La variabilidad genética, en forma de rasgo autosómico recesivo muy extendido que provoca una reducción de la síntesis de una enzima, determina una ralentización en el metabolismo de este fármaco en ciertos subgrupos de la población de Estados Unidos. La enzima afectada es la *N*-acetiltransferasa, que inactiva la isoniazida mediante una reacción de acetilación (conjugación). El fenotipo «acetilador lento» se expresa en el 45 % de los blancos y los negros de Estados Unidos y en algunos europeos que viven en latitudes muy septentrionales. El fenotipo «acetilador rápido» se encuentra en más del 90 % de los asiáticos y los inuit de Estados Unidos. Las concentraciones en sangre de la isoniazida son entre cuatro y seis veces más elevadas en acetiladores lentos que en rápidos. Es más, como el fármaco libre actúa como inhibidor de las enzimas del P450, los acetiladores lentos están más expuestos a sufrir interacciones adversas con otros fármacos. Si la señora B. expresa el fenotipo de acetilador lento y no se le reduce adecuadamente la dosis de isoniazida, la incorporación de este fármaco a su tratamiento farmacológico podría tener un efecto tóxico.

Un tercer ejemplo sería el del **clopidogrel,** un antiagregante plaquetario que favorece la permeabilidad de los vasos sanguíneos después de un ictus o una angioplastia coronaria. La pérdida de eficacia de este fármaco puede provocar una reestenosis o retrombosis de un vaso o de una endoprótesis, lo que a menudo tiene consecuencias graves. El clopidogrel es un profármaco que se metaboliza a su forma activa por medio de enzimas del P450, incluida la P450 2C19. Recientemente se ha encontrado relación entre los polimorfismos de la P450 2C19 y una reducción en el efecto antiplaquetario, así como también una mayor morbilidad cardiovascular. Además, como muchos inhibidores de la bomba de protones son metabolizados por la P450 2C19, la coadministración de clopidogrel con uno de estos fármacos (que se recetan con bastante frecuencia) puede hacer que disminuya la concentración plasmática del clopidogrel activo.

Raza y etnia

Hay aspectos genéticos de la raza o la etnia que afectan al metabolismo de los fármacos. Más concretamente, ciertas diferencias en la acción de los fármacos entre razas o etnias se han atribuido a polimorfismos en genes concretos. Por ejemplo, la P450 2D6 está en forma inactiva en el 8 % de los individuos caucásicos, pero sólo en un 1 % de los asiáticos. Es más, un elevado porcentaje de afroamericanos presentan el alelo de la P450 2D6 que codifica una enzima de actividad reducida. Estas observaciones tienen relevancia clínica, ya que la P450 2D6 se encarga del metabolismo oxidativo de un 20 % de los fármacos (entre ellos muchos antagonistas adrenérgicos-β y antidepresivos tricíclicos), así como de la conversión de codeína a morfina.

En algunos casos, las diferencias raciales en la acción de los fármacos tienen su origen en un polimorfismo del gen diana. En la actividad de la enzima vitamina K-epóxido reductasa (VKORC1), que es la diana del anticoagulante **warfarina,** influyen polimorfismos del tipo SNP que hacen que un individuo sea más o menos sensible a la warfarina y que, por tanto, determinan la administración de dosis más reducidas o elevadas del fármaco, respectivamente. En un estudio se observó que las poblaciones de americanos de origen asiático contaban con haplotipos (combinaciones heredadas de diferencias base/SNP) asociados a una mayor sensibilidad a la warfarina; en cambio, las poblaciones de afroamericanos presentaban haplotipos asociados a una resistencia aumentada a la warfarina. Tal vez el ejemplo más destacado de tratamiento en función de la raza sea la combinación en dosis fijas de **dinitrato de isosorbida** e **hidralazina** (combinación a la que también se denomina BiDil). Se sabe que esta combinación de vasodilatadores redujo un 43 % la mortalidad en afroamericanos con insuficiencia cardíaca. Aunque no se conocen los fundamentos bioquímicos de este efecto, estos datos clínicos ponen de manifiesto que la raza puede constituir un factor clave a la hora de elegir tratamientos y dosis de fármacos.

Edad y sexo

El metabolismo de los fármacos puede diferir también entre individuos a causa de las diferencias de edad y sexo. Tanto en niños pequeños como en ancianos, muchas reacciones de biotransformación están ralentizadas. Al nacer, los neonatos tienen la capacidad de efectuar muchas reacciones oxidativas, pero no todas; no obstante, la mayoría de los sistemas enzimáticos de metabolismo de fármacos maduran gradualmente en las primeras 2 semanas de vida y a lo largo de la infancia. Recuérdese que la ictericia neonatal se debe a una carencia de la enzima de conjugación de la bilirrubina UDPGT. Otro ejemplo de carencia de enzima de conjugación que expone a los niños al riesgo de sufrir efectos adversos es el denominado **síndrome de insuficiencia circulatoria por cloranfenicol:** las infecciones por *Haemophilus influenzae* en niños se trataron durante un tiempo con el antibiótico **cloranfenicol,** fármaco para cuya excreción es necesaria una transformación oxidativa seguida de una reacción de conjugación. El metabolito de la oxidación del cloranfenicol es tóxico; si este metabolito no pasa por una conjugación, puede acumularse en el plasma y alcanzar concentraciones tóxicas. Esto puede hacer que los bebés sufran un choque y una insuficiencia circulatoria, lo cual daría lugar a la aparición de palidez y cianosis, que es de donde proviene una de las denominaciones de este síndrome (síndrome del recién nacido gris).

En ancianos se observa una disminución general de la capacidad metabólica, a consecuencia de la cual hay que tener especial precaución al recetar fármacos para esta franja de población. Se ha atribuido esta disminución en la capacidad metabólica de los ancianos a las pérdidas asociadas a la edad de masa hepática, flujo sanguíneo hepático y posiblemente actividad enzimática hepática. Otro factor terapéutico que hay que tener en cuenta es que muchas veces los ancianos toman varias medicaciones a la vez, lo que aumenta el riesgo de interacciones fármaco-fármaco.

Existen algunos indicios de diferencias entre sexos en el metabolismo de los fármacos, pero los mecanismos no se conocen con exactitud y los datos en animales experimentales no han aportado demasiada información. Algunas publicaciones han recogido, a modo de anécdota, que en mujeres se da menos oxidación del etanol, los estrógenos, las benzodiazepinas y los salicilatos en comparación con los varones, y que esto puede tener relación con la concentración de hormonas androgénicas.

Dieta y entorno

Tanto la dieta como el entorno pueden alterar el metabolismo de los fármacos mediante la inducción o la inhibición de enzimas del sistema P450. Un ejemplo interesante es el zumo de pomelo:

los derivados del psoraleno y los flavonoides del zumo de pomelo inhiben tanto la P450 3A4 como la MDR1 en el intestino delgado. La inhibición de la P450 3A4 reduce de forma notable el metabolismo de primer paso de fármacos coadministrados que también metaboliza esta enzima, mientras que la inhibición de la MDR1 aumenta en alto grado la absorción de fármacos coadministrados que son sustratos para ser expulsados de la célula por esta enzima. El **efecto del zumo de pomelo** será marcado cuando se ingiera junto con fármacos sobre los que actúen estas enzimas. Entre dichos fármacos se cuentan algunos inhibidores de la proteasa, antibióticos macrólidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) e inhibidores de los canales de calcio. El **saquinavir** es uno de los inhibidores de la proteasa que metaboliza la P450 3A4 y que expulsa la MDR1. En el caso que abre este capítulo, a la señora B. se le tendría que advertir que la ingestión simultánea de zumo de pomelo y saquinavir podría elevar inadvertidamente la concentración del inhibidor de la proteasa hasta niveles tóxicos.

Las plantas medicinales también pueden tener efectos importantes en el sistema P450. Uno de estos ejemplos es el **hipérico** (hierba de San Juan**)**, un preparado herbario popular que se usa como regulador anímico. Numerosos estudios observacionales han señalado que el hipérico puede inducir la expresión de las P450 y en consecuencia reducir la eficacia de otros fármacos. Los compuestos de hierbas y especias pueden también inhibir las P450: un ejemplo es la piperina (la sustancia química esencial de la pimienta negra), de la que se ha demostrado que inhibe la P450 3A4 y la MDR en modelos animales; la importancia clínica de este efecto se desconoce.

Dado que muchas sustancias endógenas empleadas en las reacciones de conjugación provienen en última instancia de la dieta (y también necesitan energía para la producción de los cofactores adecuados), la nutrición puede afectar al metabolismo de los fármacos al alterar las reservas existentes de este tipo de sustancias para las enzimas de conjugación. Las exposiciones a contaminantes pueden producir unos efectos igual de drásticos sobre el metabolismo de los fármacos; un ejemplo común es la inducción de enzimas del P450 mediada por AhR por parte de hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo de los cigarrillos.

Interacciones metabólicas entre fármacos

Los fármacos pueden afectar a la biodisponibilidad oral, la unión a proteínas del plasma, el metabolismo hepático y la excreción renal de otros fármacos coadministrados. Entre las categorías de interacciones fármaco-fármaco, los efectos sobre la biotransformación tienen especial relevancia clínica. Ya se ha presentado aquí antes el concepto de inducción e inhibición de las enzimas del P450. Una situación clínica común en la que se debe tomar en consideración este tipo de interacción fármaco-fármaco es recetar determinados antibióticos a mujeres que estén recibiendo anticonceptivos hormonales. Por ejemplo, la inducción de enzimas por el antibiótico **rifampicina** hace que los anticonceptivos hormonales de estrógenos sean ineficaces en dosis normales, debido a que la rifampicina induce la P450 3A4, que es la enzima más importante en el metabolismo del componente estrogénico común 17α-etinilestradiol. En estas circunstancias, se tendrán que recomendar otros métodos anticonceptivos en el transcurso del tratamiento con rifampicina. La señora B. tiene que conocer esta interacción si se incorpora rifampicina a su tratamiento. Otro fenómeno asociado a la inducción enzimática es la **tolerancia,** que puede aparecer cuando un fármaco induce su propio metabolismo y con ello reduce su eficacia con el tiempo (v. la explicación anterior sobre la carbamazepina y la explicación sobre la tolerancia en el cap. 18).

Como a menudo se recetan fármacos en combinación con otros medicamentos, hay que prestar especial atención a aquellos cuyo metabolismo se efectúe por las mismas enzimas hepáticas. La administración simultánea de dos o más fármacos que se metabolicen por la misma enzima redundará, por lo general, en un aumento de las concentraciones en suero de los fármacos. Los mecanismos de interacción fármaco-fármaco pueden implicar una inhibición competitiva de sustratos, una inhibición alostérica o una inactivación enzimática irreversible; en cualquier caso, cabe la posibilidad de que las concentraciones de fármaco aumenten de forma brusca y tengan incluso resultados deletéreos. Por ejemplo, la P450 A4 se encarga de metabolizar la **eritromicina,** pero el metabolito nitrosoalcano resultante puede formar un complejo con la P450 3A4, con lo que inhibe la enzima. Esta inhibición puede dar lugar a unas interacciones fármaco-fármaco que pueden ser letales. Un ejemplo notable es la interacción entre la eritromicina y la **cisaprida,** un fármaco que estimula la motilidad del tubo digestivo. Si se alcanzan concentraciones tóxicas de cisaprida pueden inhibirse los canales de potasio HERG en el corazón, lo que induciría una arritmia cardíaca que podría resultar letal; por este motivo, la cisaprida se retiró del mercado en el año 2000. Antes de retirarla, solía tolerarse bien en monoterapia. No obstante, como la P450 3A4 metaboliza la cisaprida, al administrarla simultáneamente con eritromicina u otro inhibidor de la P450 3A4, se alteraba la actividad de esta enzima y las concentraciones de cisaprida en suero podían aumentar hasta valores capaces de inducir arritmia. En otros casos, las interacciones entre fármacos pueden ser beneficiosas. Por ejemplo, como se apuntó anteriormente, la ingestión de **metanol** (un componente del alcohol de madera) puede provocar ceguera o la muerte debido a que los metabolitos (formaldehído, un agente de embalsamamiento, y ácido fórmico, un componente del veneno de las hormigas) son muy tóxicos. Un tratamiento para el envenenamiento por metanol es la administración de **etanol,** que compite con el metanol por la oxidación que lleva a cabo la alcohol deshidrogenasa (y, en menor medida, la P450 2D1). La demora consiguiente en la oxidación hace posible que se elimine el metanol por vía renal antes de que puedan formarse sus derivados tóxicos en el hígado.

Enfermedades que afectan al metabolismo de los fármacos

Muchas enfermedades pueden afectar a la velocidad y al grado de metabolismo de los fármacos en el organismo. Como el hígado es el sitio de biotransformación más importante, muchas hepatopatías comprometen notablemente el metabolismo de los fármacos. Hepatitis, cirrosis, cáncer, hemocromatosis e infiltración grasa del hígado incapacitan a las enzimas del citocromo P450, así como a otras enzimas hepáticas fundamentales para el metabolismo de los fármacos. A consecuencia de la ralentización del metabolismo, las concentraciones de las formas activas de muchos fármacos pueden ser muy superiores a lo previsto y causar efectos tóxicos. Debido a esto, en pacientes con hepatopatías se tienen que rebajar las dosis de muchos fármacos.

Las cardiopatías concurrentes pueden afectar también al metabolismo de los fármacos. La velocidad del metabolismo de muchos fármacos (p. ej., el antiarrítmico lidocaína y el opiáceo morfina) depende de la distribución del fármaco hacia el hígado a través del torrente sanguíneo. Como en las cardiopatías es habitual que el aporte sanguíneo esté alterado,

se debe tener mucho más en cuenta la posibilidad de que se alcancen concentraciones supraterapéuticas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, algunos agentes hipertensores reducen de forma selectiva el flujo sanguíneo del hígado y, en consecuencia, pueden aumentar la semivida de fármacos como la lidocaína, con lo que se alcanzarían concentraciones potencialmente tóxicas.

La hormona tiroidea regula el ritmo metabólico basal del organismo, lo que, a su vez, afecta al metabolismo de los fármacos. El hipertiroidismo puede hacer que aumente la velocidad del metabolismo de algunos fármacos, mientras que el hipotiroidismo puede hacer que ocurra lo contrario. Hay otras enfermedades, como las neumopatías, las disfunciones endocrinas y la diabetes, de las que se cree que también afectan al metabolismo de los fármacos, pero los mecanismos de estos efectos no se conocen con exactitud.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo se han repasado varias cuestiones relativas al metabolismo de fármacos, incluidos los sitios de biotransformación, el transporte y el metabolismo enzimático de fármacos en dichos sitios, y factores individuales que pueden afectar a estas reacciones. El caso de la señora B. ejemplifica la repercusión clínica del metabolismo de fármacos, incluidas las posibles influencias de la etnia y las interacciones entre fármacos en los tratamientos farmacológicos. El conocimiento del metabolismo de fármacos, y en especial las interacciones de los fármacos en el organismo, permite aplicar los principios de biotransformación al diseño y la aplicación de tratamientos. A medida que la farmacogenómica y el diseño racional de fármacos hagan avanzar las investigaciones farmacológicas, los conocimientos que se vayan adquiriendo sobre biotransformación posibilitarán el diseño de tratamientos más individualizados, eficaces y seguros. Este tema se tratará en el capítulo 6.

Lecturas recomendadas

Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and practice. *N Engl J Med* 2003;348:1170–1175. *(Lo que se sabe actualmente sobre la variabilidad étnica en respuesta a la administración de un fármaco.)*

Fura A. Role of pharmacologically active metabolites in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2006;11:133–142. *(Más detalles sobre el papel de los metabolitos activos en la actividad farmacológica.)*

Guengerich FP. Cytochrome P450s, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003;3:194–204. *(Revisión del sistema del P450, su papel en el metabolismo de los fármacos y los efectos de las enfermedades sobre el metabolismo de los fármacos.)*

Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:260–277. *(Revisión del papel fundamental que tienen los transportadores de fármacos en el metabolismo de los fármacos.)*

Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev* 2002;23:687–702. *(Revisión de la inducción del PXR.)*

Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–362. *(Ejemplo de los polimorfismos genéticos del P450 y la eficacia clínica del clopidogrel.)*

Wienkers L, Pearson P, eds. *Handbook of drug metabolism.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2009. *(Recopilación de artículos sobre varios aspectos del metabolismo de los fármacos.)*

Wilke RA, Lin DW, Roden DW, Watkins PB, Folckhart D, Zineh I, Giacomini KM, Krauss RM. Identifying genetic risk factors for serious adverse reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:904-916. *(Revisión del estado actual del uso de la genética en la predicción de las reacciones adversas.)*

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211–2221. *(Una revisión básica excelente del sistema del P450 y las interacciones fármaco-fármaco.)*

Zhang D, Zhu M, Humphreys WG, eds. *Drug metabolism in drug design and development: basic concepts and practice.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007. *(Metabolismo de los fármacos en lo que respecta al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.)*

Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003;35:35–98. *(Repaso de las interacciones del P450 con medicamentos herbarios.)*

5

Toxicidad de los fármacos

Michael W. Conner, Catherine Dorian-Conner, Laura C. Green, Sarah R. Armstrong, Cullen Taniguchi, Armen H. Tashjian Jr. y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 56-57
MECANISMOS DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA 57
Efectos adversos sobre la diana 58
Efectos ajenos a la diana 59
Toxicidad idiosincrásica 60
CONTEXTOS DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA 60
Sobredosis de fármaco 60
Interacciones fármaco-fármaco 61
Interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético 61
Interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacodinámico 61
Interacciones fármaco-planta medicinal 61
Mecanismos de toxicidad celulares: apoptosis y necrosis . . 62
Toxicidad en órganos y tejidos 62
Respuestas inmunitarias perniciosas e inmunotoxicidad 62
Hepatotoxicidad inducida por fármacos 65
Toxicidad renal inducida por fármacos 66
Neurotoxicidad inducida por fármacos 66
Toxicidad en el músculo esquelético inducida por fármacos 66
Toxicidad cardiovascular inducida por fármacos 66
Toxicidad pulmonar inducida por fármacos 67
Carcinogenia por farmacoterapia 67
Teratogenia por farmacoterapia 67
PRINCIPIOS PARA TRATAR A PACIENTES CON TOXICIDAD MEDICAMENTOSA 69
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 69
Lecturas recomendadas 70

INTRODUCCIÓN

Al igual que sucede con otras muchas intervenciones médicas, el uso de fármacos con utilidad terapéutica está sujeto a la ley de las consecuencias imprevistas. Estas consecuencias (denominadas **efectos adversos** o **efectos tóxicos**) van en función de los mecanismos de acción de los fármacos, la magnitud de la dosis del fármaco y las características y el estado de salud del paciente. Como tales, los principios de la farmacología, presentados en los capítulos anteriores, sirven también en lo que respecta a la toxicología de los fármacos. En muchos de los capítulos siguientes hay tablas compendiadas de fármacos en las que se enumeran, entre otras propiedades, los efectos adversos concretos que puede causar cada fármaco. Este capítulo está dedicado a los mecanismos que subyacen a estos efectos adversos.

En términos generales, los efectos adversos van desde los que son comunes y relativamente benignos hasta aquellos que plantean un riesgo grave de lesión orgánica o la muerte. No obstante, incluso el primero de estos dos grupos de efectos puede causar notables molestias a los pacientes y provocar que eviten tomar la medicación o reduzcan su uso. También, y de modo general, el tipo y riesgo de efectos adversos depende del **margen de seguridad** que hay entre la dosis necesaria para que el tratamiento sea eficaz y la dosis que causa efectos adversos. Cuando el margen de seguridad es grande, los efectos adversos se deben sobre todo a las sobredosis; cuando este margen es pequeño o nulo, estos efectos pueden manifestarse incluso con dosis terapéuticas. Estos principios también son aplicables a fármacos expedidos sin receta, como el paracetamol y el ácido acetilsalicílico. Obsérvese que los márgenes de seguridad van en función no sólo del fármaco, sino también del paciente, ya que la genética u otras características (como, p. ej., los polimorfismos de enzimas que eliminan metabolitos perjudiciales, las enfermedades concomitantes o la escasez de reservas funcionales en órganos clave) hacen que los pacientes tengan más o menos capacidad de defenderse contra la toxicidad. Por esto, en igualdad de circunstancias, los medicamentos nuevos deben empezarse a administrar a las dosis más bajas que tengan probabilidad de tener utilidad terapéutica.

La toxicidad medicamentosa es sumamente importante en el desarrollo de fármacos (v. caps. 49 y 50). En las primeras fases se realizan estudios clínicos y preclínicos para evaluar la potencia, la selectividad, la farmacocinética y los perfiles metabólicos y la toxicidad de los compuestos. Antes de comercializarlos, las autoridades reguladoras encargadas de autorizar fármacos revisan los datos de las pruebas y deciden si las ventajas de éstos compensan sus riesgos. Si, cuando ya se ha comercializado un fármaco y se han expuesto a él muchos más pacientes, aparecen tipos inesperados de efectos adversos o se observa que la frecuencia de éstos sobrepasa lo esperado, cabe la posibilidad de que se reevalúe el fármaco y, por ejemplo, se restrinja su uso a determinado tipo de pacientes, o que se retire por completo del mercado (como ocurrió, p. ej., con el antiinflamatorio no esteroideo **rofecoxib** y el antidiabético **troglitazona**).

En este capítulo hablaremos primero de las categorías de la toxicidad de los fármacos que se derivan de una activación o inhibición inapropiada de la diana objeto del tratamiento **(efectos adversos sobre la diana),** o de otra diana no deseada **(efectos adversos ajenos a la diana).** Hablaremos después de los efectos

Golan3e_CH05_cast.indd 56 18/03/12 19:49

CASO

La señora G. es una profesora de piano de 80 años que padece un dolor en la pierna derecha que ha ido empeorando a lo largo de un período de entre 5 y 10 años. Ha seguido dando clases en su estudio, pero a costa de padecer un dolor y una fatiga cada vez mayores. Tiene concertada una operación de reemplazo de la cadera derecha por una prótesis articular.

El reemplazo total de cadera tiene lugar sin complicaciones inmediatas. Durante los primeros días tras la operación, a la señora G. se le administra heparina de bajo peso molecular y warfarina con fines profilácticos, para prevenir una trombosis venosa profunda. Seis días después de la operación, empieza a padecer un dolor insoportable en la zona de la operación. En la exploración física se observa que tiene hinchazón en la cadera y la nalga derechas. Al realizarle un hemograma completo se encuentra una pérdida notable de sangre (caída en el hematócrito del 35 % al 25 %), de modo que la envían de nuevo al quirófano para evacuar un gran hematoma en torno a la prótesis articular. Si bien en el hematoma no se encuentran indicios claros de infección, los cultivos dan positivo para *Staphylococcus aureus.*

Como las infecciones en las prótesis articulares son difíciles de tratar sin tener que quitar la prótesis, a la señora G. se le empieza a administrar un tratamiento intensivo de 12 semanas con varios antibióticos combinados, que son vancomicina intravenosa y rifampicina oral durante las primeras 2 semanas y ciprofloxacino oral y rifampicina durante las 10 semanas siguientes. Tolera las primeras 2 semanas de antibióticos sin complicaciones. No obstante, a las 36 h de cambiar la vancomicina por ciprofloxacino, presenta fiebre elevada, de 39 °C, y debilidad extrema. En la aspiración de la cadera se encuentra una pequeña cantidad de líquido de color pajizo (es decir, no purulento). La señora G. ingresa en el hospital para tenerla en observación.

A las 12 h de ingresar en el hospital, empieza a sufrir una erupción maculopapular en el tórax, la espalda y las extremidades. Se le retiran el ciprofloxacino y la rifampicina, y vuelve a recibir vancomicina. De manera gradual, durante las 72 h siguientes, la temperatura desciende a los valores normales y la erupción empieza a desaparecer. No hay proliferación en el cultivo del aspirado de la cadera derecha. La señora G. sigue tomando sólo vancomicina durante las 4 semanas siguientes, sin problemas; se le vuelve a administrar rifampicina, de nuevo sin problemas; finalmente, el tratamiento de 12 semanas termina con una combinación de trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina.

A los 4 meses de su operación de cadera, la señora G. vuelve a dar clases a sus alumnos de piano y experimenta avances lentos pero continuos en su programa de rehabilitación.

Preguntas

1. ¿Qué probabilidades había de que la fiebre elevada, la debilidad y la erupción de la señora G. fueran signos y síntomas de una reacción al ciprofloxacino?
2. ¿Por qué se le empezó a coadministrar heparina de bajo peso molecular y warfarina en el período postoperatorio inmediato?
3. ¿Había una relación de causa y efecto entre la administración profiláctica de anticoagulantes y la hemorragia potencialmente mortal de la señora G.?

fenotípicos de esta toxicidad en el ámbito fisiológico, celular y molecular. En este capítulo y a lo largo de todo la obra también se irán exponiendo varios principios generales y ejemplos concretos. Para desarrollar estrategias terapéuticas racionales, en muchos casos hay que conocer tanto los mecanismos de acción de los fármacos como sus mecanismos de toxicidad.

MECANISMOS DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA

El hecho de que un fármaco perjudique más que beneficie a un paciente concreto depende de muchos factores, entre ellos la edad, la composición genética y las afecciones previas del paciente; la dosis administrada del fármaco, y otros fármacos que el paciente pueda estar tomando. Por ejemplo, las personas muy ancianas o muy jóvenes pueden ser más susceptibles a los efectos tóxicos de un fármaco porque existan diferencias dependientes de la edad en los perfiles farmacocinéticos o en las enzimas metabolizadoras de fármacos. Como se explica en el capítulo 4, hay factores genéticos que pueden determinar características individuales en el metabolismo de los fármacos, en la actividad de los receptores o en los mecanismos de reparación. Es posible que los pacientes con afecciones previas (como disfunción hepática o renal) y, por supuesto, los pacientes alérgicos a fármacos específicos, tengan más probabilidades de sufrir reacciones adversas a fármacos. Cuando se toman varios medicamentos al mismo tiempo, pueden verse alteradas tanto la eficacia como la toxicidad de cada fármaco, especialmente cuando los fármacos comparten o modulan las mismas vías metabólicas o los mismos transportadores. También son importantes las interacciones entre los fármacos y los suplementos dietéticos, pero en muchas ocasiones no se las reconoce como causa de toxicidad medicamentosa. Más adelante, en este capítulo, se comentan las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-planta medicinal. No siempre resulta fácil determinar clínicamente la toxicidad de un fármaco: como en el caso de la señora G., por ejemplo, un paciente que esté recibiendo un antibiótico para combatir una infección puede experimentar fiebre elevada, erupción y morbilidad notable, ya sea por una recaída en la infección o por una reacción adversa al antibiótico.

Si bien al utilizar cualquier fármaco o clase de fármaco se puede dar toda una gama de efectos adversos, resulta útil conceptualizar los mecanismos de la toxicidad medicamentosa conforme a varios paradigmas generales:

- Efectos adversos sobre la diana, a consecuencia de la unión del fármaco al receptor al que está destinado, pero a una concentración inadecuada, con una cinética insuficiente o en el tejido incorrecto (fig. 5-1);
- Efectos adversos ajenos a la diana, por la unión del fármaco a una diana o receptor al que no iba destinado (fig. 5-1);
- Efectos adversos mediados por el sistema inmunitario (figura 5-2), y
- Respuestas idiosincrásicas de las que no se conoce el mecanismo.

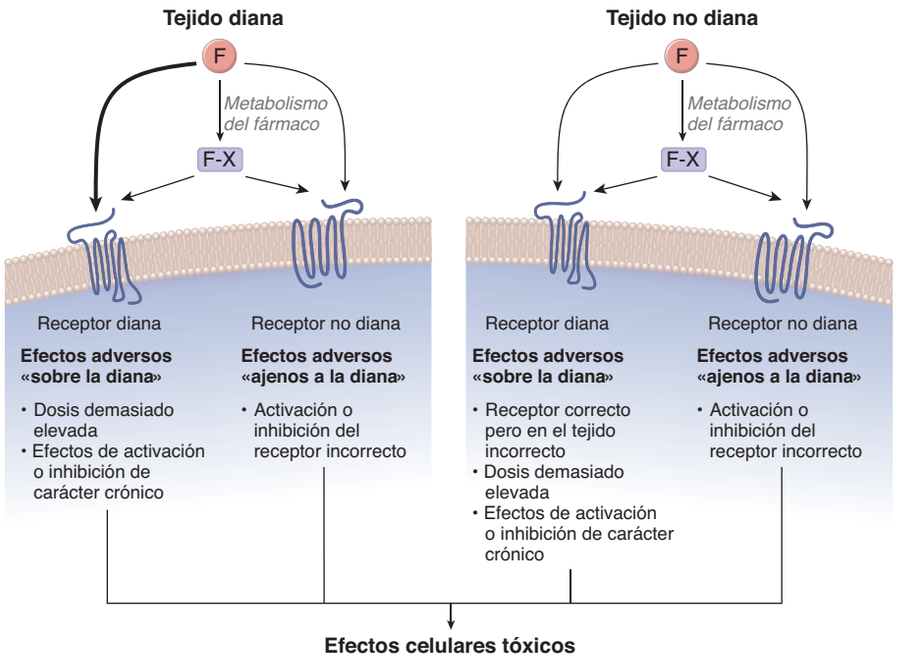


FIGURA 5-1. Efectos adversos del fármaco sobre la diana y ajenos a la diana. La finalidad del fármaco F es modular el funcionamiento de un receptor concreto *(receptor diana)* en un tejido concreto *(tejido diana).* Es posible que los efectos adversos en la diana y el tejido diana se deban al uso de una dosis supraterapéutica del fármaco o a la activación o inhibición de carácter crónico del receptor diana por parte del fármaco F o de su metabolito F-X. Podrían darse los mismos efectos sobre la diana en otro tejido *(tejido que no es la diana).* Además, podría ser que el receptor diana medie un efecto adverso por el hecho de que el fármaco actúe en un tejido que no era sobre el que tenía que actuar. Se dan efectos ajenos a la diana cuando el fármaco y/o sus metabolitos modulan el funcionamiento de una diana *(receptor que no es la diana)* sobre el que no tenían que actuar.

A continuación se explican estos mecanismos. Téngase en cuenta que muchos fármacos tienen efectos tanto sobre la diana como externos a ella, y que los efectos adversos observados en pacientes pueden deberse a varios mecanismos.

Efectos adversos sobre la diana

Una noción importante en lo que respecta a la toxicidad medicamentosa es que un efecto adverso puede ser una exageración de la acción farmacológica deseada, debido a alteraciones en la exposición al fármaco (v. fig. 5-1). Esto puede deberse a un error accidental o deliberado en la dosis, a alteraciones en la farmacocinética del fármaco (p. ej., por hepatopatías o nefropatías o interacciones con otros fármacos) o a cambios en la farmacodinámica de la interacción fármaco-receptor que alteren la respuesta farmacológica (p. ej., cambios en el número de receptores). Todos estos cambios pueden hacer que aumente la concentración eficaz del fármaco, lo cual da lugar a una respuesta biológica aumentada. Como los efectos sobre la diana están mediados por el mecanismo de acción deseado del fármaco, estos efectos suelen ser comunes a todos los fármacos pertenecientes a una misma clase terapéutica y por ello se denominan **«efectos de clase».**

Hay un grupo importante de efectos adversos que puede deberse a que el fármaco (o uno de sus metabolitos) interactúe con el receptor al que va destinado, pero en otros tejidos que no sean los afectados por la enfermedad que se esté tratando. Muchas dianas de fármacos se expresan en más de un tipo de célula o tejido. Por ejemplo, el antihistamínico **difenhidramina** es un antagonista de los receptores H_1 con el que se alivian los efectos de la liberación de histamina en alergias. La difenhidramina también cruza la barrera hematoencefálica y actúa como antagonista de los receptores H_1 del SNC, con lo que provoca somnolencia. En vista de este efecto adverso, se diseñaron antagonistas de los receptores H_1 de segunda generación que no cruzaban la barrera hematoencefálica y que por tanto no inducían esa somnolencia. Es de reseñar que el primero de estos antagonistas de los H_1 de segunda generación, la **terfenadina,** tenía un efecto ajeno a la diana (interacción con los canales de potasio cardíacos) que conllevaba un efecto adverso distinto y grave: un riesgo mayor de muerte cardíaca. Comentaremos este ejemplo más adelante en este capítulo.

Algunos anestésicos locales, como la **lidocaína** y la **bupivacaína,** sirven también de ejemplo de efecto adverso sobre la diana. Estos fármacos están diseñados para impedir la transmisión de impulsos axónicos, para lo cual bloquean los canales de sodio en las membranas neuronales cercanas al sitio de inyección. El bloqueo de los canales de sodio en el SNC tras una sobredosis o una administración incorrecta (p. ej., por administración intravascular) puede provocar temblores, convulsiones y la muerte. Estos efectos sobre la diana se explican con más detalle en el capítulo 11.

La utilidad del antipsicótico **haloperidol** reside en su capacidad de bloquear los receptores D_2 mesolímbicos y mesocorticales. Una consecuencia del bloqueo de los receptores D_2 en la hipófisis es un aumento de la secreción de prolactina, que en algunos casos puede provocar amenorrea, galactorrea, disfunción sexual y osteoporosis. Estos efectos sobre la diana se comentan en el capítulo 13.

Algunas veces, los efectos adversos sobre la diana desenmascaran funciones importantes de la diana biológica. Un ejemplo notable de este fenómeno ocurre con la administración de inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estos inhibidores reciben el nombre de **estatinas**), que se emplean en el ámbito clínico para reducir la concentración plasmática de colesterol. El tejido diana de estos fármacos es el hígado, donde inhiben la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la síntesis de isoprenoides. Un efecto adverso poco común del tratamiento con estatinas se da en los músculos, donde pueden provocar rabdomiólisis y miositis; el hecho mismo de

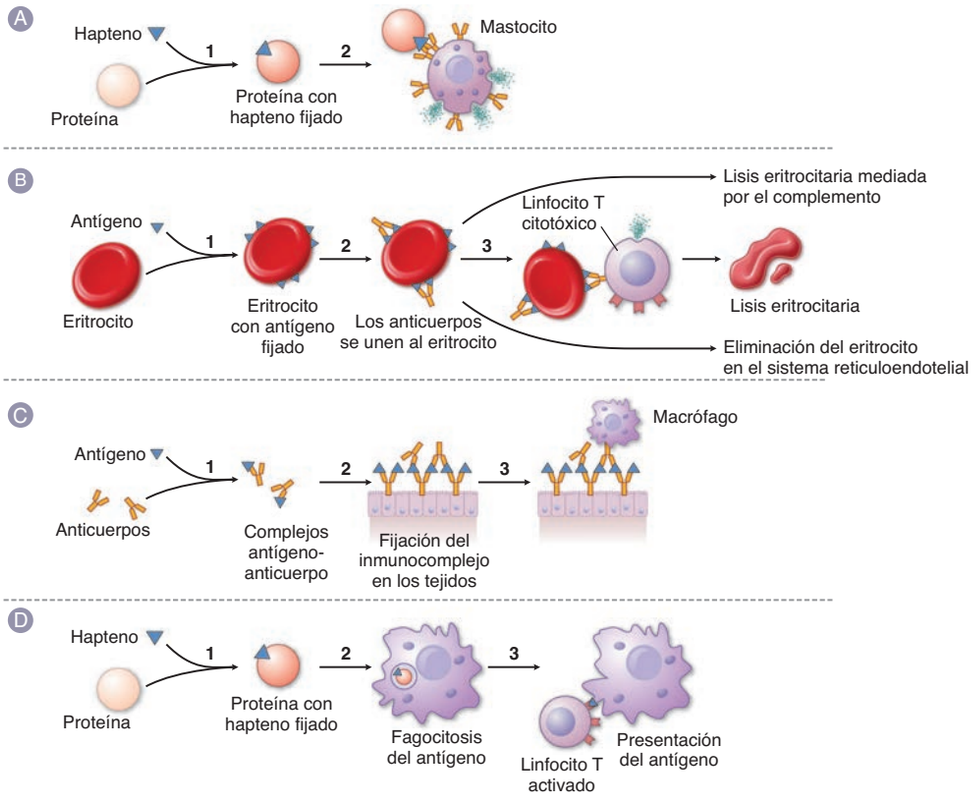


FIGURA 5-2. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad. A) Se dan reacciones de hipersensibilidad de tipo I cuando un hapteno se une a una proteína (1). El antígeno forma enlaces cruzados con la IgE de la superficie de un mastocito, lo que provoca la desgranulación del mastocito (2). Los mastocitos liberan histamina y otros mediadores inflamatorios. **B)** Se dan reacciones de hipersensibilidad de tipo II cuando un antígeno se une a la superficie de una célula sanguínea circulante, por lo general un eritrocito (1). A la superficie del eritrocito se unen anticuerpos contra ese antígeno (2), lo cual atrae a linfocitos T citotóxicos (3), que liberan mediadores que lisan el eritrocito. La unión de los anticuerpos a los eritrocitos también puede estimular directamente la lisis eritrocitaria mediada por el complemento y la eliminación de los eritrocitos en el sistema reticuloendotelial. **C)** Se dan reacciones de hipersensibilidad de tipo III cuando los anticuerpos se unen a una toxina soluble que hace de antígeno (1). Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos (2), lo cual atrae a macrófagos (3) y da comienzo a una secuencia de reacciones mediadas por el complemento *(esto no está representado en la figura).* **D)** Se dan reacciones de hipersensibilidad de tipo IV cuando un hapteno se une a una proteína (1) y una célula de Langerhans fagocita la proteína unida al hapteno (2). La célula de Langerhans migra a un ganglio linfático local, donde presenta el antígeno a un linfocito T, con lo que el linfocito se activa (3).

que este efecto se produzca pone de relieve el papel fisiológico de la HMG-CoA reductasa en la regulación de la modificación postraduccional de varias proteínas musculares mediante un proceso de lipidación denominado *geranil-geranilación.* Más adelante en este capítulo hablaremos de las estatinas como ejemplos de fármacos que causan lesiones en el músculo esquelético.

Efectos ajenos a la diana

Se dan efectos adversos ajenos a la diana cuando un fármaco interactúa con dianas que no eran las deseadas. Es más, existen pocos fármacos tan selectivos como para interactuar con una sola diana molecular. Un ejemplo destacado de efecto ajeno a la diana sería la interacción de numerosos compuestos con los canales de potasio I_{Kr} cardíacos. (Como el gen *hERG* [de *«ether-à-go-go related gene»*] codifica una subunidad del canal I_{Kr} humano, estos canales se denominan también *canales hERG.*) La inhibición de corrientes de potasio que tiene lugar en los canales I_{Kr} puede provocar una repolarización retardada de los cardiomiocitos (v. cap. 23). A su vez, a causa de esta repolarización retardada pueden darse aumentos en el intervalo QT corregido (QTc) de la frecuencia cardíaca, arritmias cardíacas (entre ellas taquicardia ventricular en entorchado o *torsades de pointes*) y muerte súbita. El antihistamínico **terfenadina** fue uno de los primeros ejemplos de compuestos de los que se observó que interferían en las corrientes de los canales de potasio cardíacos, provocando arritmias que podían resultar mortales. La finalidad con la que se diseñó este fármaco era evitar la somnolencia que provocaban los antagonistas de los H_1 de primera generación (v. explicación anterior). Cuando se observó que aumentaban las muertes por arritmia cardíaca en pacientes tratados con terfenadina, se retiró este compuesto del mercado y los investigadores pusieron todo su empeño en averiguar cómo evitar estos episodios. En varias investigaciones se observó que, aunque muchos componentes inhiben el canal hERG, los compuestos con una concentración inhibitoria al 50 % de la máxima (CI_{50}) más de 30 veces mayor que la concentración plasmática máxima tras una dosis terapéutica recomendada ($C_{máx}$ ajustada por la unión a proteínas) plantea un riesgo bajo de causar prolongaciones en el QTc y arritmia cardíaca. Del metabolito activo de la terfenadina, **fexofenadina,** se descubrió después que en realidad inhibía muy poco el canal hERG, de modo que ahora la fexofenadina se comercializa como antihistamínico más seguro.

Como son muchos los compuestos que pueden interferir en los canales de potasio cardíacos, se evalúan todos los nuevos fármacos candidatos para saber si pueden interactuar con este canal tan promiscuo. En el ensayo del hERG se mide el posible efecto de los compuestos sobre las corrientes de potasio cardíacas humanas en un sistema *in vitro* con células transfectadas con el gen *hERG.* Además del ensayo del hERG, se evalúa si pueden alterar la electrofisiología cardíaca en un modelo animal no murino (v. cap. 49).

Para que sean autorizados para su comercialización, los nuevos fármacos también se evalúan en el ámbito clínico a fin de comprobar si pueden prolongar el QTc en humanos. Los compuestos que aumentan el QTc por encima de un valor determinado, tras una exposición cercana a la necesaria para su efecto terapéutico, se consideran con cierto riesgo potencial de producir arritmias. Es de reseñar que el control positivo empleado en la mayor parte de estos precisos estudios del QTc es el **moxifloxacino,** un antibiótico de uso común que aumenta el QTc a dosis clínicas, pero del que se considera que confiere un riesgo bajo de arritmogenia.

Los enantiómeros (isómeros especulares) de un fármaco pueden causar también efectos ajenos a la diana. Como se describió en el capítulo 1, los receptores de fármacos son sumamente sensibles a la disposición tridimensional de los átomos en la molécula de fármaco; esto tiene como consecuencia que los receptores puedan distinguir con frecuencia entre enantiómeros de un fármaco. Un ejemplo trágico y muy conocido de este fenómeno es el de la administración de **talidomida** racémica (mezcla de enantiómeros [*R*] y [*S*]) en la década de 1960 como tratamiento para las náuseas matutinas de las embarazadas. Mientras que el enantiómero *R* de la talidomida era un sedante eficaz, el enantiómero *S* era un teratógeno potente que causó defectos congénitos graves, como amelia (ausencia de extremidades) y diversos grados de focomelia en unos 10 000 recién nacidos (según las estimaciones) en 46 países (pero no en Estados Unidos, gracias a Frances Kelsey, de la Food and Drug Administration (FDA), quien dudó de la inocuidad de la talidomida). Del uso de fármacos en pacientes embarazadas se hablará más adelante en este capítulo (v. el apartado «Teratogenia por farmacoterapia» y el cuadro 5-1).

En vista de que distintos enantiómeros de un mismo fármaco pueden presentar diferencias farmacológicas notables, la FDA decidió evaluar estos compuestos como entidades químicas independientes. Si se puede demostrar que la preparación de un solo enantiómero de un fármaco tiene unas propiedades farmacológicas mejores que las de una mezcla racémica, puede autorizarse el enantiómero purificado como un fármaco nuevo. Por ejemplo, el **omeprazol,** que es un inhibidor racémico de la bomba de protones, y su enantiómero S **esomeprazol** (o lo que es lo mismo, S-omeprazol) se comercializan como fármacos separados.

Otro efecto común ajeno a la diana es la activación indeseada de distintos subtipos de un receptor. Por ejemplo, el receptor adrenérgico β_1 se expresa en el corazón, y cuando se activa aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Los receptores adrenérgicos β_2, muy similares, se expresan sobre todo en las células de músculo liso de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos, y cuando se activan hacen que se relaje el músculo liso y se dilaten estos tejidos (v. cap. 10). Cuando en el ámbito clínico se utilizan antagonistas de los receptores adrenérgicos β (que reciben el nombre de **bloqueantes β**), generalmente van dirigidos al receptor β_1 a fin de controlar la frecuencia cardíaca y reducir la demanda de oxígeno miocárdica en pacientes con angina de pecho o insuficiencia cardíaca. No obstante, algunos de los antagonistas de los receptores β_1 no son del todo selectivos para este tipo de receptor, por lo que también pueden actuar como antagonistas de los receptores β_2. Por este motivo, los antagonistas de receptores adrenérgicos β con efectos no selectivos están contraindicados en pacientes con asma, ya que dichos fármacos podrían dar lugar a una broncoconstricción, de forma inadvertida, al actuar como antagonistas de los receptores β_2. De igual forma, el uso de agonistas inhalados de los β_2 en el tratamiento del asma, especialmente en dosis altas, puede acelerar la frecuencia cardíaca.

Otro efecto ajeno a la diana que tiene también su origen en la activación indeseada de subtipos de receptores diferentes es la valvulopatía causada por el anorexígeno **fenfluramina.** Parece ser que en el mecanismo de acción principal de este fármaco interviene un aumento de la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y una inhibición de la recaptación de 5-HT en las zonas del cerebro que regulan el comportamiento alimentario. No obstante, este compuesto también activa los receptores de serotonina del tipo 5-HT_{2B}, lo cual tiene como consecuencia una proliferación de miofibroblastos en las válvulas auriculoventriculares. Puede darse también una hipertensión pulmonar que podría resultar mortal para algunos pacientes. En vista de este efecto adverso, la fenfluramina se retiró del mercado (v. Toxicidad cardiovascular inducida por fármacos).

Se pueden estudiar los posibles efectos ajenos a la diana con ratones o ratas de laboratorio a los que mediante modificaciones genéticas se les haya suprimido el receptor diana (en algunos casos sólo en tejidos específicos). Si, aun en estas condiciones, a esos roedores les afecta el fármaco, es porque hay otras dianas además de las deseadas.

Algunos fármacos y metabolitos de fármacos tienen efectos ajenos a la diana que sólo se pueden determinar de manera empírica, lo cual pone de relieve la importancia de realizar pruebas de laboratorio exhaustivas tanto en experimentos preclínicos como en ensayos clínicos. Aun cuando se hayan realizado dichas pruebas, algunos efectos adversos raros no se descubren hasta que la exposición al fármaco recae sobre una población mucho mayor de la necesaria para los ensayos clínicos. Por ejemplo, las **fluoroquinolonas,** una clase de antibióticos de amplio espectro derivados del ácido nalidíxico, tuvieron efectos adversos mínimos en estudios preclínicos y ensayos clínicos. No obstante, al utilizar estos fármacos a mayor escala en el ámbito clínico se dieron casos de anafilaxia, prolongación del intervalo QTc y posible cardiotoxicidad; por todos esos motivos se retiraron del mercado dos de los fármacos de esta clase, el **temafloxacino** y el **grepafloxacino.** Hay otra fluoroquinolona, el **trovafloxacino,** que sólo se usa en casos muy concretos, ya que tiene efectos adversos en el hígado que no se habían previsto. En comparación con estos fármacos, el **ciprofloxacino** y el **levofloxacino** por lo general se toleran bien, y es habitual tratar con ellos infecciones bacterianas. No obstante, como puede verse en el caso introductorio, incluso estos agentes pueden causar en ocasiones una reacción grave de hipersensibilidad a fármacos.

Toxicidad idiosincrásica

Las reacciones idiosincrásicas a fármacos son efectos adversos que aparecen de forma impredecible, en un conjunto muy reducido de pacientes, por motivos desconocidos. Estos efectos no se hacen evidentes en pruebas de precomercialización ni en animales de laboratorio o pacientes. El estudio sistemático de la variabilidad entre pacientes en su respuesta a fármacos diferentes puede contribuir a esclarecer los mecanismos genéticos, o de otro tipo, que subyacen en las reacciones idiosincrásicas a fármacos. Cuando aparecen lesiones idiosincrásicas de las que se derive una disfunción permanente de un órgano o que causen la muerte, aunque sea en raras ocasiones, lo habitual es retirar ese fármaco, precisamente porque no pueden identificarse las poblaciones de pacientes sensibles.

CONTEXTOS DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA

Sobredosis de fármaco

El médico y alquimista suizo Paracelso escribió hace aproximadamente 500 años que «todas las sustancias son un veneno; no hay ninguna que no lo sea. La dosis correcta diferencia un veneno

de un remedio». En algunos casos, como ocurre en un intento de suicidio, la sobredosis de fármaco es intencionada. No obstante, la mayoría de los casos de sobredosis son accidentales. Se estima que cada año 775 000 personas experimentan algún episodio adverso por causa de errores en las dosis, y que los costes hospitalarios que conllevan estos episodios oscilan entre 1 500 y 5 500 millones de dólares anuales. A la vista de estos costes, de gran cuantía tanto para el paciente como para el sistema sanitario, se han emprendido iniciativas sistemáticas destinadas a reducir al mínimo los errores en las prácticas de prescripción y de dosificación.

Interacciones fármaco-fármaco

Conforme ha ido envejeciendo la población y ha ascendido el número de pacientes a los que se les recetan varios medicamentos a la vez, han aumentado las posibilidades de interacción fármaco-fármaco. Se han identificado muchas interacciones adversas, en cuyos mecanismos es habitual que confluyan varios efectos farmacodinámicos o farmacocinéticos. Las interacciones fármaco-planta medicinal suponen también un importante subconjunto de interacciones fármaco-fármaco.

Interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético

Se producen interacciones farmacocinéticas cuando un fármaco cambia la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro fármaco, de modo tal que altera la concentración de fármaco activo en el organismo. Como se comentó en el capítulo 4, algunos fármacos pueden inhibir o inducir las enzimas hepáticas del P450. Si la misma enzima del P450 metaboliza dos fármacos, la inhibición competitiva o irreversible de esa enzima por parte de un fármaco puede hacer que aumente la concentración en plasma del segundo fármaco. Por otro lado, si un fármaco induce una enzima concreta del P450, pueden reducirse las concentraciones en plasma de otros fármacos que metabolice esa enzima. El antifúngico **ketoconazol** es un inhibidor potente del citrocromo P450 3A4 (CYP3A4). La coadministración de fármacos metabolizados también por la CYP3A4 puede hacer que descienda el metabolismo de estos fármacos y aumenten sus concentraciones plasmáticas. Si el fármaco coadministrado tiene un índice terapéutico bajo, pueden producirse efectos tóxicos. Debido a su potente inhibición de la CYP3A4, el ketoconazol suele utilizarse en estudios clínicos diseñados para evaluar la relevancia de las interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético.

Además de alterar la actividad de las enzimas del P450, los fármacos pueden afectar al transporte de otros fármacos, tanto hacia dentro como hacia fuera de los tejidos. Como se comentó en el capítulo 4, la **glucoproteína P (gpP),** que está codificada en el gen de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1), es una bomba de expulsión que transporta fármacos a la luz intestinal. La administración de un fármaco que inhiba la gpP, o le sirva de sustrato, puede hacer que aumente la concentración en plasma de otros fármacos que, normalmente, serían bombeados al exterior del organismo. Como la gpP interviene también en el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, los compuestos que inhiben esta glucoproteína pueden afectar al transporte de fármacos al SNC. Otros transportadores, como el **polipéptido 1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1),** median la captación de fármacos por los hepatocitos para procesarlos metabólicamente y el transporte de fármacos por el epitelio tubular del riñón para excretarlos; ambos mecanismos favorecen la eliminación del fármaco del organismo. Al interactuar un fármaco, o uno de sus metabolitos, con estas clases de transportadores, se pueden alcanzar concentraciones en plasma elevadas e inadecuadas de otros fármacos sustratos del mismo transportador.

Hay ocasiones en las que una determinada interacción farmacocinética puede ser deseable. Por ejemplo, como la **penicilina** se elimina mediante secreción tubular en el riñón, su semivida de eliminación puede aumentarse administrando a la vez **probenecid,** un inhibidor del transporte tubular renal. Otro ejemplo sería la combinación de **imipenem,** un antibiótico de amplio espectro, y **cilastatina,** un inhibidor selectivo de una dipeptidasa del «ribete en cepillo» renal (deshidropeptidasa I). Como el imipenem se inactiva de manera rápida mediante la deshidropeptidasa I, la coadministración de imipenem con cilastatina sirve para que se alcancen concentraciones terapéuticas del antibiótico en plasma.

Si un fármaco se une a las proteínas plasmáticas, como la albúmina, puede desplazar a otro fármaco de las mismas proteínas, con lo que aumenta su concentración libre en plasma y también su biodisponibilidad para los tejidos diana y otros no diana. Este efecto puede aumentar en casos en los que la cantidad de albúmina circulante sea baja, como ocurre en la insuficiencia hepática o la desnutrición (síntesis de albúmina reducida) o el síndrome nefrótico (excreción mayor de albúmina).

Interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacodinámico

Se producen interacciones farmacodinámicas cuando un fármaco cambia la respuesta a otro fármaco en tejidos diana o no diana. Pueden darse interacciones farmacodinámicas tóxicas cuando dos fármacos activan vías complementarias, con lo que se produce un efecto biológico exagerado. Esta interacción de fármacos ocurre cuando se coadministra **sildenafilo** (para una disfunción eréctil) y **nitroglicerina** (para la angina de pecho). El sildenafilo inhibe la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) y con ello prolonga la acción del GMP cíclico (GMPc), mientras que la nitroglicerina estimula la guanilato ciclasa de forma tal que aumentan los valores de GMPc en el músculo liso vascular. La coexposición a los dos fármacos aumenta la concentración de GMPc aún más, lo que acrecienta el riesgo de hipotensión grave (v. cap. 21).

Otro ejemplo que podemos citar es la coadministración de antitrombóticos. Tras una intervención quirúrgica de reemplazo de cadera, se lleva a cabo una profilaxis con warfarina durante varias semanas para que los pacientes no sufran una trombosis venosa profunda postoperatoria. Ya que las concentraciones plasmáticas de warfarina pueden tardar varios días en alcanzar un valor terapéutico, a veces a los pacientes se les administra también heparina de baja masa molecular durante estos primeros días. No obstante, como se aprecia en el caso de la señora G., puede producirse una hemorragia importante si los efectos sinérgicos de la heparina y la warfarina provocan un efecto anticoagulante supraterapéutico.

Interacciones fármaco-planta medicinal

La seguridad y la eficacia de un fármaco pueden alterarse también con la coexposición a productos que no sean farmacológicos, como alimentos, bebidas y suplementos fitoterapéuticos y dietéticos. Muchos productos herbarios son mezclas complejas de compuestos con actividad biológica, y son pocos los casos en los que se ha valorado su seguridad y eficacia en estudios controlados. Ante el uso extendido de productos herbarios sin regular entre el gran público, los médicos deberían investigar cómo utilizan estos productos los pacientes.

En las publicaciones existentes se pueden encontrar varios casos de fracasos terapéuticos con fármacos tomados en combinación con productos herbarios y algunos casos de toxicidad. Por ejemplo, el preparado fitoterapéutico ***Ginkgo biloba*** (del árbol del mismo nombre) inhibe la agregación plaquetaria. Si se utilizan a la vez ginkgo y **antiinflamatorios no esteroideos (AINE),**

que también inhiben la agregación plaquetaria, el riesgo de hemorragia puede ser mayor. Los productos de plantas del género ***Echinacea*** contienen alcaloides que pueden agotar las reservas de glutatión, lo cual aumenta el riesgo de que se produzcan efectos adversos con la toma de paracetamol. Si un paciente toma **hipérico** (hierba de San Juan) en combinación con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,** puede sufrir un síndrome serotoninérgico leve.

Mecanismos de toxicidad celulares: apoptosis y necrosis

Las células están equipadas con diversos mecanismos para evitar o reparar los daños: la toxicidad se produce cuando estas defensas están saturadas. En algunos casos, la toxicidad puede minimizarse a corto plazo, pero si se repiten las lesiones (p. ej., las que derivan en una fibrosis), el funcionamiento del órgano puede terminar por verse afectado.

En la figura 5-3 A y 5-3 B se ilustran las respuestas celulares primarias a un fármaco potencialmente tóxico, con hepatocitos como ejemplo. Dependiendo de la gravedad de la agresión tóxica, una célula puede sufrir **apoptosis** (muerte celular programada) o **necrosis** (muerte celular incontrolada). Con la apoptosis, la célula pasa por una autodestrucción ordenada en la que se activan de forma coordinada varias proteínas para este fin. La apoptosis puede ser beneficiosa cuando elimina células dañadas sin lesionar los tejidos circundantes. En muchas células cancerosas es común que se inhiba la apoptosis.

Si la lesión tóxica es tan grave que no puede haber una muerte celular ordenada, la célula sufre **necrosis.** La necrosis se caracteriza por la digestión enzimática del contenido de la célula, la desnaturalización de las proteínas celulares y la disgregación de las membranas celulares. Mientras que las células apoptóticas pasan por una muerte celular con una inflamación y disgregación mínimas de los tejidos adyacentes, las células necróticas atraen células inflamatorias y pueden dañar las células sanas de las proximidades.

Toxicidad en órganos y tejidos

En la mayor parte de los capítulos de este libro hay tablas en las que se enumeran los efectos adversos graves y habituales de los fármacos comentados en el capítulo. Aquí veremos varios mecanismos comunes de lesión y reparación relativos a los efectos tóxicos de los fármacos en los principales sistemas de órganos. Este capítulo no está pensado como compilación de todas las posibles lesiones en cada órgano o sistema de órganos, ya que pueden darse tantos efectos tóxicos diferentes en tejidos y órganos, que no es posible comentar todos los efectos propios de cada fármaco en un solo capítulo. En vez de hacerlo así, lo que haremos será presentar unos pocos ejemplos concretos para que se vean las características generales de la toxicidad de los fármacos.

Respuestas inmunitarias perniciosas e inmunotoxicidad

La estimulación del sistema inmunitario contribuye a la toxicidad de varios fármacos y clases de fármacos. Los fármacos pueden causar reacciones inmunitarias (reacciones del tipo I clásico al tipo IV), síndromes que remedan algunas características de las respuestas inmunitarias (síndrome del hombre rojo) y exantemas (erupciones); entre las erupciones se incluyen afecciones graves y letales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los fármacos también pueden poner en riesgo el funcionamiento normal del sistema inmunitario (inmunotoxicidad), con lo que podrían darse efectos secundarios como, por ejemplo, un mayor riesgo de infección.

Algunos fármacos pueden ser considerados como sustancias extrañas por el sistema inmunitario. Los fármacos de moléculas pequeñas con una masa inferior a 600 Da no son inmunógenos directos, pero pueden actuar como **haptenos,** con lo cual el fármaco se une (a menudo mediante enlaces covalentes) a una proteína del organismo y puede activar una respuesta inmunitaria. Si un fármaco es lo bastante grande (p. ej., un péptido o una proteína terapéuticos), puede activar directamente el sistema inmunitario. Los dos mecanismos inmunitarios más importantes por los que los fármacos pueden causar daño son las **respuestas de hipersensibilidad** (respuestas alérgicas) y las **reacciones autoinmunitarias.**

Las respuestas de hipersensibilidad se han venido dividiendo tradicionalmente en cuatro tipos (v. fig. 5-2). La tabla 5-1 contiene información acerca de los mediadores y las manifestaciones clínicas de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad. Con cada uno de estos tipos es necesario haber estado expuesto antes a una determinada sustancia.

Las respuestas de hipersensibilidad de **tipo I (hipersensibilidad inmediata** o **anafilaxia**) se dan por la producción de IgE tras la exposición a un antígeno. El antígeno puede ser una proteína extraña, como la **estreptocinasa,** un trombolítico de origen bacteriano, o puede ser una proteína endógena modificada por un **hapteno** de forma tal que se convierte en inmunógena. Los fragmentos de **penicilina** (ya sea porque estaban presentes en la forma farmacéutica administrada o porque se han generado *in vivo*) pueden actuar como haptenos y activar el sistema inmunitario. En una exposición posterior al antígeno, los mastocitos se desgranulan, con lo que liberan mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos, que provocan broncoconstricción, vasodilatación e inflamación. Las respuestas de hipersensibilidad de tipo I se manifiestan en forma de **reacciones con habones y eritema** en la piel. Pueden aparecer síntomas de la «fiebre del heno», como conjuntivitis y rinitis, y puede producirse broncoconstricción por afectación de las vías respiratorias inferiores (v. cap. 47).

Se produce una respuesta de hipersensibilidad de **tipo II (hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpos)** cuando un fármaco se une a las células (por lo general eritrocitos) y es reconocido por un anticuerpo, que suele ser la IgG. El anticuerpo desencadena una citólisis por fijación del complemento, una fagocitosis por macrófagos o una citólisis por linfocitos T citotóxicos. Las respuestas de tipo II son respuestas adversas raras a varios fármacos, entre ellos la penicilina y la **quinidina.**

Se dan respuestas de hipersensibilidad de **tipo III (hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos)** cuando se forman anticuerpos (normalmente una IgG o una IgM) contra antígenos solubles. Los complejos antígeno-anticuerpo formados se depositan en tejidos como los renales, las articulaciones y el endotelio vascular pulmonar. Estos complejos son perniciosos porque dan lugar a la **enfermedad del suero,** una respuesta inflamatoria en la que se activan leucocitos y el complemento dentro de los tejidos. Por ejemplo, una causa de hipersensibilidad de tipo III puede ser la administración de **antídotos,** que son proteínas de suero equino que se obtienen inoculando a un caballo el veneno que se quiere neutralizar. Otros ejemplos de otros fármacos que podrían causar la enfermedad del suero serían el **bupropión** y el **cefaclor.**

Las respuestas de hipersensibilidad de **tipo IV (hipersensibilidad de tipo retardado)** están causadas por la activación de linfocitos T citotóxicos y T_H1. La forma más habitual de presentación es una **dermatitis de contacto,** cuando una sustancia actúa como hapteno y se une a las proteínas del hospedador. En la primera exposición no se suele dar una respuesta, pero en exposiciones dérmicas posteriores se pueden activar las células de Langerhans, que migran a los ganglios linfáticos locales y activan los linfocitos T. Estos linfocitos vuelven a la piel y desencadenan una respuesta

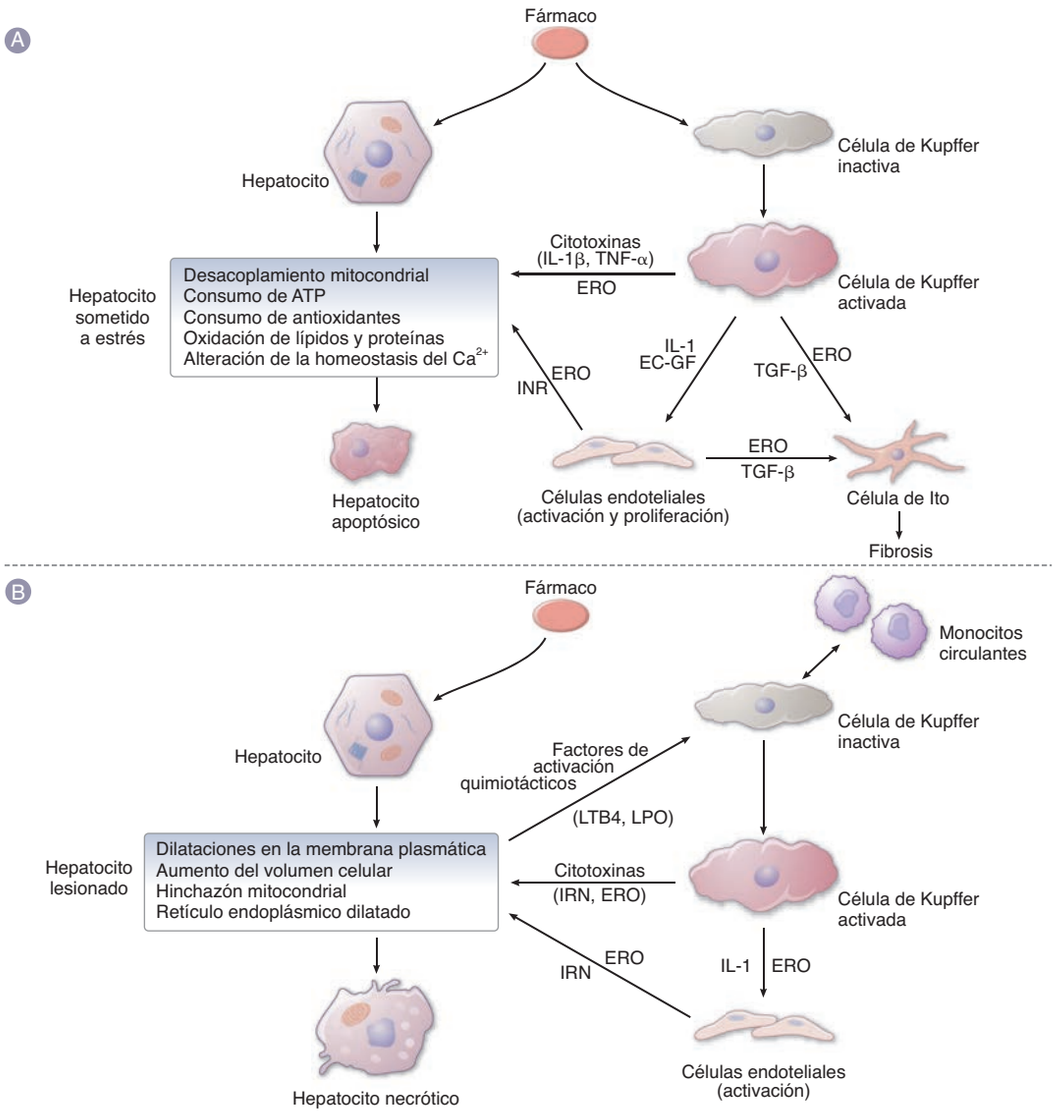


FIGURA 5-3. Daños subtóxicos y tóxicos en los hepatocitos en respuesta a dosis moderadas y altas de un fármaco. A) Daños subtóxicos. Al administrar dosis moderadas de un fármaco potencialmente tóxico se activan las células de Kupffer, y los hepatocitos metabolizan ese fármaco. El estrés que a raíz de esto sufre el hepatocito puede verse agravado por los efectos de las especies reactivas del oxígeno (ERO) y de los intermedios reactivos del nitrógeno (IRN) producidos por las células endoteliales activadas. Como consecuencia, puede producirse la apoptosis de los hepatocitos y la activación de las células de Ito, lo que causaría una fibrosis. **B) Daños tóxicos.** Los hepatocitos metabolizan las dosis grandes de un fármaco tóxico y lo convierten en metabolitos reactivos que pueden causar lesiones celulares. Los factores de activación quimiotácticos que liberan los hepatocitos lesionados activan las células de Kupffer y las células endoteliales, que elaboran ERO e IRN tóxicos. El resultado final de esta cascada tóxica es la necrosis de los hepatocitos. EC-GF, factor de crecimiento de las células endoteliales; IL-1, interleucina 1; IL-1β, interleucina 1β; LPO, peroxidación lipídica *(lipid peroxidation);* LTB4, leucotrieno B4; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

inmunitaria. Entre las respuestas de hipersensibilidad de tipo IV que mejor se conocen se encuentran las reacciones a la hiedra venenosa y la aparición de alergias al látex. Tras varias exposiciones a un fármaco que el sistema inmunitario reconoce como extraño puede producirse una respuesta inmunológica masiva. Esta «tormenta de citocinas» puede provocar fiebre, hipotensión e incluso una insuficiencia orgánica. De ahí que los médicos tengan que tomar en consideración posibles reacciones inmunológicas a todos los fármacos administrados, incluso aquellos que parecen seguros en un gran número de personas. En el caso presentado al principio de este capítulo, la fiebre y la erupción de la señora G. probablemente estuvieran causadas por una reacción de hipersensibilidad al ciprofloxacino mediada por linfocitos T. Una vez que se supo esto y se interrumpió la administración de ciprofloxacino, remitieron también la fiebre y la erupción.

La **autoinmunidad** se produce cuando el sistema inmunitario del organismo ataca sus propias células (v. cap. 45). Existen varios fármacos y otros productos químicos que pueden dar lugar a reacciones autoinmunitarias. La **metildopa** puede causar anemia hemolítica al provocar una reacción autoinmunitaria frente a los antígenos Rhesus (factores Rh). Otros fármacos, como la **hidralazina,** la **isoniazida** y la **procainamida,** pueden causar un síndrome similar al lupus al inducir la producción de anticuerpos contra la mieloperoxidasa (hidralazina e isoniazida) o el ADN (procainamida).

El **«síndrome del hombre rojo»** se da en un pequeño porcentaje de pacientes que reciben fármacos intravenosos como el antibiótico **vancomicina.** La reacción está causada por el efecto directo de dichos fármacos sobre los mastocitos, que hacen que estas células se desgranulen. Al contrario que en las reacciones

TABLA 5-1. Tipos de reacciones de hipersensibilidad

CLASIFICACIÓN	DESENCADENANTES PRINCIPALES	MEDIADORES PRINCIPALES	EJEMPLOS DE SIGNOS Y SÍNTOMAS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS
Tipo I o hipersensibilidad inmediata (humoral)	Unión de la IgE-antígenos a los mastocitos	Histamina y serotonina	Habones y urticaria, broncoconstricción, hipotensión y shock	Penicilina
Tipo II o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (humoral)	Unión de la IgG y el complemento a células con antígeno fijado	Neutrófilos, macrófagos y linfocitos citocidas	Hemólisis	Cefotetán
Tipo III o enfermedad de inmunocomplejos (humoral)	Unión de la IgG y el complemento a un antígeno soluble	Neutrófilos, macrófagos y linfocitos citocidas; especies reactivas del oxígeno y quimiocinas	Vasculitis cutánea	Mitomicina C
Tipo IV o hipersensibilidad de tipo retardado (mediada por células)	Antígeno unido a la proteína del complejo mayor de histocompatibilidad de la superficie de las células presentadoras de antígeno	Linfocitos T citotóxicos, macrófagos y citocinas	Erupciones maculares e insuficiencia orgánica	Sulfametoxazol

Adaptado a partir de la tabla 2, de Bugelski PJ. Genetic aspects of immune–mediated adverse drug effects. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:59-69.

de tipo I, la desgranulación de los mastocitos en este síndrome no precisa de la IgE preformada o del complemento. En el síndrome del hombro rojo aparecen habones cutáneos y urticaria (de forma parecida a las reacciones de tipo I); no obstante, lo más habitual es que este síndrome se manifieste en zonas relativamente delimitadas y que afecte al cuello, los brazos y la parte superior del tronco. Son pocos los casos en los que el síndrome del hombre rojo da paso a una reacción adversa grave, como pueden ser un angioedema o la aparición de hipotensión. También se ha considerado como una «reacción anafilactoide», por su parecido con la anafilaxia (reacción de tipo I). Dado que este síndrome aparece por el efecto directo de un fármaco sobre los mastocitos, es habitual que se manifieste durante una infusión (p. ej., hay muchos casos en que las infusiones de vancomicina se administran a lo largo de un período de 60 min). En general, disminuye de intensidad o incluso remite al reducir la velocidad de la infusión o al interrumpirla. Asimismo, este síndrome puede aliviarse administrando antihistamínicos de modo profiláctico, y puede ser menos intenso tras administraciones intravenosas repetidas. Además de la vancomicina, el **ciprofloxacino,** la **amfotericina B,** la **rifampicina** y la **teicoplanina** pueden causar esta reacción. Este síndrome también puede darse con determinados excipientes empleados en formas de presentación intravenosas como el **cremophor,** un excipiente del **paclitaxel** y la **ciclosporina.**

Después de administrar ciertos fármacos, pueden aparecer **erupciones cutáneas;** estas erupciones se suelen diagnosticar como eritema multiforme. Se ha observado que las afecciones más graves (a veces incluso mortales), denominadas **síndrome de Stevens-Johnson** y **necrólisis epidérmica tóxica,** se dan con los barbitúricos, las sulfamidas, los antiepilépticos **(fenitoína, carbamazepina),** los antiinflamatorios no esteroideos **(ibuprofeno, celecoxib, valdecoxib), alopurinol** y otros fármacos. No se conoce con exactitud la patogenia del síndrome de Stevens-Johnson, pero la apariencia morfológica de la inflamación de las mucosas y la piel, en la que hay ampollas y se separa la epidermis de la dermis, concuerda con una etiología inmunitaria. Puede haber una relación temporal entre la administración de un fármaco y la aparición de lesiones cutáneas, pero hay casos del síndrome de Stevens-Johnson que son idiopáticos o se deben a infecciones. Por tanto, no todos los casos de este síndrome pueden atribuirse a la exposición a fármacos.

La **inmunotoxicidad,** o lesiones del sistema inmunitario, puede ser un efecto adverso de un tratamiento o bien el efecto buscado de un tratamiento. Los citotóxicos empleados en la quimioterapia del cáncer están pensados para matar las células neoplásicas en proliferación, pero es normal que también dañen células sanas en proliferación en la médula ósea, los tejidos linfoides, los intestinos y los folículos capilares a las concentraciones de fármaco necesarias para que el tratamiento sea eficaz. Con estos fármacos, el margen de seguridad en cuanto a lesión en los tejidos sanos es, por lo general, muy reducido, de modo que la eficacia del tratamiento dependerá de que las células cancerosas sean más sensibles que los tejidos sanos. Los tratamientos con agentes que actúan como citotóxicos con los glóbulos blancos implican un riesgo mayor de infección. Si se utilizan fármacos que estimulan la producción de leucocitos **(filgrastim),** el margen entre los efectos adversos y los efectos terapéuticos puede ser mayor.

Puede resultar conveniente que un fármaco vaya dirigido al sistema inmunitario en los casos en que la enfermedad se agrave por una respuesta inmunitaria deletérea (v. cap. 45). Por ejemplo, pueden usarse corticoesteroides inhalados para aliviar los síntomas en pacientes que pasan por fases de empeoramiento frecuentes y graves de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v. cap. 47). No obstante, como estos tratamientos inhiben las respuestas inmunitarias a microorganismos patógenos, también exponen al paciente a un riesgo mayor de sufrir una neumonía.

Algunas inmunoterapias van dirigidas a determinados tipos de células del sistema inmunitario, por lo que conllevan un riesgo mayor de infección grave. El **rituximab** es un anticuerpo monoclonal (mAb) que va dirigido a linfocitos B CD20 positivos, que están implicados en la patogenia del linfoma no Hodgkin (linfocitos B CD20 positivos malignos) y la artritis reumatoide (linfocitos B CD20 positivos productores de anticuerpos). Dos de los posibles efectos adversos graves que se han observado con el uso de rituximab son la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección causada por un poliomavirus (el virus JC [VJC]) y la reactivación de una hepatitis B, que puede

ser fulminante. Por lo general, estos agentes infecciosos están presentes de forma latente en los pacientes antes del tratamiento con rituximab, pero la pérdida de inmunocompetencia como consecuencia del tratamiento conduce a estas infecciones graves. De igual forma, el **efalizumab** es un anticuerpo monoclonal que va dirigido a la CD11a, la subunidad α del antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1), que se expresa en todos los leucocitos. El efalizumab reduce la expresión de la CD11a en la superficie celular e inhibe la unión del LFA-1 a la molécula 1 de adhesión intercelular; de este modo se impide la adhesión de los leucocitos y constituye un eficaz tratamiento inmunoterápico para la psoriasis. No obstante, como la CD11a se expresa también en la superficie de los linfocitos B, los monocitos, los neutrófilos, los linfocitos citocidas y otros leucocitos, el efalizumab puede afectar también a la activación, la adhesión, la migración y la destrucción de estas células. Igual que con el rituximab, se ha hallado relación entre el efalizumab y la LMP: en vista de este efecto adverso grave, se retiró este fármaco del mercado en 2009. También se ha observado un aumento parecido en la incidencia de LMP en pacientes a los que se les ha administrado **natalizumab** para tratarles una esclerosis múltiple. El natalizumab se une a la subunidad α4 de las integrinas α4β1 y α4β7 que se expresan en la superficie de todos los leucocitos salvo los neutrófilos; como inhibe la adhesión mediada por la α4 de los leucocitos en las células diana, impide el reclutamiento y la activación de más leucocitos.

Hepatotoxicidad inducida por fármacos

Como ya se describió en el capítulo 4, muchos fármacos se metabolizan en el hígado, y algunos de los metabolitos pueden lesionar este órgano. Un ejemplo con relevancia clínica es el **paracetamol,** un analgésico y antipirético de amplio uso. En su intervalo de dosis terapéuticas, el metabolismo del paracetamol consiste sobre todo en glucuronidación y sulfatación, y los metabolitos obtenidos en estos procesos se excretan fácilmente; también se excreta una pequeña parte de la dosis sin modificar. No obstante, como puede verse en la figura 5-4, el paracetamol también puede convertirse mediante oxidación en una especie reactiva que puede ser tóxica, la **N-acetil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI).** El glutatión puede conjugarse con la NAPQI, evitando la intoxicación, pero las sobredosis de paracetamol agotan las reservas de glutatión (igual que ocurre en otras afecciones), con lo que la NAPQI podría atacar proteínas celulares y mitocondriales y causar con ello la necrosis de los hepatocitos. Si se administra a su debido tiempo (en las 10 h siguientes a la sobredosis de paracetamol) el antídoto **N-acetilcisteína (NAC),** se reponen las reservas de glutatión, con lo que puede evitarse que se produzca una insuficiencia hepática y la muerte. Este ejemplo pone de manifiesto la importancia de las **dosis;** aunque el paracetamol lo usan millones de personas cada día sin sufrir efecto adverso alguno, este mismo fármaco, cuando se toma en exceso, causa alrededor del 50 % de los casos de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos.

La hepatotoxicidad imprevista constituye la causa más frecuente de retirada de fármacos en Estados Unidos. Muchos de los casos de hepatitis fulminante que aparecen tras la administración de tratamientos farmacológicos son idiosincrásicos (es decir, no se conoce el mecanismo a través del cual el paciente sufre una lesión hepática), lo cual dificulta identificar a los pacientes en riesgo. En algunos casos, el hecho de que no se puedan determinar los mecanismos por los que se producen estas lesiones hepáticas se debe a que no puede reproducirse la lesión en animales de laboratorio. Otro problema de mayor envergadura es que la hepatotoxicidad no puede preverse en función de

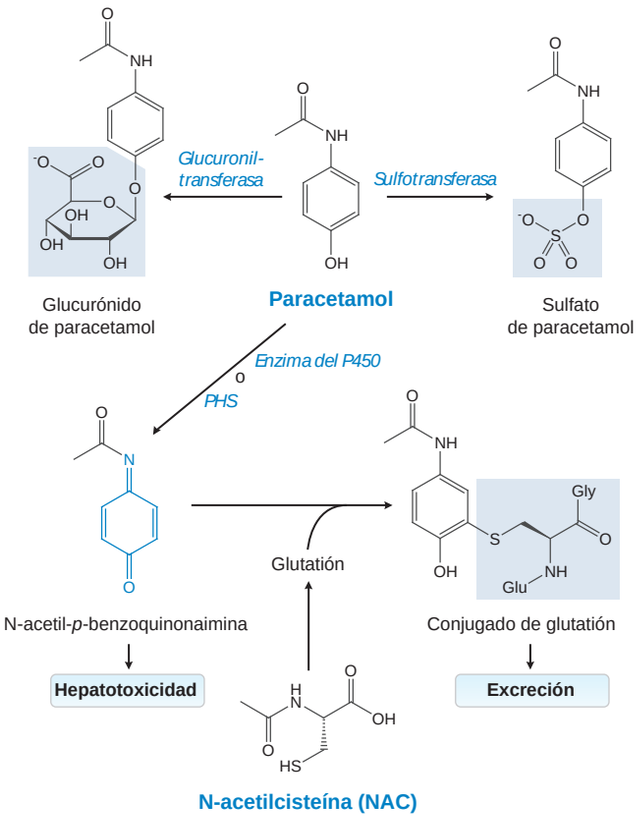


FIGURA 5-4. Mecanismo del envenenamiento por paracetamol y tratamiento. Las dosis terapéuticas de paracetamol no son tóxicas, pero a dosis supraterapéuticas se genera un metabolito que puede causar una hepatotoxicidad mortal. En condiciones normales, el metabolismo del paracetamol consiste principalmente en una glucuronidación (~55-60 %) y una sulfatación (~30-35 %); otro 5 % o menos se excreta sin cambios. El 5-10 % restante se convierte mediante oxidación en un producto intermedio reactivo, N-acetil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI). Esta oxidación la catalizan varias enzimas del citocromo P450 (CYP), principalmente la CYP2E1, así como también la CYP3A4 y la CYP1A2, y la prostaglandina H sintasa (PHS). A dosis terapéuticas, la NAPQI reacciona rápidamente con el glutatión y genera un metabolito sin propiedades tóxicas que se excreta con facilidad. No obstante, cuando tiene lugar una sobredosis, la generación de NAPQI excede la producción de glutatión, lo que facilita que la NAPQI libre ataque a las proteínas mitocondriales y celulares. Si no se vigila este proceso, puede producirse una necrosis de los hepatocitos y una insuficiencia hepática aguda. Administrando a tiempo N-acetilcisteína (NAC, un antídoto), se puede salvar la vida del individuo (en un período de aproximadamente las 10 h siguientes a la sobredosis de paracetamol), ya que la NAC reacciona directamente con la NAPQI y a la vez sirve de precursor del glutatión.

los estudios preclínicos, ya que los compuestos que presentan un grado alto de hepatotoxicidad en estudios con animales a dosis cercanas a las exposiciones terapéuticas previstas en humanos se descartan de los procesos de desarrollo. Un factor que hace aún más difícil prevenir la hepatotoxicidad es que en los ensayos clínicos de un fármaco suelen incluirse unos pocos miles de pacientes, si bien un riesgo de hepatotoxicidad en un intervalo de entre 1 por cada 10 000 y 1 por cada 100 000 supone suficiente motivo de preocupación como para retirar el fármaco. Dicho de otra forma: muchos ensayos clínicos son demasiado pequeños o se han diseñado con unos criterios de exclusión que no se han mantenido una vez comercializado el fármaco, motivo por el cual no se ha podido detectar en ellos un riesgo inaceptable de hepatotoxicidad. Por ejemplo, la **troglitazona,** un agente potenciador de la insulina, no se retiró del mercado hasta que se

advirtió que aproximadamente 1 de cada 10 000 pacientes que la tomaban morían de insuficiencia hepática aguda.

Los valores séricos de determinadas enzimas (la alanina aminotransferasa [ALT], la aspartato aminotransferasa [AST] y la fosfatasa alcalina [FA]) y de la bilirrubina suelen utilizarse para controlar si aparece hepatotoxicidad en los pacientes. El mejor predictor de las consecuencias de la hepatotoxicidad medicamentosa es la combinación de lesiones hepatocelulares (indicadas por un aumento en la actividad en suero de la ALT, la AST y la FA) y una disminución de la función hepática (indicada por un aumento de la bilirrubina). La elevación de la ALT en suero a más de tres veces el límite superior de lo normal, combinada con una elevación de la bilirrubina en suero de más de dos veces el límite superior de lo normal, tiene una tasa de mortalidad de al menos el 10 %. Este factor de predicción se conoce como «regla de Hy», denominación derivada del nombre del hepatólogo Hyman Zimmerman.

Toxicidad renal inducida por fármacos

El riñón es la principal vía de eliminación de muchos fármacos y de sus metabolitos. La nefrotoxicidad puede manifestarse en forma de alteraciones en la hemodinámica renal, daños y obstrucciones tubulares, nefropatía glomerular y nefritis intersticial. La insuficiencia renal progresiva, que se caracteriza porque aumenta progresivamente la cantidad de creatinina en suero, puede deberse a la pérdida de función de un número suficiente de nefronas. Entre los ejemplos de clases de fármacos que pueden causar insuficiencia renal pueden citarse determinados antibióticos, AINE, antineoplásicos, inmunomoduladores e IECA. Aquí describiremos los mecanismos de la nefrotoxicidad causada por el antibiótico aminoglucósido **gentamicina** y el antimicótico **amfotericina B.** Las lesiones renales son un efecto adverso común del tratamiento con ambos fármacos.

La **gentamicina** causa lesiones renales en parte porque inhibe las hidrolasas lisosómicas (esfingomielinasa, fosfolipasas) de los túbulos proximales del riñón, con lo que se acumulan estructuras lamelares electrodensas en los lisosomas, que contienen fosfolípidos sin degradar. Este proceso se denomina fosfolipidosis renal. La rotura de los lisosomas provoca la muerte de las células en un proceso de *necrosis tubular aguda.* Las lesiones tubulares renales que causan la gentamicina y otros antibióticos aminoglucósidos son reversibles si se interrumpe el tratamiento, siempre y cuando la lesión inicial no sea demasiado grave.

El polieno **amfotericina B** daña las membranas fúngicas debido a que interactúa con el ergosterol y forma poros en las membranas por las que se fuga el potasio, ocasionando la muerte celular. Parece ser que las lesiones renales que causa la amfotericina se dan por un mecanismo similar, al unirse inicialmente el fármaco a los esteroles de las membranas de las células epiteliales tubulares renales. Como el mecanismo responsable de la eficacia del fármaco coincide en parte con el que provoca los efectos tóxicos, el margen entre las exposiciones con las que el fármaco tiene actividad antifúngica y las exposiciones con las que se producen lesiones renales es pequeño, y por ello muchos de los pacientes que reciben amfotericina B presentan lesiones renales. Se han desarrollado formas de presentación liposómicas de la amfotericina B con vistas a disminuir su toxicidad y aumentar la semivida en plasma del fármaco. Por lo general, si la lesión inicial no era demasiado grave, con interrumpir el tratamiento se consigue recuperar el funcionamiento renal.

Para obtener una representación radiográfica de los vasos sanguíneos en órganos como el corazón y el cerebro se administran **medios de contraste** por vía intraarterial o intravenosa. Parece ser que estos medios causan lesiones renales tanto porque tienen efectos tóxicos directos en las células epiteliales tubulares renales como porque constriñen los vasos rectos, con lo que disminuye el torrente sanguíneo medular renal. La nefrotoxicidad de los medios de contraste está relacionada con las dosis, y los pacientes con disminuciones previas del flujo sanguíneo medular renal (debido, p. ej., a insuficiencia renal, pérdida del volumen intravascular, insuficiencia cardíaca, diabetes o el uso de diuréticos o de AINE) están expuestos a un riesgo mayor.

Neurotoxicidad inducida por fármacos

La neurotoxicidad inducida por fármacos suele deberse, la mayoría de las veces, al uso de antineoplásicos. En la mayor parte de los casos, la neurotoxicidad se manifiesta en los nervios periféricos, pero también puede hacerlo en el SNC. Se sabe que se dan neuropatías periféricas con alcaloides del género *Vinca* (p. ej., la **vincristina** o la **vinblastina**), taxanos (p. ej., el **paclitaxel**) y compuestos de platino (p. ej., el **cisplatino**). La neuropatía que causan los alcaloides de la vinca y los taxanos guarda relación directa con su mecanismo de acción principal, la interrupción de los microtúbulos (v. cap. 38). Existe la hipótesis de que, en los nervios periféricos, la lesión de los microtúbulos altera el tránsito axónico y da lugar a una neuropatía tanto sensitiva como motora. Los compuestos con platino pueden tener efectos tóxicos directos sobre los nervios periféricos.

Toxicidad en el músculo esquelético inducida por fármacos

Entre las clases de fármacos que lesionan el músculo esquelético están los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (las **estatinas**), los corticoesteroides (**dexametasona, betametasona, prednisolona** e **hidrocortisona**) y la z**idovudina** (**AZT** o **ZDV**). La miopatía que inducen las estatinas parece estar relacionada con la inhibición de la geranil-geranilación de varias proteínas musculares. Las lesiones musculares que inducen los corticoesteroides son complejas, y en ellas confluyen alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, una disminución en la síntesis de proteínas y varias alteraciones en el funcionamiento de las mitocondrias que reducen la capacidad oxidativa de éstas. Los pacientes tratados con corticoesteroides pueden presentar debilidad, atrofia, mialgia y reducciones microscópicas del tamaño de fibra muscular. Las lesiones musculares que causan los corticoesteroides son reversibles, pero la recuperación es lenta. Resulta complicado dilucidar la patogenia de la miopatía que induce la zidovudina, ya que el VIH (la zidovudina se administra para tratar la infección por este virus) puede inducir una miopatía también si no se administra ningún fármaco. No obstante, el funcionamiento muscular mejora si se interrumpe la zidovudina, y hay pruebas independientes de que ésta causa miopatía en roedores, lo cual sugiere que el fármaco causa miopatía por sí mismo, al menos en algunos pacientes. No se conoce con exactitud el mecanismo de la miopatía inducida por la zidovudina, pero se cree que intervienen la acumulación del fármaco en el músculo esquelético, la disgregación de las crestas mitocondriales y las reducciones en la fosforilación oxidativa.

Toxicidad cardiovascular inducida por fármacos

Se han identificado tres mecanismos importantes de toxicidad cardiovascular inducida por fármacos. El primero de ellos, que ya hemos comentado antes, es la interacción de muchos fármacos con los canales de potasio cardíacos, lo cual hace que se prolongue el QTc, se retarde la despolarización y se produzca una arritmia cardíaca. En segundo lugar, algunos fármacos tienen efectos tóxicos directos sobre los cardiomiocitos. La **doxorubicina,** una antraciclina antineoplásica, se une con avidez al hierro; en presencia de oxígeno, el hierro puede oscilar entre

los estados hierro (II) y hierro (III), con lo que se producen especies reactivas del oxígeno (ERO). Estas ERO favorecen la citotoxicidad y la muerte de los cardiomiocitos, que poseen sistemas enzimáticos antioxidantes poco activos. La cardiotoxicidad, que provoca insuficiencia cardíaca y arritmia, suele ser el efecto tóxico que limita la dosis en los pacientes a los que se administra este fármaco. En tercer lugar, como ya se ha señalado, algunos fármacos son tóxicos para las válvulas cardíacas. La **fenfluramina,** un análogo de la anfetamina, ejerce el efecto anorexígeno deseado aumentando la liberación de serotonina y reduciendo a la vez su recaptación. La fenfluramina y su metabolito norfenfluramina se unen también con gran afinidad a los receptores de las 5-HT_{2B}. Cuando el fármaco se une a dichos receptores en las válvulas cardíacas se activan las vías mitógenas, lo cual hace que proliferen los miofibroblastos valvulares y formen placas mixoides en las válvulas auriculoventriculares, y esto a su vez provoca una insuficiencia valvular y la muerte a algunos pacientes. La actividad serotoninérgica de la fenfluramina también puede aumentar la resistencia vascular y remodelar el sistema arterial pulmonar, con lo que aparece hipertensión pulmonar. Ante la posible gravedad de estos efectos tóxicos cardiovasculares, hay un consenso en el proceso de desarrollo de fármacos para no seleccionar aquellos compuestos que provoquen una prolongación notable del QTc o que tengan afinidad de unión por receptores de las 5-HT_{2B}.

Toxicidad pulmonar inducida por fármacos

Los efectos adversos en los pulmones van de empeoramientos agudos y reversibles de síntomas asmáticos hasta lesiones crónicas caracterizadas por remodelación de los tejidos pulmonares y/o fibrosis. Los antagonistas β pueden provocar una obstrucción de las vías respiratorias reversible, mientras que en algunos pacientes que reciben el agente quimioterápico **bleomicina** o el fármaco antiarrítmico **amiodarona** se observan lesiones crónicas. La respuesta a la agresión tras haber sufrido lesión celular está determinada en gran parte por la capacidad regenerativa del órgano diana. Cuando el pulmón sufre lesiones reiteradas, especialmente en las células de revestimiento de las vías respiratorias y los alvéolos, después se puede regenerar. Por otro lado, si se producen ciclos frecuentes de lesiones epiteliales puede acumularse demasiado colágeno y demasiadas proteínas de matriz extracelular en los tabiques y los espacios alveolares, lo cual da lugar a una **fibrosis.** La fibrosis pulmonar se manifiesta en forma de pérdida de capacidad funcional. La bleomicina y la amiodarona están contraindicadas en pacientes con afecciones del parénquima pulmonar, ya que ambas pueden causar fibrosis pulmonar.

Carcinogenia por farmacoterapia

Los fármacos (y otros agentes) que pueden causar cáncer se denominan **carcinógenos.** En términos más amplios, un **carcinógeno** es una agresión química, física o biológica que causa tipos específicos de daños al ADN (estos agentes se denominan **iniciadores**) o que facilita la proliferación de células que portan mutaciones precancerosas (estos agentes son **promotores**). Los **iniciadores** actúan dañando el ADN o interfiriendo en su replicación o en los mecanismos de reparación del ADN. La mayoría de iniciadores son especies reactivas que modifican la estructura del ADN de forma covalente, con lo que no puede haber una replicación precisa y, si el error no se repara o se repara mal, surgen una o varias mutaciones. Si éstas afectan a un gen que controla la regulación del ciclo celular, puede haber una transformación neoplásica. La carcinogenia es un proceso complejo, en el que intervienen muchos cambios genéticos y epigenéticos, que suele tener lugar a lo largo de años o décadas.

En la mayor parte de las áreas terapéuticas se evita utilizar compuestos que dañen directamente el ADN. Aun así, muchos de los agentes empleados para tratar las neoplasias están destinados a dañar el ADN o a interferir en su reparación. Un efecto adverso importante sobre la diana de varios agentes alquilantes citotóxicos que se emplean en la quimioterapia del cáncer (el **clorambucilo,** la **ciclofosfamida,** el **melfalán,** las **mostazas nitrogenadas** y las **nitrosureas**) es la lesión en células precursoras de las células sanguíneas normales. Estos agentes pueden causar mielodisplasia o leucemia mieloide aguda (LMA). Además, entre el 10 % y el 20 % de los casos de LMA en Estados Unidos tienen su origen en el tratamiento de otros cánceres con dichos fármacos antineoplásicos.

El **tamoxifeno,** un modulador de receptores estrogénicos no genotóxico, constituye un tratamiento eficaz en pacientes con cáncer de mama sensible a estrógenos. No obstante, este agente también aumenta el riesgo de sufrir otros tumores. Aun cuando el tamoxifeno es un antagonista de los receptores estrogénicos en la mama, actúa como *agonista parcial* en otros tejidos en los que se expresa el receptor de estrógenos, sobre todo en el útero. Por tanto, un efecto adverso del tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno puede ser la aparición de cáncer de endometrio. Los moduladores de receptores estrogénicos más recientes, como el **raloxifeno,** no estimulan los receptores de estrógenos uterinos, de modo que pueden servir para tratar o evitar el cáncer de mama con un riesgo menor de aparición de cáncer de endometrio (v. cap. 29).

En la información de la ficha técnica de los medicamentos se describe la evaluación preclínica de cada fármaco en la sección titulada «Carcinogenia, mutagenia, pérdida de fertilidad». En esta sección no es infrecuente encontrar descripciones de estudios con roedores que sugieren los posibles efectos cancerígenos de los fármacos. Como los mutágenos no suelen desarrollarse como fármacos (a excepción de los ya indicados), los tumores asociados a los tratamientos de por vida administrados a los roedores con dosis elevadas de esos fármacos se suelen atribuir a mecanismos no genotóxicos (epigenéticos). Para valorar si los resultados con roedores representan un riesgo para la población de pacientes a la que van dirigidos estos fármacos, es importante conocer el mecanismo por el que se producen estos tumores. Por ejemplo, el **omeprazol,** que es un inhibidor de la bomba de protones, genera tumores en células análogas a las enterocromafínicas gástricas en roedores. Estos tumores se dan por un aumento de gastrina sostenido y asociado a la dosis, aumento que se deriva del efecto deseado del compuesto (reducción en la secreción ácida). No obstante, las exposiciones necesarias para una elevación sostenida de la gastrina y la generación de tumores en roedores exceden con mucho las exposiciones necesarias para que los tratamientos tengan eficacia en los pacientes. Es más, los aumentos de la gastrina observados en pacientes son de poca magnitud y no son sostenidos. Por tanto, los resultados de carcinogenia en los estudios con roedores no se toman como señal del riesgo de la aparición de tumores en pacientes.

Teratogenia por farmacoterapia

Los fármacos administrados a pacientes embarazadas pueden tener efectos adversos sobre el feto. La **teratogenia** es la inducción de defectos estructurales en el feto, y un **teratógeno** es una sustancia que puede inducir estos defectos. La exposición del feto a cualquier fármaco está determinada por la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en la madre y por la capacidad del teratógeno activo de cruzar la placenta. En el cuadro 5-1 se tratan estas cuestiones más a fondo.

Aun cuando un fármaco tenga pocos efectos adversos sobre la madre, puede dañar de manera considerable al feto. Como el desarrollo del feto se ciñe a unos tiempos muy precisos, el efecto teratógeno de cualquier sustancia depende del momento del desarrollo en el que se produzca la exposición. En humanos, la **organogenia** suele darse entre la tercera y la octava semanas de gestación, y es durante este período cuando los teratógenos tienen el efecto más profundo. Antes de la tercera semana, la mayoría de los compuestos tóxicos provocan la muerte del embrión y un aborto espontáneo, mientras que después de la organogenia los compuestos teratógenos pueden afectar al crecimiento y a la maduración funcional de los órganos, pero no al plan de desarrollo básico. Por ejemplo, el **ácido retinoico** (la vitamina A) tiene una gran toxicidad teratógena sobre la diana. Éste activa los receptores retinoides nucleares (RAR) y los receptores X de retinoides (RXR) que regulan una serie de procesos clave de transcripción durante el desarrollo. Dada la gravedad de los defectos de nacimiento que pueden producirse, las mujeres que tomen agonistas de los RAR/RXR como la **isotretinoína** para el tratamiento del acné tienen que firmar formularios de consentimiento informado que la FDA establece como obligatorios para dar fe de que conocen el riesgo de defectos congénitos graves asociados al fármaco.

Otro ejemplo de efecto teratógeno sobre la diana es el de la exposición en el útero a IECA: si bien éstos no estaban contraindicados antes en el primer trimestre del embarazo, recientemente se ha observado que la exposición fetal durante este período aumenta de forma notable el riesgo de malformaciones cardiovasculares y del SNC. Los IECA pueden dar lugar a varias afecciones, entre ellas oligohidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, displasia renal, anuria e insuficiencia renal, lo cual refleja la importancia de la vía de la angiotensina en el desarrollo y el funcionamiento renal.

CUADRO 5-1. Aplicación a la toma de decisiones terapéuticas: los fármacos en el embarazo

Para recetar fármacos a mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas es necesario evaluar los riesgos y las ventajas tanto para la madre como para el feto. No obstante, hay muchos fármacos que no se han estudiado de manera sistemática en poblaciones de embarazadas, de modo que estas evaluaciones de riesgos y ventajas pueden estar poco claras. La FDA clasifica los fármacos en cinco «categorías para el embarazo» en función de los datos obtenidos de estudios en animales de laboratorio, observaciones de estudios epidemiológicos controlados (o la falta de éstos) y casos clínicos. Estas categorías aparecen en la ficha técnica de los fármacos, y también se explican a continuación. Obsérvese que las categorías no están divididas en una escala proporcional según el riesgo; aunque los fármacos de categoría A suelen ser los más seguros para su uso durante el embarazo y los fármacos de categoría X están contraindicados (como ya sugiere el nombre de la categoría), los fármacos de la categoría B (de los que, por definición, los datos en humanos son escasos o insuficientes) no son necesariamente «casi tan seguros» como los de la categoría A.

Categoría A

No ha quedado demostrado en estudios apropiados y bien controlados que exista un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay indicios de riesgo en los dos últimos trimestres).

Categoría B

No ha quedado demostrado en estudios de reproducción en animales que exista un riesgo para el feto, y no existen estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Categoría C

En estudios de reproducción en animales se ha observado un efecto adverso en el feto, y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero las posibles ventajas justificarían el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los posibles riesgos.

Categoría D

Existen indicios de riesgo para los fetos humanos según los datos sobre reacciones adversas obtenidos en estudios o en la fase de poscomercialización o de investigación con humanos, pero las posibles ventajas justificarían el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los posibles riesgos.

Categoría X

Se han demostrado anomalías fetales en estudios con animales o con humanos y/o hay evidencias de la existencia de riesgo para los fetos humanos a tenor de los datos sobre reacciones adversas obtenidos durante la investigación o poscomercialización de un fármaco, y los riesgos que conlleva el uso del fármaco en mujeres embarazadas son claramente mayores que las posibles ventajas.

Entre los fármacos de la categoría X no sólo hay teratógenos, sino también fármacos que no tienen una indicación adecuada en pacientes embarazadas. Por ejemplo, en esta categoría están las estatinas, ya que el aumento fisiológico normal del colesterol en suero que tiene lugar durante el embarazo no debe suprimirse.

A pesar de que estas categorías se llevan utilizando desde hace tiempo, todavía siguen dando pie a confusiones, incluso para la propia FDA en alguna que otra ocasión. Por ejemplo, el antibiótico **tigeciclina** está clasificado en la categoría D, pero la ausencia de datos controlados en humanos indica que tendría que estar en la categoría C. En términos más generales, como ocurre con cualquier clasificación, la clasificación de fármacos de la FDA según los riesgos para el embarazo no es perfecta y posiblemente no capte los matices de ciertas condiciones propias del fármaco y la paciente. De ahí que el médico tenga que confiar en su propio criterio y a la vez tener presentes estas cuestiones:

- ¿Cuáles son los riegos tanto para el feto como para la madre de *no* tratar la enfermedad por la que se está considerando utilizar este fármaco?
- ¿Se sabe si el fármaco pasa a través de la placenta? Según su masa molecular, su carga, su hidrofobia o su capacidad de transporte mediado por un transportador, ¿es probable que atraviese la placenta?
- ¿Existen factores farmacológicos por los que el fármaco pudiera afectar al feto (p. ej., por los efectos en la organogenia, el desarrollo de los órganos, el funcionamiento de los órganos o complicaciones en el parto) en caso de que el feto quede expuesto a él?

Cuando convenga, se tendrán que seguir utilizando aquellos fármacos de los que se haya demostrado su eficacia a la hora de tratar la enfermedad de un paciente. Para reducir al mínimo los riesgos para el feto, se tendrá que recetar la dosis terapéutica más baja, teniendo presente los cambios metabólicos y fisiológicos que se dan durante el embarazo.

PRINCIPIOS PARA TRATAR A PACIENTES CON TOXICIDAD MEDICAMENTOSA

La toxicidad medicamentosa se puede tratar: *1)* reduciendo o interrumpiendo la exposición al fármaco; *2)* administrando tratamientos específicos basados en antagonizar el mecanismo de acción del fármaco o alterar su metabolismo, y *3)* administrar medidas de soporte.

La reducción de la exposición a un fármaco en un paciente que sufre efectos adversos puede parecer una opción intuitiva pero no siempre es la más adecuada. La aparición de un efecto adverso durante el tratamiento no indica necesariamente que el efecto se deba al fármaco, a pesar de la relación temporal entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto adverso. Aun cuando lo más probable sea que el efecto adverso se deba al fármaco, se deben sopesar los riesgos de interrumpir su administración con las ventajas de seguir administrándolo. Está claro que la interrupción del tratamiento es la opción adecuada en los casos en que ya se hubiera establecido la relación entre los efectos adversos y el fármaco, y estos efectos sean potencialmente mortales, como la anafilaxia que induce un antibiótico β-lactámico. Es obvio que el tratamiento con esta clase de antibióticos en estos pacientes estará contraindicado en el futuro. Si los efectos adversos son irreversibles o tienen probabilidades de agravarse si se sigue con el tratamiento, también es correcto poner fin a éste. No obstante, muchos efectos adversos se consideran tolerables y reversibles. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, puede ser que el beneficio global para el paciente sea superior con el tratamiento farmacológico que sin él. Un ejemplo de estas circunstancias es la leucocitopenia que suele darse en pacientes que reciben quimioterapia con fármacos citotóxicos. Por tanto, la decisión de retirar o reducir el tratamiento puede ser compleja, y para tomarla es necesario evaluar muchos factores que afectan al estado de salud inmediato y a largo plazo del paciente.

Los tratamientos pensados para contrarrestar los efectos adversos de un fármaco determinado suelen basarse en antagonizar la actividad farmacológica (sobre la diana) del fármaco o en interferir en los efectos relacionados con el metabolismo del fármaco. Es eficaz antagonizar la actividad farmacológica del fármaco en las sobredosis de derivados del opio, benzodiazepinas e inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). También es eficaz interferir en los efectos tóxicos de los metabolitos de un fármaco, como en el caso del tratamiento de los efectos tóxicos del paracetamol. A continuación expondremos brevemente estos ejemplos.

Desde un punto de vista conceptual, la forma más fácil de tratar una sobredosis de fármaco consiste en administrar un antagonista que bloquee la acción de un fármaco que, de forma directa o indirecta, dé pie a la activación suprafisiológica de un receptor. Por ejemplo, una sobredosis de opioides puede tratarse con **naloxona,** un antagonista farmacológico del receptor opioide. Como la naloxona se une de forma competitiva a los receptores opioides, impide o revierte los efectos tóxicos de los derivados naturales o sintéticos del opio, entre ellos la depresión respiratoria, la sedación y la hipotensión. La naloxona actúa de forma rápida y es muy potente; es más, si no se observa una mejora clínica en los 10 min siguientes a la administración de un máximo de 10 mg de naloxona, hay que replantearse el diagnóstico o pensar que se están produciendo varios efectos tóxicos combinados. La naloxona tiene una semivida relativamente corta, por lo que debe administrarse en intervalos de entre 1 h y 4 h para que pueda actuar debidamente como antagonista mientras se está eliminando la sustancia opioide.

El **flumazenil,** un antagonista farmacológico del receptor de $GABA_A$ (benzodiazepinas), sirve para tratar las sobredosis por benzodiazepinas. El flumazenil inhibe de modo competitivo los receptores de benzodiazepinas en el SNC, de forma que revierte total o parcialmente los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Al igual que la naloxona, su efecto aparece rápido y es muy potente; los efectos de este fármaco tienen que poderse apreciar en los 5 min siguientes a la administración de una dosis de no más de 3 mg. El flumazenil también tiene una semivida corta (de cerca de 1 h) y debe administrarse con frecuencia para que pueda actuar debidamente como antagonista mientras se está eliminando la benzodiazepina.

También puede recurrirse al antagonismo farmacológico cuando el agente tóxico no es un agonista directo sino que aumenta de forma indirecta la concentración del ligando natural de un receptor. Los inhibidores de la AChE hacen que se alcance una concentración suprafisiológica de acetilcolina en la hendidura sináptica y provocan un síndrome tóxico característico por exceso de los efectos colinérgicos (bradicardia, miosis, hipersalivación, sudor, diarrea, vómitos, broncoconstricción, debilidad, parálisis respiratoria y convulsiones). Si bien en ocasiones se puede restablecer la actividad de la AChE, el tratamiento de la inhibición de la AChE depende en general de la administración de un agente anticolinérgico como la **atropina.** La atropina es un antagonista del receptor muscarínico de la acetilcolina, por lo que restablece el equilibrio colinérgico e impide que se produzca una broncoconstricción, que es la causa de muerte más común en pacientes expuestos a inhibidores de la AChE.

Como ya se ha expuesto, una consecuencia de la sobredosis de paracetamol es que su metabolito N-actil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI) agota las reservas de glutatión intracelular. Estas reservas pueden reponerse administrando **N-acetilcisteína (NAC),** un precursor metabólico del glutatión (v. fig. 5-4). Además de un tratamiento de soporte (lavado gástrico, con o sin carbón activado), se administra NAC por vía oral o intravenosa en un período de como máximo 8 h a 10 h a partir de la ingestión de una dosis de paracetamol potencialmente hepatotóxica, a fin de impedir que se produzcan lesiones hepáticas o para minimizarlas.

Por último, en los casos de toxicidad medicamentosa se puede aplicar un tratamiento de soporte. Un ejemplo sería la administración de líquidos intravenosos a pacientes con lesión renal para mantener un flujo sanguíneo renal adecuado. En casos de daño renal grave, es posible que se necesite diálisis hasta que se restablezca el funcionamiento renal. Otro ejemplo sería el tratamiento de la mielodepresión debida a la administración de citotóxicos en la quimioterapia del cáncer: se puede utilizar **filgrastim,** un factor recombinante humanizado estimulante de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF), para aumentar la producción de leucocitos y como tratamiento de soporte hasta que se reanude la producción endógena de leucocitos en la médula ósea una vez finalizado el tratamiento con citotóxicos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo hemos visto la toxicidad de los fármacos en función de los mecanismos que la causan, y hemos incluido varios ejemplos que ilustran estos principios en los sistemas de órganos más importantes. Los procesos de desarrollo de fármacos siguen teniendo como objetivo descubrir compuestos que sean a la vez eficaces y muy selectivos, y que por tanto tengan menos posibilidades de causar efectos graves, o cuando menos indeseables, ajenos a la diana. Los futuros desafíos se basan sobre todo en conocer los fundamentos de la variabilidad en las respuestas

TABLA 5-2. Recursos en línea con información sobre la toxicidad de los fármacos

TIPO DE INFORMACIÓN	FUENTE	SITIO WEB
Ficha técnica de los productos	Vademécum Fabricante del medicamento	http://csi.micromedex.com/Login.asp Los distintos sitios de los fabricantes
Entidades normativas	Food and Drug Administration European Medicines Agency (EMA)	http://www.fda.gov/ http://www.emea.europa.eu/
Bases de datos oficiales	Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos Programa Nacional de Toxicología de Estados Unidos Tox Net	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ http://ntp.niehs.nih.gov/ http://toxnet.nlm.nih.gov/
Bases de datos comerciales	Pharmapendium Medscape DiscoveryGate	https://www.pharmapendium.com/ http://www.medscape.com/ https://www.discoverygate.com

terapéuticas y tóxicas a los fármacos. Con vistas a predecir qué poblaciones de pacientes serán más sensibles a una reacción farmacológica adversa, una de las líneas que se están estudiando consiste en encontrar correlaciones entre los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) y las posibles reacciones adversas de un paciente, comparando los SNP de pacientes que sufren reacciones adversas con los de aquellos que no la sufren. La identificación de pacientes con variantes genéticas de la diana molecular (y de dianas íntimamente relacionadas) de un fármaco debería aportar información útil sobre qué pacientes podrían presentar más probabilidades de sufrir efectos adversos.

Para los médicos sigue suponiendo un problema predecir la eficacia y la seguridad de los fármacos en los pacientes que tratan. Para poder decidir si se emplea un tratamiento farmacológico, hay que conocer los posibles riesgos y ventajas de ese tratamiento. Es más, los médicos tienen la responsabilidad de comunicar estos riesgos y ventajas a los pacientes para que se puedan tomar en consideración toda la gama de opciones terapéuticas. A este respecto, los médicos tienen que saber dónde encontrar esta información: podrían servirse de fuentes como las publicaciones científicas, la ficha técnica del producto, notificaciones directas a los médicos que recetan un fármaco y las revisiones de los datos preclínicos y clínicos por parte de la FDA durante el proceso de revisión de una autorización para la comercialización de un nuevo medicamento (NDA, *New Drug Aplication;* v. cap. 50).

La información más importante sobre la toxicidad, tanto preclínica como clínica, de un fármaco va incluida en su ficha técnica. A medida que se atribuyen efectos adversos graves a los fármacos durante la fase de farmacovigilancia (poscomercialización) se va revisando la ficha técnica del producto, por lo que los médicos tienen la responsabilidad de consultar la versión más reciente. También se pueden lanzar alertas sobre las consecuencias graves de un fármaco en forma de notificaciones directas a los médicos que recetan el fármaco, y se puede consultar el sitio web de la FDA para conocer las medidas normativas vigentes en relación con la seguridad de un fármaco. En la web de la European Medicines Agency (EMA; anteriormente EMEA) se publica información relativa a medidas normativas relativas a medicamentos comercializados en Europa. La tabla 5-2 presenta algunas de las fuentes en línea en las que puede consultarse información exhaustiva sobre la toxicidad de los fármacos. Los documentos elaborados por el farmacólogo (preclínico) y el revisor médico (clínico) de la FDA durante la revisión de la NDA constituyen una buena fuente de información detallada sobre la toxicidad preclínica y los efectos adversos clínicos de un fármaco.

Agradecimientos

Agradecemos a Vivian González Lefebre y Robert H. Rubin sus valiosas aportaciones a la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:753–768. *(Perspectiva general de las propiedades específicas de los enantiómeros de fármacos y las estrategias de cambio de preparados de fármacos aquirales a quirales.)*

Bugelski PJ. Genetic aspects of immune-mediated adverse drug effects. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:59–69. *(Perspectiva general de los efectos adversos mediados por el sistema inmunitario, incluida información detallada sobre los mecanismos.)*

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–2451. *(Informe sobre los efectos teratógenos de los inhibidores de la ECA.)*

Elangbam CS. Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns. *Vet Pathol* 2009;46:10–24. *(Contiene ejemplos de desarrollo de fármacos en función de los datos conocidos de mecanismos de toxicidad.)*

Fujimoto K, Kumagai K, Ito K, Arakawa S, Ando Y, Oda S, Yamamoto T, Manabe A. Sensitivity of liver injury in heterozygous Sod2 knockout mice treated with troglitazone or acetaminophen. *Toxicol Pathol* 2009;37:193–200. *(Expone el uso de animales modificados genéticamente para estudiar los mecanismos de toxicidad.)*

Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions. *Lancet* 2000;356:1587–1591. *(Hace un repaso de los mecanismos de las reacciones idiosincrásicas, centrándose en los metabolitos tóxicos.)*

Koop R. Combinatorial biomarkers: from early toxicology assays to patient population profiling. *Drug Discov Today* 2005;10:781–788. *(El uso de los biomarcadores para pruebas preclínicas y en las primeras fases de estudios clínicos.)*

Liebler DC, Guengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:410–420. *(Presenta las bases del enfoque de estudio de la toxicidad medicamentosa en función de los mecanismos.)*

Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731–739. *(Perspectiva general de los enfoques farmacogenómicos para conocer y predecir la hepatotoxicidad medicamentosa.)*

Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies: an overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 2005;57:23–34. *(Perspectiva general de los mecanismos por los que se producen efectos tóxicos en el músculo esquelético.)*

6

Farmacogenómica

Liewei Wang y Richard M. Weinshilboum

INTRODUCCIÓN Y CASO 71-72
ASPECTOS FISIOLÓGICOS 71
Variación genómica y farmacogenómica 71
ASPECTOS FARMACOLÓGICOS 72
Variaciones en las enzimas del metabolismo de los fármacos: farmacocinética 72
Variaciones en dianas de fármacos: farmacodinámica 76
Farmacogenética-farmacogenómica en función de las vías 76
Reacciones idiosincrásicas a fármacos 77
Farmacogenética-farmacogenómica modernas 78
Farmacogenómica y ciencia reguladora 78
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 79
Lecturas recomendadas 79

INTRODUCCIÓN

Aunque con los fármacos modernos se pueden tratar o mantener bajo control enfermedades que abarcan desde la hipertensión hasta la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos farmacológicos. Estas variaciones pueden ir desde reacciones adversas que podrían resultar mortales hasta la ausencia de eficacia terapéutica, lo cual también es grave. Hay muchos factores que pueden influir en el fenotipo de la respuesta a fármacos, entre ellos la edad, el sexo y las enfermedades subyacentes, pero la variabilidad genética tiene también un papel importante. Las diferencias interindividuales en los genes que codifican las dianas de fármacos, los transportadores de fármacos o las enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos pueden influir enormemente en que el tratamiento funcione o fracase.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia en la variabilidad de la respuesta a los fármacos. La convergencia de avances científicos recientes en la genómica y de avances igual de asombrosos en la farmacología molecular ha dado como resultado que la farmacogenética haya evolucionado hacia la farmacogenómica. Las posibilidades de la farmacogenética-farmacogenómica estriban en que el conocimiento de la secuencia de ADN de un paciente podrá utilizarse para potenciar el tratamiento farmacológico, aumentar al máximo el efecto de un fármaco y reducir la incidencia de reacciones adversas a fármacos. Por tanto, la farmacogenética y la farmacogenómica representan un aspecto importante de la aspiración de «personalizar» o «individualizar» la medicina: en este caso, los tratamientos farmacológicos. En este capítulo se describen los principios de la farmacogenética y la farmacogenómica, así como también los avances recientes en esta disciplina. Citaremos varios ejemplos clave en los que el conocimiento de la farmacogenética y la farmacogenómica pueden ayudar a individualizar los tratamientos farmacológicos.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Variación genómica y farmacogenómica

El genoma humano contiene aproximadamente tres mil millones de nucleótidos. Según las estimaciones actuales, el genoma contiene unos 25 000 genes que, gracias a empalmes alternativos y modificaciones postraduccionales, pueden codificar 100 000 o más proteínas. Dos personas cualesquiera pueden diferir de media en aproximadamente un nucleótido por cada 1 000 de su genoma, lo que supone en total una diferencia media interindividual de 3 millones de pares de bases en todo el genoma. La mayoría de estas diferencias se denominan **polimorfismos de nucleótido simple** (**SNP,** *single nucleotide polymorphisms;* se pronuncia «esnip») y consisten en que un nucleótido se intercambia por otro en una posición determinada. Estos SNP, así como también otras diferencias en la secuencia de ADN, pueden darse en cualquier lugar del genoma, tanto en las regiones de codificación como en las que no lo son. Si un SNP cambia el aminoácido codificado, se denomina SNP de codificación (SNPc) no sinónimo. Las demás diferencias en la secuencia de ADN pueden ser inserciones, eliminaciones, duplicaciones y reordenamientos, en unas ocasiones de unos pocos nucleótidos o de uno solo, y en otras de genes enteros o de segmentos de ADN que pueden contener muchos genes. Las diferencias en la secuencia del ADN, de las que por ahora se sabe que tienen efectos importantes sobre la funcionalidad de ésta, suelen estar dentro de los genes, ya sea en sus secuencias de codificación o en los promotores, los amplificadores, los sitios de empalme o en otras secuencias que controlan la transcripción génica o la estabilidad del ARNm. Consideradas en conjunto, estas diferencias constituyen la individualidad genética de cada persona. Parte de esta individualidad afecta al modo en que cada persona responderá a los tratamientos farmacológicos.

Golan3e_CH06_cast.indd 71 18/03/12 19:50

CASO

Robert H., un hombre de 66 años, está quitando nieve con una pala una mañana de invierno en Minnesota cuando resbala y cae sobre el hielo. Enseguida empieza a sentir dolor en la cadera izquierda y no se puede tener en pie. Lo trasladan al hospital, donde en una radiografía se observa que tiene fractura de cadera. Le operan al día siguiente y lo envían a una clínica de rehabilitación 3 días después. Sin que hubieran transcurrido aún 24 h del ingreso en esa clínica, el señor H. empieza a sufrir de repente dolor pleural en el tórax. Lo llevan al servicio de urgencias, donde en una TC con contraste intravenoso se detecta una embolia pulmonar. Recibe heparina y un tratamiento anticoagulante con warfarina a una dosis inicial de 5 mg/día; el paciente presenta un índice internacional normalizado (INR) de 2,0-3,0. Le dan el alta de la clínica de rehabilitación y le remiten a su médico de cabecera. Cuando se le mide después el INR, se observa que su valor es de 6,2, lo que conlleva un riesgo mayor de hemorragia. No está tomando ningún otro medicamento que pueda interferir con las concentraciones en plasma de la warfarina. El médico indica al señor H. que deje de tomar warfarina durante 2 días. Después de varios intentos de ajustar la dosis de este fármaco, el señor H. termina por alcanzar un INR estable de 2,5 cuando toma 1 mg de warfarina al día.

Preguntas

1. ¿A qué mecanismos moleculares puede deberse la aparente sensibilidad del señor H. a la warfarina?
2. ¿Qué otra información de laboratorio podría ser útil a la hora de administrarle un tratamiento anticoagulante a este paciente?
3. ¿Habría ayudado esta información en la selección de la dosis inicial de warfarina del señor H.?

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

La noción de que la herencia pueda ser un determinante importante de las variaciones individuales en la respuesta a los fármacos surgió hace medio siglo, y en principio se debió a que en el ámbito clínico se observaban diferencias llamativas entre pacientes en cuanto a su respuesta a dosis «normales» de un fármaco. Estas observaciones, así como también una serie de estudios con familias y con gemelos en los que se observaron variaciones ligadas a la herencia en las concentraciones de fármaco en plasma y otros parámetros farmacocinéticos, hicieron que emergiera la farmacogenética. Muchos de aquellos ejemplos originales de variación farmacogenética, así como muchos de los que aún hoy resultan más llamativos afectan a la *farmacocinética:* factores que influyen en la concentración de fármaco que alcanza las dianas. No obstante, cada vez es más frecuente que se den a conocer ejemplos de variaciones farmacogenéticas en las dianas de los fármacos, en cuyo caso hablaremos de *factores farmacodinámicos.*

Variaciones en las enzimas del metabolismo de los fármacos: farmacocinética

La variabilidad heredada de las enzimas que catalizan el metabolismo de los fármacos constituye el factor más común de entre los implicados en las variaciones farmacogenéticas en la respuesta a los medicamentos. Las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos se describen en el capítulo 4. Hay dos grandes categorías de enzimas de metabolismo de fármacos: las que catalizan reacciones de fase I (reacciones de funcionalización entre las que normalmente se cuentan reacciones de oxidación y reducción) y las que catalizan reacciones de fase II (por lo general reacciones de conjugación en las que se añaden grupos, como, por ejemplo, el ácido glucurónico, que favorece la solubilidad de los fármacos y, *por ende,* su excreción). Las reacciones de fase I y de fase II no ocurren necesariamente en ese orden, y los productos metabólicos intermedios que se obtienen de estas reacciones pueden presentar actividad farmacológica. De hecho, algunos medicamentos se administran como profármacos inactivos, y deben pasar por reacciones metabólicas de fase I, II o de ambos tipos antes de que puedan producir su efecto farmacológico.

Los polimorfismos genéticos son comunes en enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos, y se han encontrado polimorfismos clínicamente significativos en casi todas las enzimas importantes que intervienen en reacciones de fase I y II (tabla 6-1). Dos ejemplos «clásicos» serían las variaciones heredadas en la hidrólisis enzimática del **suxametonio,** un relajante muscular de acción corta, por parte de la enzima butirilcolinesterasa (BChE; también denominada colinesterasa sérica) y la acetilación enzimática de fármacos como, por ejemplo, el antituberculoso **isoniazida** (v. cap. 34). Los pacientes con variaciones en la BChE metabolizan el suxametonio a una velocidad inferior a la normal, lo cual les provoca una parálisis prolongada tras exponerse al fármaco. Una enzima de fase II que presenta polimorfismo genético, la N-acetiltransferasa 2 (NAT2), cataliza la acetilación de la isoniazida. Los pacientes tratados con este fármaco pueden clasificarse como «acetiladores lentos», que metabolizan la isoniazida lentamente y, por tanto, presentan concentraciones de fármaco en sangre elevadas, o «acetiladores rápidos», que metabolizan la isoniazida rápidamente y, por tanto, presentan concentraciones de fármaco en sangre bajos. En estudios de familias se ha observado que la velocidad de biotransformación de la isoniazida se hereda.

El fenotipo de acetilador lento se asocia a toxicidad farmacológica debido al exceso de acumulación de fármaco; a modo de ejemplo se puede citar el lupus inducido por la hidralazina y por la procainamida y los efectos neurotóxicos inducidos por la isoniazida. Si bien hoy día apenas se usa el antihipertensor **hidralazina** para tratar la hipertensión, en fechas recientes este fármaco ha resurgido como uno de los dos componentes activos del BiDil, un tratamiento farmacológico combinado que está aprobado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Resulta interesante que la Food and Drug Administration (FDA) haya aprobado el BiDil para su uso sólo en pacientes de ascendencia africana, supuestamente por una diferencia genética en la respuesta a este fármaco dependiente de la etnia.

TABLA 6-1. Ejemplos de polimorfismos genéticos y metabolismo de fármacos

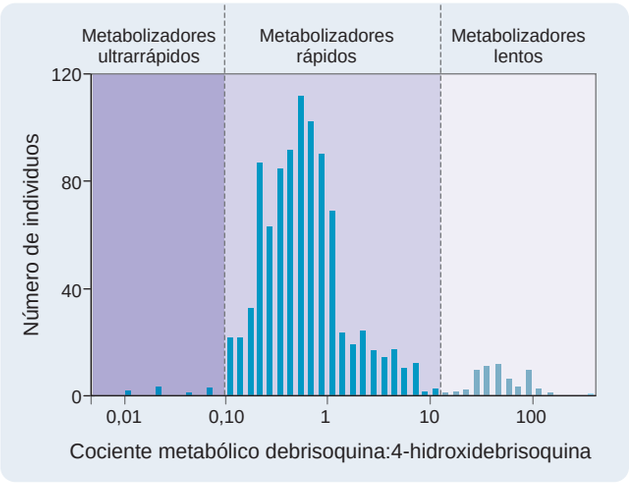
ENZIMA	FÁRMACO, CLASE O COMPUESTO A LOS QUE AFECTA
Enzima de fase I (oxidación/reducción)	
CYP1A2	Paracetamol, cafeína, propranolol
CYP1B1	Estrógenos
CYP2A6	Halotano, nicotina
CYP2B6	Ciclofosfamida
CYP2C8	Paclitaxel, ácido retinoico
CYP2C9	Antiinflamatorios no esteroideos, fenitoína, warfarina
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína, propranolol
CYP2D6	Antidepresivos, antagonistas adrenérgicos β, codeína, debrisoquina, dextrometorfano
CYP2E1	Paracetamol, etanol
CYP3A5	Inhibidores de los canales de calcio, ciclosporina, dapsona, etopósido, lidocaína, lovastatina, macrólidos, midazolam, quinidina, esteroides, tacrolimús, tamoxifeno
Enzima de fase II (conjugación)	
N-acetiltransferasa 1	Sulfametoxazol
N-acetiltransferasa 2	Dapsona, hidralazina, isoniazida, procainamida, sulfamidas
Sulfotransferasas (SULT)	Paracetamol, dopamina, epinefrina, estrógenos
Catecol-O-metiltransferasa	Catecolaminas, levodopa, metildopa
Histamina N-metiltransferasa	Histamina
Tiopurina S-metiltransferasa	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina
UDP-glucuronosiltransferasas	Andrógenos, ibuprofeno, irinotecán, morfina, naproxeno

Los primeros ejemplos de farmacogenética, como son los que representan la BChE y la NAT2, sirvieron de estímulo para buscar nuevos ejemplos. La mayoría de los ejemplos de segunda generación siguieron teniendo relación con la farmacocinética y se identificaron a partir de observaciones clínicas, a menudo por respuestas adversas a fármacos. La mayoría de las veces se estudiaron de dos formas: una consistió en administrar un «fármaco de prueba» a un grupo de individuos y medir las concentraciones de fármaco, de metabolito o de ambos en el plasma o la orina, mientras que la otra consistió en analizar directamente una enzima metabolizadora de algún fármaco en un tejido de fácil acceso, como los eritrocitos (p. ej., una serie de metiltransferasas). Dos ejemplos prototípicos que se han convertido en «iconos» farmacogenéticos son los polimorfismos del **citocromo P450 2D6 (CYP2D6)** y la **tiopurina S-metiltransferasa (TPMT).** Habida cuenta de la repercusión en el ámbito clínico de estos polimorfismos, la FDA citó el CYP2D6 y la TPMT como ejemplos de biomarcadores farmacogenómicos válidos en su «Guidance on Pharmacogenomic Data» del año 2003.

El CYP2D6 pertenece a la familia del citocromo P450 (CYP) de enzimas microsómicas de metabolismo de fármacos de fase I y contribuye al metabolismo de un gran número de fármacos, entre ellos antidepresivos, antiarrítmicos y analgésicos. El polimorfismo del CYP2D6 fue descrito inicialmente en dos laboratorios diferentes que estaban estudiando dos fármacos de prueba distintos: el antihipertensor **debrisoquina** y el oxitócico **esparteína.** En la figura 6-1 A puede verse la distribución de frecuencias del cociente metabólico urinario de la debrisoquina, entre el fármaco originario y su metabolito oxidado, correspondiente a una población del norte de Europa. En el extremo derecho de la figura se observa un grupo de «metabolizadores lentos» de debrisoquina, individuos homocigotos para (genes) alelos recesivos que codifican enzimas con actividad reducida o la eliminación del gen *CYP2D6;* en la parte central está el grupo mayoritario de «metabolizadores rápidos», que son individuos heterocigotos u homocigotos para el alelo «natural»; por último, en el extremo izquierdo hay un subconjunto pequeño de «metabolizadores ultrarrápidos», de los que algunos tienen varias copias del gen *CYP2D6.*

Varios mecanismos genéticos moleculares son responsables de las variaciones en la actividad de la enzima CYP2D6, entre ellos SNPc no sinónimos, eliminación génica y duplicación génica; algunos metabolizadores ultrarrápidos pueden tener hasta 13 copias del gen. Se ha estimado que entre el 5% y el 10% de los individuos caucásicos son metabolizadores lentos con la CYP2D6. Por el contrario, en individuos del este de Asia, el fe-

A Farmacogenética de la CYP2D6



B Matriz para CYP450 AmpliChip



FIGURA 6-1. Farmacogenética de la CYP2D6. A) Distribución de frecuencias del cociente metabólico entre la debrisoquina y su metabolito 4-hidroxi obtenido a partir de la reacción catalizada por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). En el gráfico están representados los cocientes metabólicos en orina de 1 011 individuos suecos. La mayoría de estos individuos metabolizan la debrisoquina rápidamente, otros la metabolizan de forma ultrarrápida y otros lo hacen lentamente. **B)** La matriz para el CYP450 AmpliChip sirve para determinar las variantes genotípicas de los genes del citocromo P450 que influyen en el metabolismo de fármacos.

notipo de metabolizador lento está presente con una frecuencia de entre tan sólo un 1 % a un 2 %. El fenotipo de metabolizador ultrarrápido, que es poco común en la mayoría de las poblaciones caucásicas, presenta una frecuencia de aparición del 3 % en españoles y hasta el 13 % en etíopes. Estas diferencias étnicas pueden tener consecuencias médicas importantes, ya que la CYP2D6 metaboliza muchos de los fármacos que se recetan habitualmente, como el antagonista adrenérgico β **metoprolol,** el neuroléptico **haloperidol,** los derivados del opio **codeína** y **dextrometorfano** y los antidepresivos **fluoxetina, imipramina** y **desipramina,** entre otros muchos (v. tabla 6-1). En consecuencia, los metabolizadores lentos con la CYP2D6 pueden experimentar un efecto adverso cuando se les trata con dosis normales de los fármacos que son inactivados por la CYP2D6, como el metoprolol, mientras que la codeína es relativamente ineficaz en metabolizadores lentos, debido a que necesita ser metabolizada por la CYP2D6 para transformarse en morfina, también derivada del opio, pero más potente. A la inversa, los metabolizadores rápidos pueden necesitar dosis inusualmente elevadas de los fármacos que inactivan la CYP2D6, pero esos mismos individuos pueden presentar una sobredosis de codeína, que les causaría insuficiencia respiratoria o incluso parada respiratoria en respuesta a dosis «normales». Un caso trágico a este respecto fue el de un lactante cuya madre era una metabolizadora ultrarrápida con la CYP2D6 y que murió cuando a la madre se le recetó una dosis normal de codeína: el bebé sufrió una sobredosis de la morfina presente en la leche materna.

Los polimorfismos genéticos del *CYP2D6* también son importantes en lo que respecta a la eficacia del **tamoxifeno,** un fármaco contra el cáncer de mama. El tamoxifeno se emplea para bloquear el receptor estrogénico (RE) en un 60 % de las pacientes con cáncer de mama positivo para el RE. No obstante, el tamoxifeno es un profármaco que tiene que activarse mediante una reacción metabólica en la que se genera 4-hidroxitamoxifeno y 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) (fig. 6-2 A). Estos metabolitos son aproximadamente 100 veces más potentes como antagonistas del RE que el fármaco original. Esto tiene como consecuencia que las pacientes que son metabolizadoras lentas con la CYP2D6 (fig. 6-1) sean relativamente incapaces de formar los metabolitos 4-hidroxi del tamoxifeno. Las metabolizadoras lentas obtienen peores resultados en lo que respecta a la recurrencia del cáncer de mama que las metabolizadoras rápidas (MR) con la CYP2D6 (fig. 6-2 B). Es más, si a las pacientes que son MR se les coadministran otros fármacos, como pueden ser antidepresivos, que constituyen buenos sustratos para la CYP2D6, no obtienen tan buenos resultados con el tamoxifeno como las MR con la CYP2D6 a las que no se les coadministran fármacos que compiten con el tamoxifeno por las reacciones metabólicas que cataliza la CYP2D6.

Antiguamente, el genotipo de un individuo en cuanto al *CYP2D6* y otros muchos genes que codifican enzimas de metabolismo de fármacos se infería del fenotipo (p. ej., el cociente metabólico urinario que puede medirse analizando la excreción urinaria de un metabolito específico después de la administración de un fármaco de prueba) (fig. 6-1 A). Como se explica más adelante, ahora la asignación de genotipo se basa cada vez más en pruebas de ADN realizadas con dispositivos como el «chip» que puede observarse en la figura 6-1 B.

La TPMT es otro ejemplo de polimorfismo genético con relevancia clínica en cuanto al metabolismo de fármacos. La TPMT cataliza la S-metilación de los fármacos tiopurínicos como la **6-mercaptopurina** y la **azatioprina** (v. cap. 38). Entre otras indicaciones, estos agentes citotóxicos e inmunodepresores se utilizan para tratar la leucemia linfoblástica aguda infantil y la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque las tiopurinas son fármacos útiles, tienen un índice terapéutico estrecho (esto es, la diferencia entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es pequeña), y en ocasiones hay pacientes que sufren una mielodepresión inducida por las tiopurinas que puede ser mortal.

En individuos caucásicos, la variante alélica más común correspondiente a la TPMT es *TPMT*3A;* la frecuencia de este alelo es de un 5 %, de modo que 1 de cada 300 individuos lleva dos copias del alelo *TPMT*3A.* A este alelo se debe en gran parte la distribución de frecuencias trimodal de la actividad de la TPMT en eritrocitos que puede observarse en la figura 6-3. El *TPMT*3A* tiene dos SNPc no sinónimos, uno en el exón 7 y otro en el 10 (fig. 6-3). La presencia del *TPMT*3A* provoca una llamativa reducción de la expresión de la proteína TPMT en los tejidos. Entre los mecanismos responsables de la reducción observada en la cantidad de proteína TPMT*3A se cuentan tanto una degradación acelerada de la TPMT*3A como una agrega-

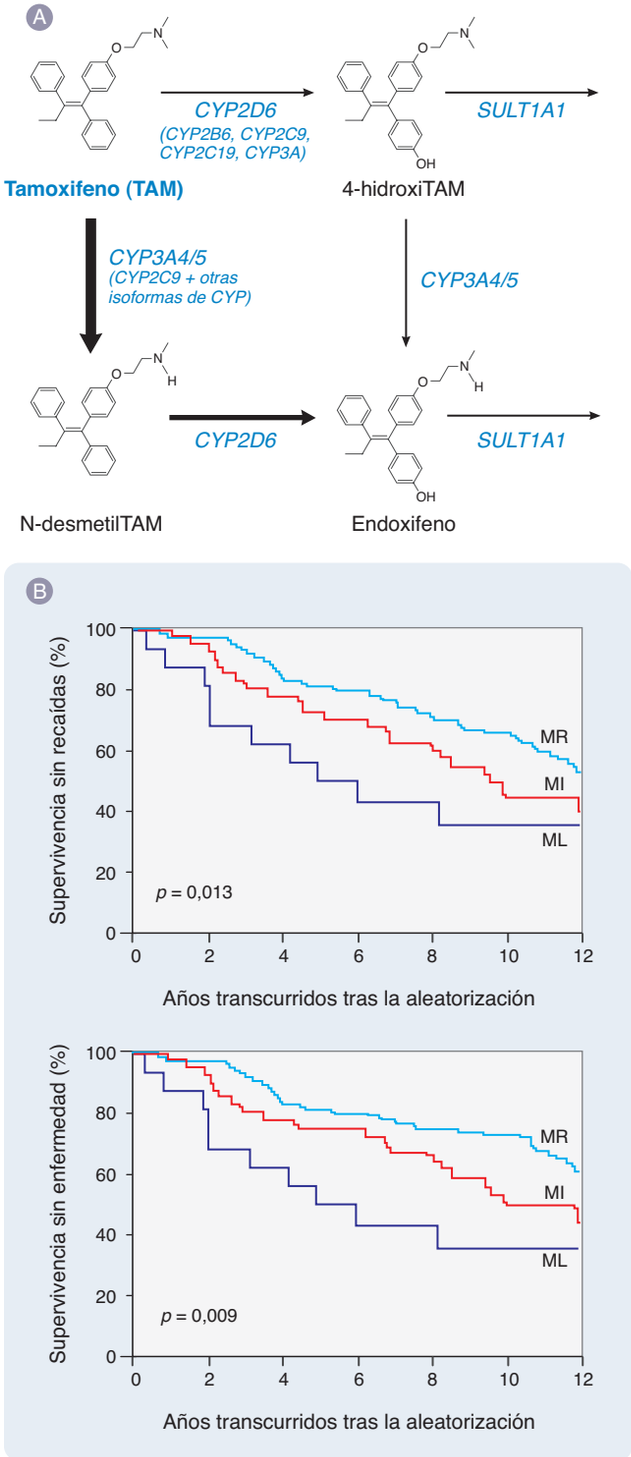


FIGURA 6-2. Farmacogenética del tamoxifeno. A) El tamoxifeno se metaboliza en dos vías del citocromo P450 en las que se generan los metabolitos activos 4-hidroxitamoxifeno (4-hidroxiTAM) y endoxifeno, que es posteriormente metabolizado por la sulfotransferasa (SULT) 1A1 *(esto no está ilustrado en el gráfico).* Las variaciones genéticas de la CYP2D6 pueden alterar el grado de metabolismo del tamoxifeno. **B)** Curvas de Kaplan-Meier en las que se observa la influencia del perfil «metabolizador» de la CYP2D6 en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos (RE[+]) que recibieron tamoxifeno. Las pacientes que eran metabolizadoras rápidas (MR) del tamoxifeno presentaron mayores porcentajes de supervivencia sin recaídas y de supervivencia sin enfermedad que las pacientes metabolizadoras intermedias (MI) o las metabolizadoras lentas (ML).

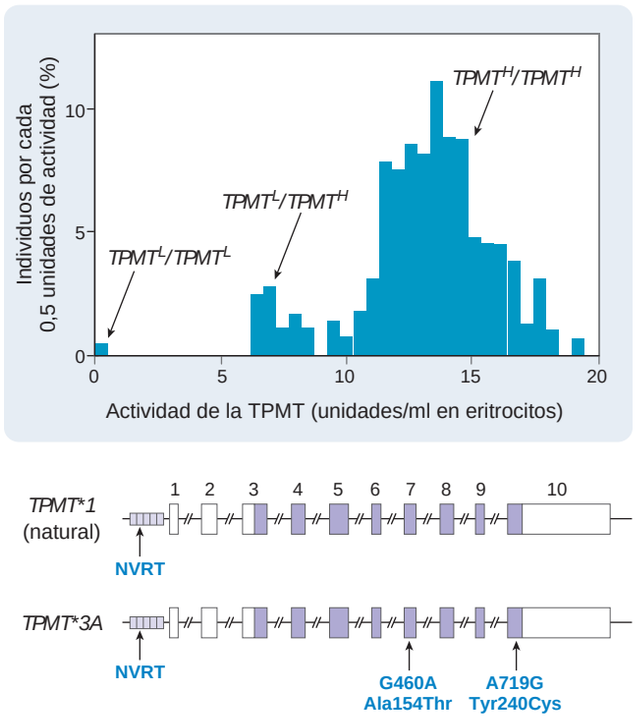


FIGURA 6-3. Farmacogenética de la TPMT. Distribución de frecuencias de la actividad de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) de los eritrocitos en 298 individuos caucásicos no emparentados. *TPMT*^{L} indica un alelo o varios alelos del rasgo de actividad reducida, mientras que *TPMT*^{H} se refiere al alelo «natural» *(TPMT*1)* correspondiente a actividad elevada. La distribución de frecuencias trimodal de la actividad de la TPMT en eritrocitos se debe principalmente al efecto del *TPMT*3A,* la variante alélica más común de actividad reducida en una población caucásica. *TPMT*1* y *TPMT*3A* difieren en dos polimorfismos de un solo nucleótido no sinónimo (SNP), uno en el exón 7 y otro en el 10. NVRT, número variable de repeticiones en tándem.

ción de la TPMT*3A intracelular, probablemente a consecuencia de un plegamiento inadecuado de la proteína. Esto hace que los fármacos como la 6-mercaptopurina se metabolicen mal y puedan alcanzar concentraciones tóxicas. *Los individuos homocigotos para la TPMT*3A presentan un riesgo mayor de sufrir una mielodepresión mortal cuando se les trata con dosis normales de fármacos tiopurínicos.* A estos pacientes se les tiene que administrar una dosis de entre aproximadamente la décima parte y la decimoquinta parte. Existen diferencias étnicas notables en la frecuencia de las variantes alélicas correspondientes a la TPMT. Por ejemplo, el *TPMT*3A* se observa en muy pocos individuos de poblaciones del este de Asia, mientras que en esas mismas poblaciones el *TPMT*3C*, que sólo tiene el SNP del exón 10, es la variante alélica más común.

Debido a su relevancia clínica, la TPMT fue el primer ejemplo que seleccionó la FDA para realizar vistas públicas sobre la inclusión de información farmacogenética en el etiquetado de los fármacos. Por este mismo motivo hay disponibles pruebas clínicas de los polimorfismos genéticos de la TPMT en numerosos sitios. Se ha observado en muchas ocasiones este fenómeno de cambios importantes en otros muchos genes con relevancia farmacogenética, fenómeno que explica muchos de los efectos funcionales de los SNPc no sinónimos.

Los polimorfismos genéticos de la BChE, la NAT2, el CYP2D6 y la TPMT se comportan como rasgos mendelianos monogénicos (de un solo gen), al igual que otros muchos ejem-

plos de la farmacogenética. No obstante, la farmacogenética y la farmacogenómica han ido más allá de los rasgos farmacocinéticos monogénicos y cada vez se centran más en las variaciones con relevancia clínica y funcional de las dianas de los fármacos y de las enzimas que los metabolizan. Estas variaciones también pueden alcanzar a varios genes que influyen tanto en la farmacocinética como en la farmacodinámica.

Variaciones en dianas de fármacos: farmacodinámica

Los fármacos generalmente ejercen sus efectos interactuando con proteínas diana específicas. Por tanto, las variaciones genéticas en estas proteínas diana, o en las vías de señalización que parten de ellas, pueden influir en el resultado del tratamiento farmacológico (tabla 6-2). Es más, las variaciones en las dianas de fármacos pueden deberse a variaciones en el ADN de la línea germinal o, en el caso del cáncer, a variaciones en el ADN somático presente en el tumor. Un ejemplo de variación genética de una diana de fármaco en el ADN de la línea germinal afecta a una clase de fármacos que sirven para tratar el asma. Como se explica en el capítulo 47, el antiasmático **zileutón** reduce la inflamación de las vías respiratorias mediante la inhibición de la enzima **5-lipoxigenasa,** una enzima codificada en el gen ***ALOX5.*** Las variaciones en la 5-lipoxigenasa demuestran que las alteraciones en muchas áreas de un gen pueden afectar al funcionamiento de las proteínas. Ya se expuso la importancia funcional de los SNPc no sinónimos (y su capacidad de alterar la cantidad de proteína expresada) en el apartado anterior sobre la farmacogenética de la TPMT. No obstante, también los polimorfismos en las regiones reguladoras, como el promotor génico, pueden afectar a la transcripción y alterar con ello la expresión de proteínas. El promotor del gen *ALOX5* presenta una variación en el número de repeticiones en tándem de la secuencia GGGCGG. Estas secuencias repetidas se unen al complejo de factor de transcripción Sp1, que aumenta la transcripción del *ALOX5*.

El alelo más común del *ALOX5* contiene cinco repeticiones y está presente en cerca del 77 % de los genes *ALOX5*. Esto tiene como consecuencia que aproximadamente el 94 % de la población tenga al menos una copia del alelo con cinco repeticiones.

TABLA 6-2. Ejemplos de polimorfismos genéticos y dianas de fármacos

PROTEÍNA	CLASE DE FÁRMACO AL QUE AFECTA (EJEMPLO)
5-Lipoxigenasa	Zileutón
Enzima de conversión de la angiotensina (ECA)	Inhibidores de la ECA (lisinopril)
Apolipoproteína E	Estatinas (pravastatina)
Receptor adrenérgico β_2	Agonistas adrenérgicos β (salbutamol)
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	Gefitinib
Receptor de sulfonilurea	Tolbutamida
Complejo 1 de vitamina K-epóxido reductasa	Warfarina

Las variantes alélicas más comunes contienen cuatro y tres repeticiones y presentan una frecuencia de aparición del 17 % y el 4 %, respectivamente. Como esto hace que aumente el grado de unión del Sp1, existe la hipótesis de que las personas que portan el alelo con cinco repeticiones expresan más 5-lipoxigenasa que los que carecen de éste. Resulta interesante observar que no parece haber relación entre la presencia o la ausencia del alelo con cinco repeticiones y la gravedad del asma en la población; es decir, el polimorfismo del promotor del *ALOX5* no parece afectar a la enfermedad por sí mismo. No obstante, en ensayos de un inhibidor de 5-lipoxigenasa relacionado con el zileutón, sólo los individuos que tenían al menos una copia del alelo con cinco repeticiones respondieron al fármaco. Este resultado apunta a que los compuestos similares al zileutón tienen pocas probabilidades de ayudar al 6 % de la población que carece del alelo con cinco repeticiones, y que si se identifica a este subgrupo podrán emplearse otros medicamentos más eficaces. *Este ejemplo ilustra también un principio importante: que un polimorfismo en una diana de fármaco no tiene por qué causar una enfermedad para influir en el tratamiento de esa enfermedad*.

Un ejemplo de variación genética en una diana de fármaco en ADN somático (tumoral) son las mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica el **receptor del factor de crecimiento epidérmico** (**EGFR,** *epidermal growth factor receptor,* al que también se denomina *HER1* o *ErbB1*) en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). Dos grupos dieron a conocer en 2004 que, en pacientes con CPCNP, estas mutaciones del ADN somático alteraban enormemente la respuesta al **gefitinib,** un inhibidor del EGFR; es decir, los individuos que presentan variaciones de secuencia en la parte del gen que codifica el sitio de unión al ATP de la tirosina cinasa de este receptor respondieron de forma más favorable al tratamiento con gefitinib que los pacientes sin dichas mutaciones. En estos tumores se suele sobreexpresar el EGFR, y por ello se han probado en el ámbito clínico varios fármacos que tienen como diana este receptor. Ya se sabía que los pacientes con CPCNP que proceden del este de Asia responden más favorablemente al tratamiento con gefitinib que los pacientes caucásicos, y en uno de los dos estudios originales se hallaron mutaciones somáticas en el *EGFR* en 15 de 58 tumores seleccionados al azar de entre varios obtenidos de pacientes en Japón, mientras que sólo las había en 1 de 61 tumores procedentes de Estados Unidos (lo cual pone de manifiesto una vez más que hay diferencias étnicas notables en los efectos farmacogenéticos). El ejemplo del gefitinib puede representar el futuro de la oncología, ya que antes de iniciar un tratamiento se podrán tomar en consideración tanto las mutaciones de la línea germinal como los polimorfismos. Este ejemplo y el del *ALOX5* demuestran también que las variaciones farmacodinámicas-farmacogenéticas (es decir, las variaciones en genes que codifican dianas de fármacos) pueden ser igual de importantes (si acaso no lo son más) que las variaciones farmacocinéticas-farmacogenéticas representadas por la CYP2D6 y la TPMT. En la tabla 6-2 enumeramos varios polimorfismos en genes que codifican proteínas de fármacos que producen variaciones en la respuesta a fármacos.

Farmacogenética-farmacogenómica en función de las vías

En los ejemplos anteriores (los del *CYP2D6, TPMT, ALOX5* y *EGFR*) se encuentran variaciones farmacogenéticas clínicamente significativas que se deben a una variación de secuencia en un solo gen (es decir, herencia monogénica). No obstante, también cabe la posibilidad de que varios genes codifiquen proteínas que influyan tanto en la farmacocinética como en la farma-

codinámica de forma tal que alteren el fenotipo de la respuesta al fármaco. Uno de los mejores ejemplos de este tipo de situación viene dado por el anticoagulante **warfarina.** La warfarina (v. cap. 22) es uno de los anticoagulantes orales más recetados tanto en Norteamérica como en Europa. No obstante, a pesar de la existencia de una prueba de laboratorio que se utiliza en todo el mundo para controlar el efecto de la warfarina sobre la coagulación (IRN), siguen dándose reacciones adversas graves (entre las que se cuentan tanto hemorragias como trombosis indeseadas) que complican los tratamientos con warfarina. Estas complicaciones están ejemplificadas en el caso introductorio: después de una dosis «normal» de warfarina, el RNI del señor H. se elevó hasta 6,2, un valor asociado a un mayor riesgo de hemorragia. ¿Por qué puede haber ocurrido esto? En primer lugar, hay que recordar que la warfarina es una mezcla racémica. La warfarina S es entre tres y cinco veces más potente que la warfarina R, y de su metabolismo se ocupa principalmente la isoforma del citocromo P450 **CYP2C9.** El *CYP2C9* es un gen muy polimórfico, y con las variantes alélicas *CYP2C9*2* (Arg144Cys) y *CYP2C9*3* (IIe358Leu) sólo se obtiene un 12 % y un 5 %, respectivamente, de la actividad enzimática observada con el alelo de tipo natural *(CYP2C9*1).* Los pacientes con estas variantes alélicas necesitan dosis menores de warfarina para que se produzca el efecto anticoagulante, y estos mismos individuos presentan un riesgo mayor de sufrir una hemorragia durante el tratamiento con warfarina. No obstante, esta variación farmacocinética-farmacogenética no explica la mayor parte de la variabilidad en la dosis terapéutica de warfarina en pacientes en los que se induce la anticoagulación con este potente, pero también peligroso, fármaco.

La diana molecular de la warfarina no se identificó hasta 2004. Ese año también se clonó el gen que codifica esta diana, el del **complejo 1 de vitamina K-epóxido reductasa *(VKORC1).***

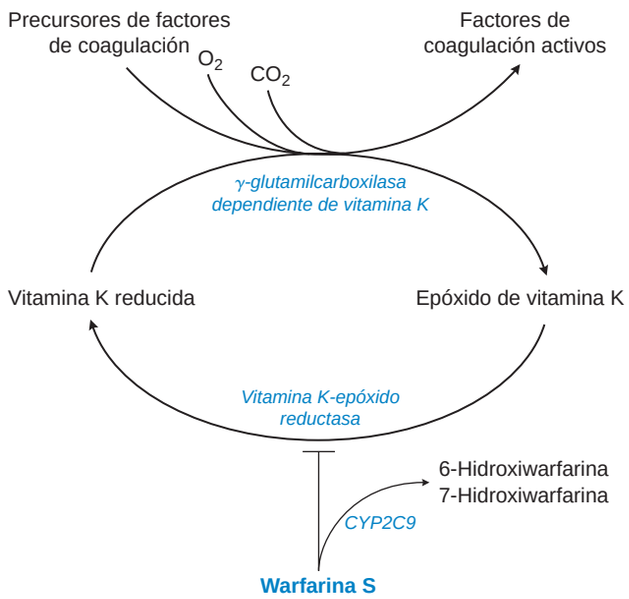


FIGURA 6-4. Farmacocinética y farmacodinámica de la warfarina. La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilación γ postraduccional de los residuos de glutamato en determinados precursores de factores de coagulación (v. cap. 22). La vitamina K se oxida a epóxido inactivo a consecuencia de la reacción de carboxilación. La enzima vitamina K-epóxido reductasa (VKORC1) convierte el epóxido inactivo en la forma reducida y activa de la vitamina K. La warfarina produce su efecto anticoagulante inhibiendo la VKORC1, con lo que evita la regeneración de la vitamina K reducida. El citocromo P450 2C9 (CYP2C9) transforma la warfarina S a 6-hidroxiwarfarina y 7-hidroxiwarfarina.

Cuando se secuenció el gen *VKORC1* en varios pacientes, si bien no se encontró ningún SNPc no sinónimo, sí se halló una serie de haplotipos (combinaciones de varios SNP en un solo cromosoma) que tenían relación con la dosis requerida de warfarina. En un estudio se observó que en pacientes con haplotipos del *VKORC1* que presentaban una asociación con requerimientos de dosis reducidas, su dosis media de mantenimiento de warfarina era aproximadamente la mitad de la que necesitan sujetos con haplotipos que requieren dosis elevadas. En varios estudios posteriores se ha confirmado que el haplotipo *VKORC1* genera entre un 25 % y un 30 % de la variabilidad en la dosis de mantenimiento de la warfarina, mientras que entre el 5 % y el 15 % se puede atribuir al genotipo del *CYP2C9.* En la figura 6-4 pueden verse representados de forma esquemática los papeles que desempeñan la CYP2C9 y el VKORC1 en la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina. Como los genes que codifican estas dos proteínas contribuyen a la variabilidad en la respuesta al fármaco, el genotipado del *CYP2C9* y el haplotipado del *VKORC1* serían estrategias útiles para determinar la dosis inicial de warfarina para el señor H. En un análisis reciente de datos combinados de más de 5 000 pacientes de todo el mundo que recibieron un tratamiento anticoagulante con warfarina y de los que se genotipó tanto el *CYP2C9* como el *VKORC1,* se observó que si se integraban los datos del genotipo con las variables clínicas podía determinarse mejor la dosis de warfarina necesaria que con un algoritmo en el que sólo se emplearan datos clínicos como la edad, la dieta y el peso.

La warfarina representa un ejemplo destacado de una situación en la que los datos de farmacocinética-farmacogenética resultaron ser inadecuados en la traducción clínica debido a que esos datos explicaban demasiado poco de la variabilidad en la dosis terapéutica de fármaco. No obstante, cuando se determinaron los polimorfismos del *CYP2C9* y los haplotipos del *VKORC1,* pudieron evaluarse las variaciones genéticas tanto en el metabolismo del fármaco como en su diana, con lo que se pudo ir más allá de la farmacogenética monogénica que representan la NAT2, la CYP2D6 y la TPMT. Por tanto, la warfarina constituye, probablemente de forma simplificada, el tipo de modelo farmacogenético-farmacogenómico en función de las vías que en el futuro podría ser cada vez más común.

Reacciones idiosincrásicas a fármacos

Otra forma en la que pueden influir las variaciones genéticas en los tratamientos farmacológicos la constituyen las reacciones idiosincrásicas a fármacos. Estos efectos difieren de los otros ejemplos descritos en este capítulo en que no se tiene constancia de que se deban a diferencias en el metabolismo de los fármacos o sus dianas. En vez de ello, los efectos idiosincrásicos parecen tener su origen en las interacciones entre la medicación y algún aspecto peculiar de la fisiología de un paciente concreto. Un ejemplo excelente es la reacción de hipersensibilidad grave que provoca el **abacavir,** un inhibidor de la transcriptasa inversa de importancia en el tratamiento contra el VIH. En 2002 se publicó que el *HLA-B*5701* estaba relacionado con una hipersensibilidad inducida por el abacavir. Esta observación fue refrendada en 2008 por los resultados de un gran estudio, con doble enmascaramiento, en el que se demostró que la detección del *HLA-B*5701* antes de prescribir el fármaco evitaba de forma prácticamente total las reacciones de hipersensibilidad frente a este fármaco, muy potente pero que puede ser peligroso (al menos, para los pacientes que portan el alelo *HLA-B*5701*).

Por definición, los efectos idiosincrásicos son difíciles o imposibles de predecir. No obstante, en el futuro, la información

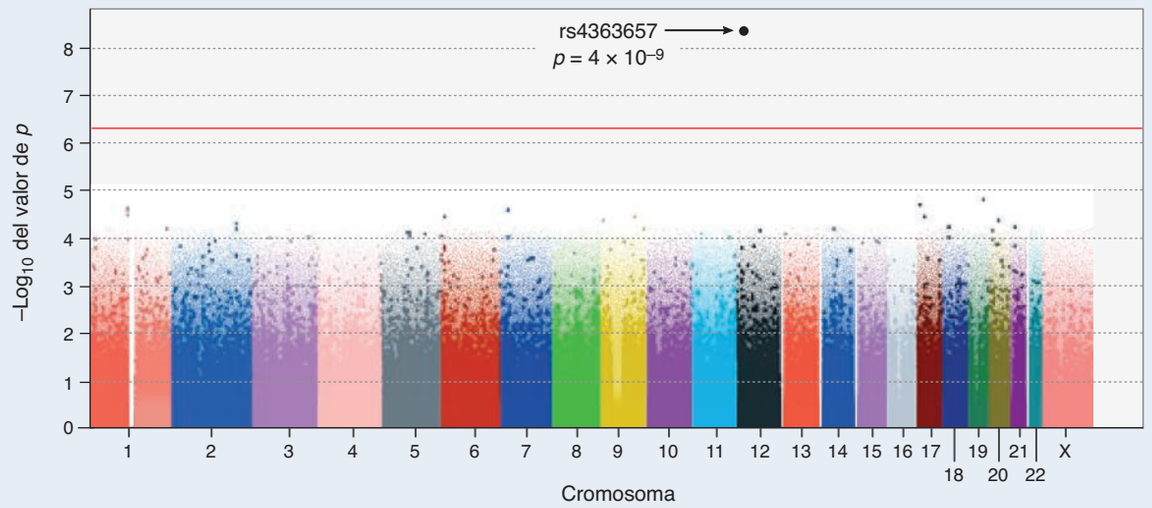


FIGURA 6-5. Estudio de asociación del genoma completo de la miopatía inducida por estatinas. En el primer estudio de asociación del genoma completo de la respuesta a un fármaco se comparó un grupo de pacientes que padecieron una miopatía mientras estaban recibiendo simvastatina (un fármaco de la familia de las estatinas) con un grupo de control que no la padeció. Se representó la asociación estadística de la miopatía con cada polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) frente a la ubicación cromosómica del SNP. En la asociación del genoma completo se encontró un único SNP fuertemente asociado (valor de $p = 4 \times 10^{-9}$) con la aparición de la miopatía. La *flecha* señala el SNP en el gen *SLC01B1,* que codifica un transportador de aniones orgánicos que interviene en la captación hepática de las estatinas. Los pacientes con esta variante pueden presentar concentraciones plasmáticas de estatinas más elevadas con cualquier dosis del fármaco.

que se va obteniendo en investigaciones genómicas, proteómicas y metabolómicas puede resultar útil en el desarrollo de cribados farmacogenómicos para interacciones imprevistas entre fármacos. Lamentablemente, por ahora la mayoría de reacciones idiosincrásicas no son previsibles.

Farmacogenética-farmacogenómica modernas

La finalización del *Human Genome Project* y el proyecto en curso *1,000 Genomes* marcan el camino de los futuros avances en farmacogenética y farmacogenómica en la era «posgenómica». La aplicación de técnicas de ensayo genómicas modernas como son los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) combinada con una mayor atención a las vías (vías que abarcan genes que codifican todas las enzimas y transportadores de metabolismo de fármacos que podrían influir en la concentración final de fármaco que alcanza la diana [esto es, la farmacocinética], junto con genes que codifican la diana del fármaco y las vías de señalización que siguen a esa diana [esto es, la farmacodinámica]) representa el futuro de este aspecto de la «medicina individualizada».

Para conseguir el objetivo de diseñar tratamientos farmacológicos personalizados de verdad y para traducir el conocimiento genómico en práctica clínica rápidamente se tendrán que aplicar tecnologías de genotipado de gran rendimiento. Un ejemplo excelente sería el uso de GWAS para identificar un biomarcador genómico de la miopatía inducida por estatinas. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa usados para reducir el colesterol, como son la **simvastatina** y la **atorvastatina** (v. cap. 19), son de los fármacos que a nivel mundial se recetan en más sitios. Aunque estos fármacos son en general muy seguros, en raras ocasiones las estatinas pueden provocar una miopatía grave acompañada de rabdomiólisis e insuficiencia renal. Con vistas a predecir y evitar esta reacción adversa grave a fármacos, el grupo de colaboración SEARCH realizó un GWAS en el que se genotiparon aproximadamente 300 000 SNP de todo el genoma con el ADN de 85 pacientes que habían padecido una miopatía inducida por estatinas grave y 90 sujetos de control que no habían sufrido esta reacción adversa grave a fármacos. En los resultados, que se presentan en la figura 6-5, se observó que el rs4363657, un único SNP ubicado en el gen *SLCO1B1* del cromosoma 12, tenía una fuerte correlación con esta miopatía (con un valor de p de 4×10^{-9}). La razón de probabilidades del riesgo de miopatía en individuos homocigotos para la variante nucleotídica del SNP fue de 16,9, y se estimó que más del 60 % de los casos de miopatía en este ensayo con 12 064 pacientes tenían relación con este SNP. El gen *SLCO1B1* codifica un transportador de iones orgánicos que media la captura de estatinas por parte del hígado; los pacientes homocigotos para esta variante del SNP pueden presentar concentraciones de estatinas en plasma mayores, con lo que pueden estar expuestos a una mayor probabilidad de sufrir rabdomiólisis con cualquier dosis del fármaco. Este ejemplo es, indudablemente, una de las primeras aplicaciones de técnicas con todo el genoma de la farmacogenómica.

Farmacogenómica y ciencia reguladora

Para que podamos diseñar tratamientos farmacológicos individualizados no sólo necesitamos comprender los fundamentos científicos que subyacen a la farmacogenética y la farmacogenómica, y desarrollar tecnologías vanguardistas para detectar y analizar datos de secuencias de ADN, sino que también necesitamos trasladar ese conocimiento al ámbito clínico. Para ese proceso de traslación será necesaria la participación activa de la FDA y del sector farmacéutico, que es el que desarrolla prácticamente todos los fármacos nuevos. En 2003, la FDA publicó un borrador de directrices relativas a los datos farmacogenómicos, que se aprobó en 2005. También puso en marcha una serie de vistas públicas en las que se trató la incorporación de datos

farmacogenómicos al etiquetado de fármacos. Estas vistas empezaron con fármacos tiopurínicos y con la TPMT; después vinieron otras sobre un polimorfismo genético del *UGT1A1,* un gen que codifica una enzima de fase II que interviene en la biotransformación del antineoplásico irinotecán. También se han celebrado vistas públicas sobre el *CYP2C9,* el *VKORC1* y la warfarina, a raíz de las cuales se modificó el etiquetado, y sobre el tamoxifeno y el *CYP2D6.*

La atención que la FDA está prestando a la farmacogenética y la farmacogenómica está teniendo sus efectos sobre el sector farmacéutico, especialmente en el contexto de la desgraciada serie de acontecimientos que terminó con la retirada del mercado del **rofecoxib** (Vioxx), un inhibidor de la COX-2, por motivos de seguridad. No está claro si la farmacogenética tuvo que ver con la enfermedad cardiovascular inducida por el Vioxx que llevó a la retirada de ese fármaco. No obstante, es casi seguro que la farmacogenética podría ser útil en la farmacovigilancia, no sólo para evitar reacciones adversas, sino también para «rescatar» fármacos que podrían ser útiles para grupos de pacientes seleccionados en función de la variabilidad genética en la respuesta a fármacos. Esta última circunstancia quedó demostrada en ciertas publicaciones en las que se señaló que un polimorfismo en el adrenorreceptor β_1 influye en la respuesta al **bucindolol,** un antagonista de los receptores adrenérgicos β_1 (tanto *in vitro* como en pacientes con insuficiencia cardíaca). Este antagonista β había fracasado inicialmente en un ensayo clínico en el que no se hizo el genotipado, tal vez porque sólo los pacientes con el genotipo del adrenorreceptor β_1 natural mostraron la respuesta clínica deseada.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La farmacogenética y la farmacogenómica estudian los mecanismos por los que las variaciones en la secuencia de ADN afectan a la respuesta de algunos pacientes a los medicamentos. El objetivo de la farmacogenética y la farmacogenómica es potenciar al máximo la eficacia y reducir al mínimo los efectos tóxicos, en función del conocimiento de la composición genética de un individuo. Aunque hay muchos factores aparte de la herencia que influyen en las diferencias entre pacientes en su respuesta a los fármacos, este último medio siglo ha puesto de manifiesto que la genética es un factor importante, responsable de la variabilidad en la incidencia de reacciones adversas a fármacos o la falta de respuesta terapéutica en determinados pacientes. La farmacogenética ha pasado durante este medio siglo de ejemplos clásicos, como la CYP2D6 y la TPMT, a incluir situaciones más complejas como las que representa la farmacogenética de la warfarina, un fármaco que muestra variaciones farmacogenéticas de carácter tanto farmacodinámico como farmacocinético. Esta área de la ciencia médica genómica también plantea sus dificultades en su aplicación al ámbito clínico. No obstante, ya no cabe duda de que la farmacogenética y la farmacogenómica se aplicarán a la medicina clínica de forma cada vez más extensa y profunda, y de que, en última instancia, éstas fomentarán nuestra capacidad de individualizar los tratamientos farmacológicos.

Lecturas recomendadas

Broder S, Venter JC. Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:97–132. *(Descripción general de la secuenciación del genoma y pistas sobre las posibles implicaciones de la diversidad genética en la farmacología.)*

Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between *ALOX5* promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Med* 1999;22:168–171. *(Estudio original en el que se observaron respuestas farmacológicas diferentes en personas con distintos polimorfismos del gen ALOX5.)*

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538–549. *(Artículo en el que se describe la integración de la genómica y la farmacogenética.)*

Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568–579. *(Estudio aleatorizado con doble anonimato sobre un biomarcador genético de una respuesta adversa a fármacos idiosincrásica.)*

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285–2293. *(Descripción de los haplotipos del VKORC1, los genotipos del CYP2C9 y su relación con la dosis de warfarina.)*

The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–799. *(El primer estudio de asociación del genoma completo sobre una respuesta a fármacos.)*

Wang L, Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: candidate gene identification, functional validation and mechanisms. *Hum Mol Genet* 2008;17:R174–R179. *(Perspectiva general de la evolución de la farmacogenética a la farmacogenómica farmacodinámica con la incorporación de las técnicas del genoma completo.)*

Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:223–245. *(Revisión de la variabilidad farmacogenómica farmacocinética y farmacodinámica, así como también los problemas que plantea la aplicación de esta ciencia al ámbito clínico.)*

II

Principios de neurofarmacología

II A

Principios fundamentales de neurofarmacología

7

Principios de excitabilidad celular y transmisión electroquímica

Lauren K. Buhl, John Dekker y Gary R. Strichartz

INTRODUCCIÓN Y CASO 82-83
EXCITABILIDAD CELULAR 82
La ley de Ohm 83
Canales iónicos 84
Selectividad de canales, la ecuación de Nernst y el potencial de reposo 84
La ecuación de Goldman 86
El potencial de acción 86
FARMACOLOGÍA DE LOS CANALES IÓNICOS 89
TRANSMISIÓN ELECTROQUÍMICA 89
Regulación de vesículas sinápticas 91
Receptores postsinápticos 92
Metabolismo y recaptación de transmisores 92
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 92
Lecturas recomendadas 92

INTRODUCCIÓN

La comunicación celular es imprescindible para que cualquier organismo multicelular complejo pueda funcionar con eficacia. El modo principal de comunicación *intercelular* es la transmisión de señales químicas, como son los neurotransmisores y las hormonas. En tejidos excitables, como los nervios y los músculos, la comunicación *intracelular* rápida depende de la propagación de señales eléctricas (potenciales de acción) por la membrana plasmática de la célula. Tanto la transmisión química como la eléctrica normalmente implican el movimiento de iones a través de la membrana plasmática que separa la célula de su entorno o a través de las membranas de orgánulos internos como el retículo endoplasmático o las mitocondrias. Estos movimientos de iones pueden modificar de manera directa la concentración citoplásmica de ciertos iones (p. ej., el Ca^{2+}) que actúan como reguladores clave de procesos bioquímicos y fisiológicos como son los de fosforilación, secreción y contracción. Los movimientos de iones también alteran el potencial eléctrico en el grosor de la membrana a través de la cual fluyen los iones, regulando de este modo varias funciones **dependientes del voltaje** como, por ejemplo, la apertura de otros canales iónicos. Algunos de estos fenómenos son breves, ya que su duración y sus efectos no pasan de unos milisegundos (0,001 s), mientras que otros pueden durar muchos segundos y tener consecuencias de tipo bioquímico (como es el caso de la fosforilación de proteínas) que pueden persistir durante minutos u horas. Incluso la expresión génica se puede regular mediante variaciones en las concentraciones de iones, lo que induce cambios a largo plazo en la fisiología, crecimiento, diferenciación y muerte celulares.

Muchos fármacos modifican la señalización química o eléctrica para aumentar o reducir la excitabilidad celular y la transmisión electroquímica. Para conocer cómo actúan dichos fármacos, en este capítulo se explican los fundamentos electroquímicos que subyacen a estos fenómenos. Estos principios generales se pueden aplicar a muchas áreas de la farmacología, incluidos los comentados en los capítulos 9 a 11 (sección II B), los capítulos 12 a 18 (sección II C) y el capítulo 23.

EXCITABILIDAD CELULAR

Se denomina **excitabilidad** a la capacidad de una célula de generar y propagar **potenciales de acción** eléctricos. Hay células neuronales, cardíacas, de músculo liso, de músculo esquelético y de tipo endocrino que son susceptibles de excitación. Los potenciales de acción se pueden propagar a lo largo de grandes distancias, como es el caso de los potenciales que pasan por axones de nervios periféricos que los conducen varios metros, o bien pueden estimular la actividad de algunas células de tamaño mucho menor, como ocurre con las interneuronas de entre 30 μm y 50 μm de diámetro contenidas en un ganglio autónomo aislado. La función de los potenciales de acción es distinta según las células donde se generan. La propagación de las ondas de potenciales de acción conduce a gran velocidad la información codificada con fidelidad a lo largo de grandes distancias por los axones. En el interior de una célula pequeña, los potenciales de acción excitan la célula entera de una sola vez, lo que hace que aumente la cantidad de iones intracelulares (p. ej., Ca^{2+}) y que a continuación se liberen rápidamente moléculas de transmisor químico u hormonas. Estas moléculas se dirigen a receptores específicos, cerca o lejos

Golan3e_CH07_cast.indd 82 18/03/12 19:50

CASO

Durante un viaje de negocios a Japón, Karl G. asiste a una cena en su honor en un restaurante especializado en pez fugu (pez globo). Esto impresiona a Karl, ya que ha oído decir que este plato tan especial no se encuentra en Estados Unidos y que en Japón es un manjar caro.

Antes de que finalice la cena, Karl nota una sensación poco corriente pero agradable de cosquilleo y aturdimiento en la boca y en torno a los labios. Sus anfitriones están encantados de que note el efecto que se busca al comer pez globo.

A Karl le fascinan y a la vez le preocupan los efectos tóxicos que pudiera tener la neurotoxina del fugu (la tetrodotoxina) que le van explicando sus anfitriones, muy entendidos en el tema. No obstante, éstos le aseguran que el chef de sushi del restaurante está plenamente autorizado a preparar fugu y que cuenta con certificación oficial.

Karl se siente aliviado cuando a la mañana siguiente no tiene ningún signo de debilidad o parálisis. No obstante, decide que renunciará al marisco durante lo que le queda de viaje, y que en vez de eso pedirá ternera de Kobe.

Preguntas

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción molecular de la tetrodotoxina?
2. ¿Qué efecto tiene la tetrodotoxina en los potenciales de acción?

de las células que las liberaron, para realizar una **transmisión química,** de la que se hablará en la segunda parte de este capítulo.

La excitabilidad celular es básicamente un fenómeno eléctrico. Por tanto, es necesario conocer los fundamentos de la electricidad para explicar los procesos biológicos de excitabilidad y transmisión sináptica. En los apartados siguientes se presentan los principios básicos de la electricidad aplicados a dos componentes celulares importantes: la membrana plasmática y los canales selectivos de iones.

La ley de Ohm

La magnitud de una corriente (***I,*** medida en ampers) que fluye entre dos puntos se determina mediante la diferencia de potencial (***V,*** medida en volts) entre esos dos puntos y la resistencia al flujo de la corriente (***R,*** medida en ohms):

$$I = V/R \qquad \text{Ecuación 7-1 a}$$

Por ejemplo, puede circular corriente del compartimento extracelular al intracelular en respuesta a una diferencia de potencial (a la que también se denomina diferencia de voltaje) a ambos lados de la membrana plasmática. Se puede concebir el voltaje como una energía potencial o como la tendencia de las partículas cargadas a circular de un área a otra. La resistencia es el obstáculo a esta circulación. Cuando la resistencia es menor pueden circular más iones, y por tanto la corriente es mayor (la corriente tiene unidades de carga/tiempo). Al aplicar esta relación, denominada ley de Ohm, a membranas biológicas como la membrana plasmática, se suele sustituir la resistencia eléctrica por la magnitud inversa, la conductancia (***g,*** medida en siemens [***S***]**,** la unidad inversa del Ohm):

$$I = gV \qquad \text{Ecuación 7-1 b}$$

En aras de la sencillez, supongamos que todos los elementos de resistencia de la membrana celular presentan un comportamiento «óhmico»: es decir, la relación corriente-voltaje (I-V) se ciñe a las ecuaciones 7-1 a y 7-1 b. En este caso, la relación I-V será lineal y la pendiente vendrá dada por la conductancia, ***g.*** La figura 7-1 representa la corriente transmembrana **(*I*)** medida a diferentes potenciales transmembrana **(*V*)** en una célula hipotética. La pendiente de la curva **I-V** es igual a la conductancia. Desde un punto de vista conceptual, la corriente aumenta a medida que sube el voltaje, ya que cuando el voltaje es mayor hay una diferencia de energía potencial también mayor entre el interior y el exterior de la célula, lo que a su vez favorece que exista una mayor rapidez en el movimiento de cargas a través de la membrana.

La convención que siguen la mayor parte de los textos, así como también este capítulo es que el voltaje a través de una membrana se expresa como la diferencia entre los potenciales intracelulares y extracelulares **($V_m = V_{in} - V_{out}$)**. En la mayor parte de las células sanas, el valor de *V* es negativo cuando la célula está en reposo **($V_{in} < V_{out}$)**. Se dice que la membrana está **hiperpolarizada** cuando el valor de *V* es más negativo que en reposo, y se dice que está **despolarizada** cuando el valor de *V* es más positivo que en reposo. De manera tradicional se ha venido definiendo la corriente con respecto a la dirección en la que circula la carga positiva. Cuando una carga positiva se mueve del interior al exterior se denomina corriente de salida, y se representa gráficamente con valores positivos. Cuando una carga positiva se mueve del exterior al interior se denomina corriente de entrada, y se representa de forma gráfica con valores negativos. El movimiento de una carga negativa se define de forma diametralmente opuesta. Obsérvese que un flujo de salida de cationes de K^+ es equivalente, en lo que a parámetros eléctricos se refiere, a un flujo de entrada de aniones de Cl^-: ambos son corrientes de salida.

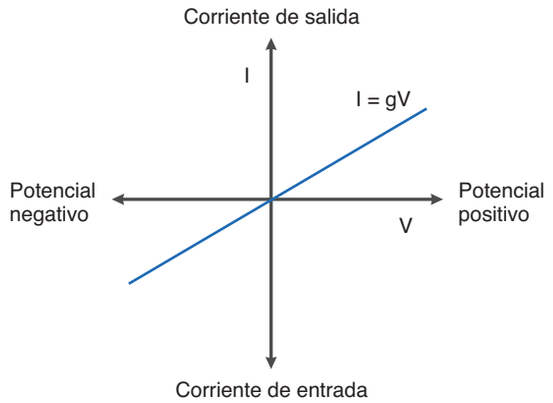


FIGURA 7-1. Ley de Ohm. La ley de Ohm dice que existe una relación lineal entre la corriente (*I*) y el voltaje (*V*) y que de la pendiente de la gráfica de *I* frente a *V* se obtiene la conductancia (*g*). Por convención, la corriente de salida es el flujo de carga positiva del interior de la célula al exterior. El potencial transmembrana se define por la diferencia de potencial (voltaje) entre el interior y el exterior de la célula. En la mayor parte de las células, el potencial de reposo dentro de la célula es negativo con respecto al que hay fuera. La conductancia, *g,* es el inverso de la resistencia.

Canales iónicos

En realidad, ¿cómo circula la corriente a través de una membrana celular? Las membranas biológicas están compuestas de una bicapa lipídica en la que algunas proteínas están incrustadas en su espesor, mientras que otras están unidas a ella (fig. 7-2). Las membranas lipídicas puras son prácticamente impermeables a la mayoría de sustancias polares o cargadas, con lo que tienen una resistencia intrínseca muy elevada. Desde una perspectiva eléctrica, la bicapa lipídica también actúa como un condensador, separando los iones extracelulares e intracelulares. Para que puedan pasar iones que transportan la corriente eléctrica existen canales iónicos transmembrana. La mayoría de canales iónicos distinguen entre los distintos tipos de iones y permanecen cerrados hasta que señales específicas dictaminan su apertura, manifestando las correspondientes propiedades de selectividad de iones y de apertura y cierre. Continuando con la perspectiva eléctrica, un conjunto de canales iónicos se comporta como un conductor variable, ya que permite la existencia de muchas conductancias individuales para el flujo iónico entre el espacio extracelular y el intracelular. La magnitud de la conductancia global depende de la fracción de canales en estado abierto y de la conductancia de cada uno de los canales abiertos.

Selectividad de canales, la ecuación de Nernst y el potencial de reposo

Por sí misma, la hipotética relación I-V de la figura 7-1 no explica el comportamiento eléctrico de la mayor parte de las células reales. Si una célula se comportara conforme a la ecuación 7-1, la diferencia de potencial en la membrana sería cero en ausencia de una corriente aplicada externamente. En vez de ello, la mayoría de células mantienen una diferencia de potencial negativa a ambos lados de la membrana plasmática. Esta diferencia de voltaje es más pronunciada en las células neuronales y en las células cardíacas ventriculares, donde se puede registrar un potencial de reposo (la diferencia de voltaje a ambos lados de la membrana en ausencia de estímulos externos) de entre –60 mV y –80 mV. El potencial de reposo se debe a tres factores: *1)* una distribución desigual de cargas positivas y negativas a cada lado de la membrana plasmática; *2)* una diferencia en las permeabilidades selectivas de la membrana a distintos cationes y aniones, y *3)* la acción generadora de corriente de las bombas activas (que requieren energía) y pasivas que contribuyen a mantener los gradientes de iones. Los efectos de estos factores interrelacionados quedarán más claros con un ejemplo.

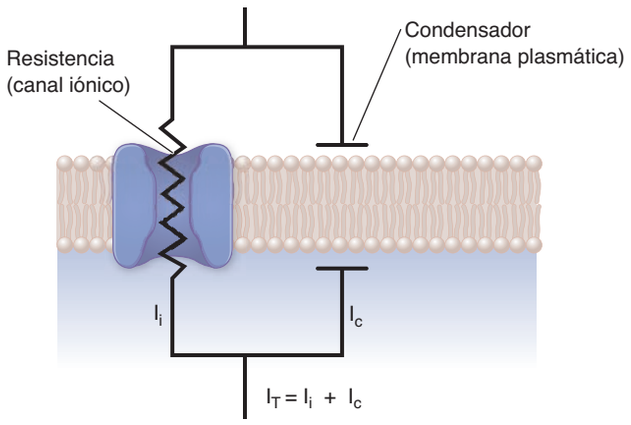


FIGURA 7-2. Modelo de circuito eléctrico de la membrana celular. Se puede concebir la membrana celular como un circuito eléctrico sencillo que contiene una resistencia y un condensador. Los canales selectivos de iones actúan como resistencias (idénticas a conductores), a través de las cuales los iones pueden fluir a favor de su gradiente electroquímico. La bicapa lipídica actúa como condensador, ya que mantiene separadas las cargas entre los espacios intracelular y extracelular. Este circuito (al que se denominará circuito *RC* o *resistencia-condensador*) cambia la sincronización entre el flujo de cargas a través de la membrana (corriente) y los cambios en el potencial transmembrana (voltaje), ya que la bicapa lipídica, que actúa como condensador, almacena parte de la carga que atraviesa la membrana. Para que se acumule esta carga hace falta tiempo; por tanto, el cambio inicial en el voltaje asociado a un impulso de corriente es lento. A medida que el condensador (la bicapa lipídica) se llena de cargas y el cambio de voltaje aumenta, pasa más carga por la resistencia, hasta que se alcanza un nuevo equilibrio estacionario y la relación corriente-voltaje se vuelve más lineal (I_c, corriente del condensador; I_i, corriente iónica; I_T, corriente total).

Considérese el caso en el que dentro de la célula sólo hay iones de potasio (K^+) y aniones (A^-) ligados a proteínas y no hay ningún ion fuera de la célula (fig. 7-3). Si la membrana de esta célula es permeable sólo al potasio, los K^+ fluirán hacia fuera, mientras que los A^- permanecerán en el interior. Los iones K^+ fluyen hacia fuera porque existe un **gradiente químico;** es decir, la salida de K^+ está favorecida porque la concentración de K^+ es mayor dentro de la célula que fuera de ella. La potencial salida de los aniones, A^-, también estaría favorecida por su gradiente químico, pero la ausencia de canales transmembrana permeables a los A^- impide que estos aniones atraviesen la membrana. A causa de esta permeabilidad selectiva para los iones K^+, cada ion K^+ que sale de la célula deja una carga negativa neta (un ion A^-) en el interior de la célula y añade una carga positiva neta (un ion K^+) al exterior de la célula. Esta separación de cargas a ambos lados de la membrana genera un potencial de membrana negativo.

Si no se hubiera establecido un potencial de membrana negativo a medida que los K^+ salen de la célula, seguirían saliendo iones K^+ hasta que las concentraciones extracelular e intracelular de K^+ fueran iguales. No obstante, la aparición de una diferencia de voltaje genera una **fuerza electrostática** que finalmente evita que se produzca un flujo neto de salida de K^+ (fig. 7-3 B). Por tanto, el gradiente eléctrico **(V_m)** y el gradiente químico «tiran» de los iones K^+ en direcciones opuestas: el gradiente eléctrico favorece un flujo de entrada de iones K^+, mientras que el gradiente químico favorece el flujo de salida de dichos iones. Al combinarse, estas fuerzas generan un **gradiente electroquímico,** que es igual a la suma del gradiente eléctrico y el gradiente químico. *El gradiente electroquímico transmembrana es la fuerza conductora neta del movimiento de iones a través de las membranas biológicas.*

A consecuencia del gradiente electroquímico, la concentración extracelular de K^+ no se equilibra con la concentración intracelular, sino que, en vez de ello, se establece un equilibrio en el que la fuerza electrostática que «tira» de los K^+ de vuelta a la célula se equilibra exactamente con el gradiente químico que favorece el flujo de salida de K^+. El potencial eléctrico al que se produce este equilibrio, con cualquier ion permeante X, es una función de la carga del ion (z), la temperatura (T) y las concentraciones intracelular y extracelular del ion. Esta relación se expresa mediante la **ecuación de Nernst:**

$$V_x = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} \qquad \textbf{Ecuación 7-2}$$

donde V_x es el potencial transmembrana que alcanzaría una membrana con permeabilidad selectiva para el ion X en condiciones de equilibrio (es decir, el **potencial de Nernst** de ese ion), $V_{in} - V_{out}$ es la diferencia de voltaje transmembrana, RT/zF es una constante para una carga y temperatura determinadas (este número se simplifica a 26,7 mV cuando hay una carga de +1 a

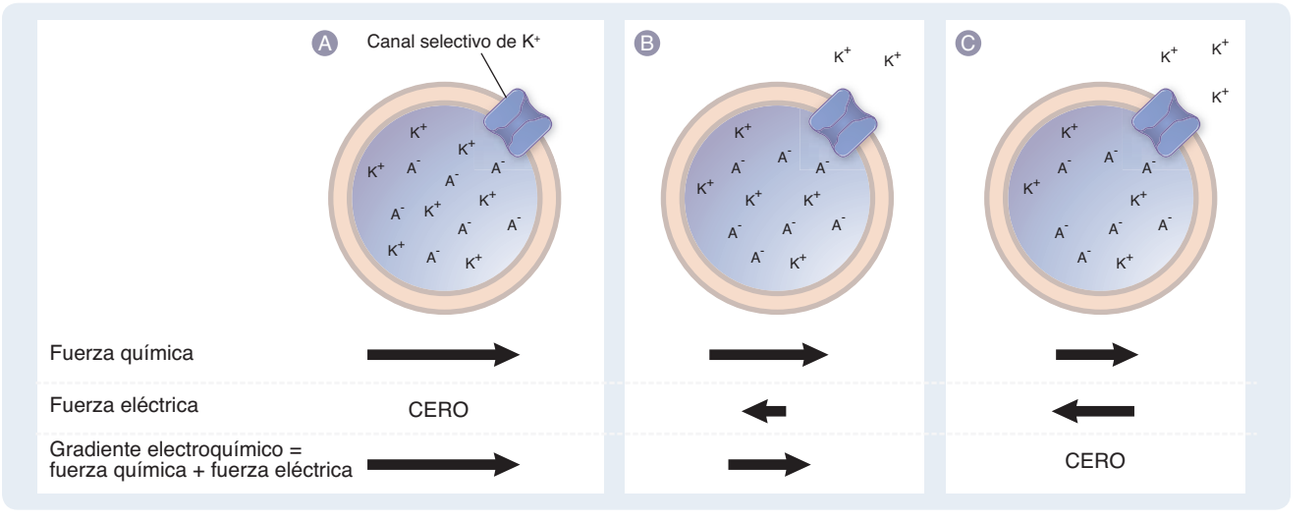


FIGURA 7-3. Fundamentos electroquímicos del potencial de reposo de la membrana. A) Pensemos en una célula prototípica que contenga inicialmente las mismas concentraciones de iones de potasio intracelulares (K^+) y de aniones impermeantes (A^-). Supongamos que los iones puedan salir de la célula sólo a través de un único canal selectivo para K^+. En este caso, hay un gradiente químico fuerte para que tanto K^+ como A^- salgan de la célula, pero no hay fuerza eléctrica que favorezca el flujo de iones, ya que la suma eléctrica de las cargas intracelulares es cero. **B)** Los K^+ empiezan a salir de la célula por el canal selectivo de K^+, pero los A^- se quedan dentro de la célula porque no tienen ninguna vía de salida. Por tanto, el gradiente químico de K^+ a través de la membrana se reduce. Conforme los K^+ salen de la célula, la carga negativa neta de los A^- que permanecen en la célula genera un potencial de membrana negativo que ejerce una fuerza eléctrica que se opone al flujo de salida de K^+. Esta fuerza se ejerce en dirección opuesta a la del gradiente químico; a consecuencia de esto, el gradiente electroquímico total (la suma de la fuerza química y la fuerza eléctrica) es inferior a la del gradiente químico solo. **C)** Cuando el gradiente eléctrico es igual y opuesto al gradiente químico, el sistema está en equilibrio y no se produce ningún flujo neto de iones. El voltaje resultante de la separación de cargas en equilibrio se denomina **potencial de Nernst.**

una temperatura de 37 °C) y $[X]_{out}$ y $[X]_{in}$ son las concentraciones extracelulares e intracelulares, respectivamente, del ion X. La fuerza conductora electroquímica sobre el ion X es igual a la diferencia entre el potencial real de la membrana y el potencial de Nernst de ese ion, $V_m - V_x$.

El tercer factor determinante del potencial de reposo de la membrana son las bombas de iones activas y pasivas que mueven los iones a través de la membrana. Estas bombas rigen la concentración de iones dentro y fuera de la célula y actúan como generadores de corriente neta al mover carga neta a ambos lados de la membrana, lo que se denomina **transporte electrógeno.** Muchas bombas tienen un papel fisiológico importante en el mantenimiento de gradientes de iones; entre ellas están la bomba de Na^+/K^+ dependiente de ATP (que expulsa tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ que entran en la célula) y el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (que expulsa un ion Ca^{2+} por cada tres iones Na^+ que entran en la célula). La acción coordinada de estas bombas regula de forma estricta las concentraciones extracelulares e intracelulares de todos los cationes y aniones con relevancia biológica. Conociendo los valores de estas concentraciones de iones, pueden calcularse los potenciales de Nernst de estos cationes y aniones a la temperatura fisiológica y, de ahí, el valor del potencial transmembrana en el que la fuerza conductora neta de cada ion es igual a cero (tabla 7-1).

Las diferencias entre las concentraciones extracelulares e intracelulares de los cuatros iones principales pueden atribuirse a variaciones en la cuantía del transporte de cada ion (mediado por bombas e intercambiadores en la membrana plasmática) y a variaciones en la permeabilidad de la membrana para cada ion (mediadas por canales selectivos para cada tipo de ion). Las permeabilidades iónicas relativas de la membrana neuronal en reposo son $K^+ >> Cl^- > Na^+ >> Ca^{2+}$. Como el K^+ es el ion más permeante en condiciones de reposo, el potencial de la membrana en reposo se aproxima más al potencial de Nernst para el K^+ (alrededor de –90 mV). En realidad, el potencial de la membrana en reposo es superior al que correspondería por el K^+ porque hay que sumar la

TABLA 7-1. Potenciales de equilibrio de Nernst de los iones más importantes

ION	CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR	CONCENTRACIÓN INTRACELULAR	ECUACIÓN DE NERNST DEL ION	POTENCIAL DE NERNST DEL ION
Na^+	145 mM	15 mM	26,7 ln (145/15)	$V_{Na^+} = +61$ mV
K^+	4 mM	140 mM	26,7 ln (4/140)	$V_{K^+} = -95$ mV
Cl^-	122 mM	4,2 mM	–26,7 ln (122/4,2)	$V_{Cl^-} = -90$ mV
Ca^{2+}	1,5 mM	$\approx 1 \times 10^{-5}$ mM	26,7/2 ln (1,5/1 × 10^{-5})	$V_{Ca^{2+}} = +159$ mV

Los valores calculados del potencial de Nernst son los típicos del músculo esquelético de los mamíferos. Muchas células humanas tienen gradientes iónicos transmembrana parecidos.

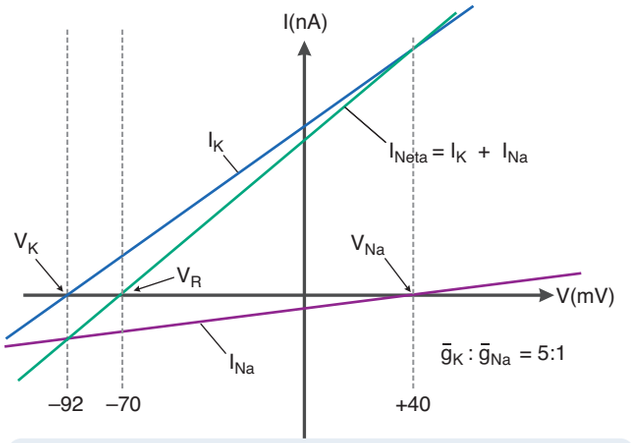


FIGURA 7-4. Contribución relativa de K^+ y Na^+ al potencial de reposo de la membrana. La combinación de las permeabilidades de membrana relativas de K^+ y Na^+ y otros iones y los potenciales de Nernst (de equilibrio electroquímico) de estos iones determina el potencial de reposo de la membrana. En el ejemplo ilustrado, la conductancia de K^+ es cinco veces la conductancia de Na^+ (la cual está representada por las pendientes de las líneas de *I* frente a *V* para I_K e I_{Na}, respectivamente). Es decir, la membrana es cinco veces más permeable al K^+ que al Na^+. La corriente de K^+ se define con I_K [$I_K = \bar{g}_K (V - V_K)$], mientras que la corriente de Na^+ se define con I_{Na} [$I_{Na} = \bar{g}_{Na} (V - V_{Na})$]. (En este ejemplo, $\bar{g}_K$ y $\bar{g}_{Na}$ son conductancias constantes con todos los voltajes.) I_{Neta}, la corriente neta de la membrana, es la suma de estas dos corrientes ($I_{Neta} = I_K + I_{Na}$). El potencial «de reposo» de la membrana (V_R) es el valor de V en el que I_{Neta} es igual a cero. En este ejemplo, obsérvese que V_R es parecido a V_K, aunque mayor. Esto se debe a que, aunque K^+ sea el principal determinante del potencial de reposo, la corriente menor de Na^+ despolariza V_R hacia un valor más positivo que el de V_K.

permeabilidad adicional, aunque débil, de otros iones. Por tanto, aunque el K^+ sea el ion más permeante, la permeabilidad de los demás iones y la acción de las bombas «electrógenas» contribuyen también al potencial de reposo global. En el *estado de equilibrio estacionario* que define el auténtico potencial de reposo de la membrana (fig. 7-4), $\boldsymbol{V_m}$ no es igual al potencial de Nernst para ninguno de los iones individualmente, y cada tipo de ion experimenta una fuerza electroquímica neta. Expresado de otra forma: $\boldsymbol{(V_m - V_{ion})}$ es distinta de cero, y hay pequeños flujos de iones. La suma algebraica de estas corrientes de entrada y salida es pequeña, y se contrarresta por corrientes de bombas electrógenas activas, de modo que no hay corriente *neta* a través de la membrana en reposo. Se ha estimado que hasta el 25 % de toda la energía celular que hay en tejidos excitables se consume en mantener los gradientes de iones a ambos lados de las membranas celulares.

La ecuación de Goldman

El ejemplo representado en la figura 7-3 describe un caso en el que sólo un tipo de iones fluye a través de la membrana plasmática. En la realidad, muchas células tienen varios canales diferentes que son selectivos para distintos iones, los cuales contribuyen al potencial de reposo global de la membrana. Cuando el potencial de reposo está determinado por dos o más especies iónicas, la influencia de cada especie se rige por sus concentraciones dentro y fuera de la célula y por la permeabilidad relativa de la membrana a ese ion. Desde el punto de vista cuantitativo, esta relación se expresa mediante la **ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz**:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o} \qquad \textbf{Ecuación 7-3}$$

donde $\boldsymbol{P_x}$ es la permeabilidad de la membrana al ion x. ($\boldsymbol{P_x}$ se expresa en forma de fracción; un valor de 1 indica la máxima permeabilidad.) En esencia, esta expresión indica que cuanto mayores sean el gradiente de concentración de un ion concreto y la permeabilidad de la membrana mayor contribución tendrá este ion en la determinación del potencial de la membrana. En el caso extremo, cuando sea exclusivamente la permeabilidad de un solo ion la que determine el potencial, la ecuación de Goldman revierte a la ecuación de Nernst correspondiente a ese ion. Por ejemplo, si $\boldsymbol{P_K >> P_{Cl}, P_{Na}}$, la ecuación se convierte en:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

Otra opción posible es que si $\boldsymbol{P_{Na}}$ excede con mucho del valor de $\boldsymbol{P_K, P_{Cl}}$, entonces $\boldsymbol{V_m \sim V_{Na}}$, y la membrana se despolariza intensamente. Este importante concepto liga los cambios en la permeabilidad del canal iónico a los cambios en el potencial de membrana. *Siempre que se abre un canal selectivo de iones, el potencial de membrana deriva hacia el potencial de Nernst correspondiente a ese ion.* La contribución relativa de un canal concreto al potencial global de membrana depende de la magnitud del flujo de iones por ese canal. Los cambios a lo largo del tiempo en las permeabilidades de la membrana para el Na^+ y el K^+ (y, en células cardíacas, el Ca^{2+}) constituyen la característica más distintiva de los tejidos excitables eléctricamente: el potencial de acción.

El potencial de acción

Según la ley de Ohm, el paso de una pequeña cantidad de corriente a través de una membrana celular provoca un cambio en el voltaje de la membrana, que alcanza un nuevo valor de equilibrio estacionario, determinado por la resistencia de la membrana (v. el apartado anterior). El curso temporal de este cambio de voltaje está determinado por el producto de la resistencia $\boldsymbol{r_m}$ y la capacitancia eléctrica $\boldsymbol{c_m}$ de la membrana, con una constante de velocidad igual a $\boldsymbol{[r_m \times c_m]^{-1}}$. (La capacitancia eléctrica de la membrana se debe a que ésta tiene un aislante, el núcleo hidrocarbonado de los fosfolípidos de la membrana, situado entre dos conductores, las soluciones iónicas que hay a cada lado de la membrana [v. fig. 7-2]. Los condensadores acumulan carga en ambas superficies y necesitan tiempo para cambiar la magnitud de esta carga.) Si el cambio de potencial estimulado es inferior al valor **umbral,** el voltaje de la membrana cambia gradualmente y vuelve a su valor de reposo cuando se extingue la corriente de estimulación (fig. 7-5 A). En cambio, si el voltaje de la membrana experimenta un cambio positivo por encima del valor umbral, ocurre algo drástico: el voltaje de la membrana aumenta mucho más rápido, hasta alcanzar un valor de aproximadamente +50 mV, y luego desciende hasta su valor de reposo de cerca de –80 mV (fig. 7-5 B). Este fenómeno «supraumbral» se conoce como **potencial de acción (PA)**. Lo que es más importante, los estímulos hiperpolarizantes no pueden desencadenar un PA (fig. 7-5 C).

En la mayoría de las neuronas, el balance entre los canales de sodio y potasio dependientes de voltaje regula el PA. (En las células cardíacas, los canales de sodio dependientes de voltaje

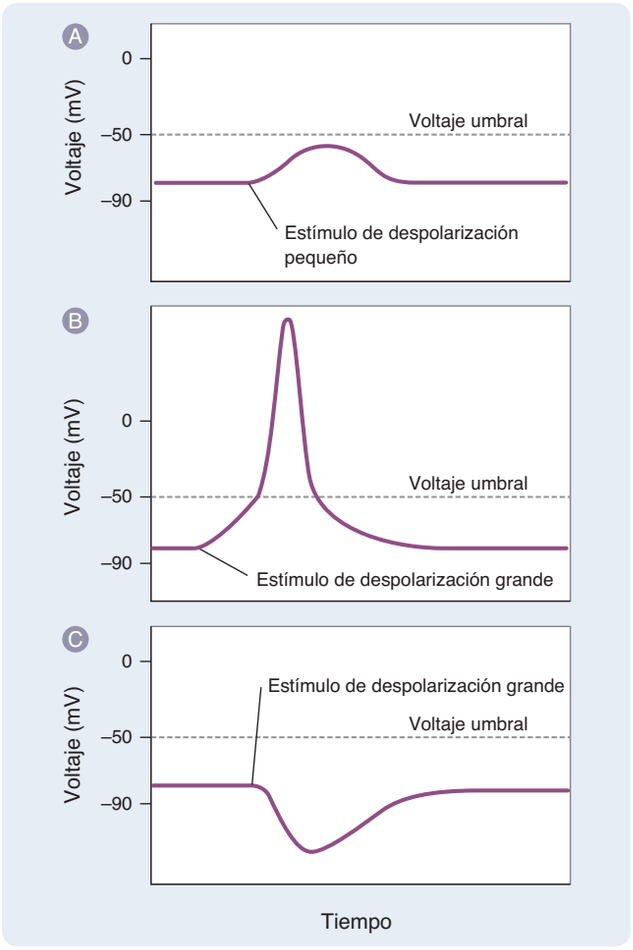


FIGURA 7-5. El potencial de acción. A) En el ejemplo representado aquí, una célula en reposo tiene un potencial de membrana de aproximadamente –80 mV. Si se aplica un estímulo de despolarización pequeño a la célula (p. ej., un estímulo que abra unos pocos canales de calcio dependientes de voltaje), la membrana se despolariza lentamente en respuesta al flujo de entrada de iones de Ca^{2+}. Una vez que termina el estímulo y se cierran los canales de calcio, la membrana vuelve a su potencial de reposo. El curso temporal del cambio de voltaje está determinado por la capacidad eléctrica de la membrana (v. fig. 7-2). **B)** Si se aplica un estímulo de despolarización a la célula lo bastante grande como para que el potencial de membrana supere el voltaje «umbral», la membrana se despolariza rápidamente a unos +50 mV y vuelve después a su potencial de reposo. Este fenómeno se denomina **potencial de acción;** su magnitud, su curso temporal y su forma están determinados por los canales de calcio y potasio dependientes de voltaje que se abren en respuesta a la despolarización de la membrana. **C)** En comparación, la aplicación de un estímulo de hiperpolarización a una célula no genera un potencial de acción, independientemente de la magnitud de la hiperpolarización.

intervienen también en la regulación del PA; v. cap. 23). Los canales de sodio dependientes de voltaje conducen una corriente de entrada que despolariza la célula al comienzo del PA. Los canales de potasio dependientes de voltaje conducen una corriente de salida que repolariza la célula al término del PA, preparándola para el siguiente fenómeno de excitación. La figura 7-6 representa las relaciones entre corriente y voltaje (I-V) del canal de sodio dependiente de voltaje y del canal de potasio «en reposo». La conductancia total de Na^+ de la membrana es el producto de la conductancia de un único canal de sodio abierto, el número total de canales de sodio y la probabilidad de que haya un canal de sodio abierto, P_o. *La clave de la excitabilidad de la membrana está en la dependencia de voltaje de* P_o, lo cual está representado en la figura 7-6 A. La despolarización rápida de la membrana hasta –50 mV o más provoca la apertura de los canales de sodio, con una probabilidad que puede llegar hasta un valor máximo de 1,0, alrededor de los 0 mV. La probabilidad de apertura de canales representa la fracción de todos los canales de sodio que se abren en respuesta a un pico aislado de voltaje. Por ejemplo, cuando los potenciales son muy negativos (p. ej., –85 mV), básicamente no hay ningún canal de sodio abierto; cuando la membrana se despolariza sobrepasando los 0 mV, la mayor parte de los canales de sodio o incluso todos se abren, y si se producen despolarizaciones rápidas de hasta –25 mV, se abren aproximadamente la mitad de los canales de sodio. Éstas son las relaciones que se dan cuando se aplica una despolarización constante sobre la membrana (en lo que se denomina **pinzamiento de voltaje**); cuando la despolarización breve de un PA estimula la membrana, son menos los canales de sodio que tienen tiempo de pasar al estado abierto, quedando una reserva importante de canales cerrados que proporcionan un margen de seguridad para la transmisión de impulsos.

Recuérdese que la corriente iónica es el producto de la conductancia iónica (g) y una diferencia de potencial. En iones, la diferencia de potencial es igual a la fuerza de conducción electroquímica, $V_m - V_x$, donde V_x es el potencial de Nernst del ion especificado. Por ejemplo, en la corriente de Na^+:

$$I_{Na} = g_{Na}(V_m - V_{Na})$$

o

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} P_o (V_m - V_{Na}) \qquad \textbf{Ecuación 7-4}$$

Aquí, $\bar{g}_{Na}$ es la conductancia de Na^+ de la membrana cuando todos los canales de sodio están abiertos, y P_o es, como se ha comentado antes, la probabilidad de que un canal cualquiera de sodio esté abierto. En la figura 7-6 B puede verse la representación gráfica de esta ecuación, en la que la corriente de Na^+ de una membrana «totalmente activada» queda representada por la línea recta con pendiente positiva que pasa por V_{Na}. Si la conductancia de Na^+ no fuera dependiente de voltaje (es decir, si g_{Na} fuera siempre igual a $\bar{g}_{Na}$), esta línea se extendería por el intervalo de voltaje negativo, como puede apreciarse con la línea punteada de extrapolación. No obstante, la dependencia de voltaje de P_o (fig. 7-6 A) hace que la conductancia de Na^+, g_{Na}, sea dependiente de voltaje, lo que provoca una desviación de la I_{Na} con respecto a su estado teórico «totalmente activado». Por tanto, si aumentan las despolarizaciones a partir del estado de reposo (p. ej., porque se aplique un estímulo), se generan corrientes de entrada de Na^+ que primero se incrementan a medida que se abren más canales y luego disminuyen conforme V_m se acerca a V_{Na} (fig. 7-6 B).

Los canales de potasio conducen corrientes de salida que se oponen a las acciones despolarizantes de las corrientes de entrada de Na^+. Aunque hay muchos tipos de canales de potasio con dependencias diversas para la apertura/cierre, sólo necesitamos fijarnos en dos tipos para apreciar el papel de los canales de potasio en la excitabilidad. Estos dos tipos de canales de potasio son los canales de «fuga» independientes de voltaje y los canales de «rectificador retardado» dependientes de voltaje. Los **canales de fuga** son canales de potasio que contribuyen al potencial de reposo de la membrana, permaneciendo abiertos durante el intervalo negativo de los potenciales de membrana. La corriente de K^+ que fluye por estos canales está representada por la línea punteada de la figura 7-6 B; en estos canales, la corriente de K^+ es hacia fuera para todos los valores de $V_m > V_K$.

La suma de I_{Na} e $I_{K(fuga)}$ está representada por la línea azul punteada de la figura 7-6 C. Hay tres puntos importantes en esta línea que definen tres aspectos críticos del PA. La corriente iónica

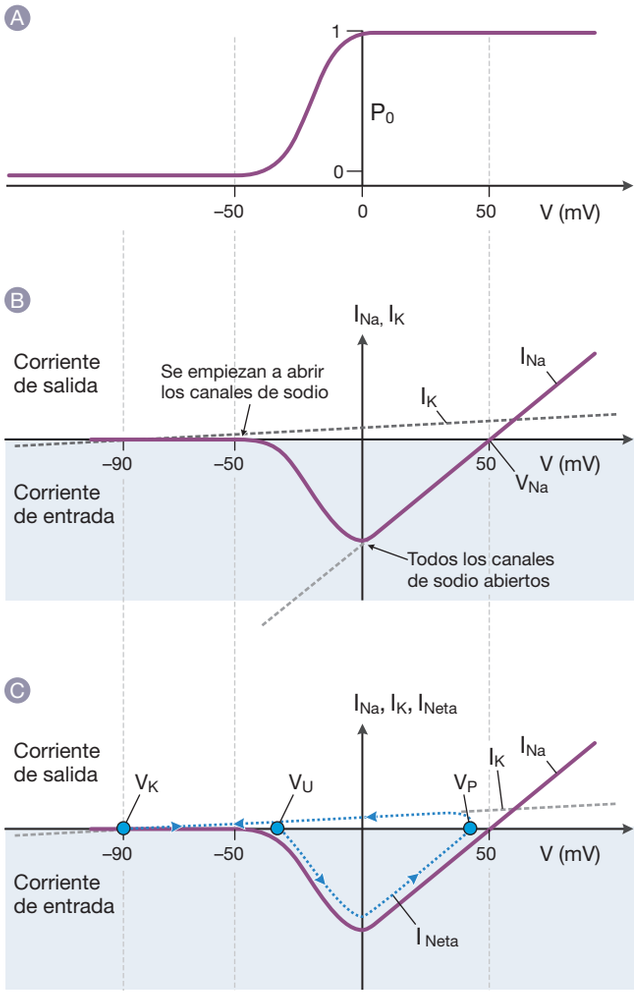


FIGURA 7-6. La actividad de los canales depende del voltaje. A) P_o, la probabilidad de que se abra un canal de sodio dependiente de voltaje, es una función del voltaje de la membrana (V). A voltajes más negativos de −50 mV, la probabilidad de que un canal de sodio dependiente de voltaje se abra es muy escasa. A voltajes más positivos de −50 mV, esta probabilidad empieza a aumentar y se acerca a 1,0 (es decir, una probabilidad del 100% de que se abra el canal) a 0 mV. Estas probabilidades también son generalizables a una población de canales de sodio dependientes de voltaje, con lo que prácticamente la totalidad de los canales de sodio dependientes de voltaje de la membrana se abrirán a 0 mV. **B)** La corriente de Na^+ a través de una membrana (I_{Na}) es una función de la dependencia de voltaje de los canales de sodio que conducen la corriente. A voltajes más negativos de −50 mV, la corriente de sodio es 0. A medida que el voltaje aumenta por encima de −50 mV, los canales empiezan a abrirse, y se produce una corriente de entrada de Na^+ cada vez mayor (negativa). El flujo máximo de entrada de Na^+ se alcanza a 0 mV, cuando todos los canales están abiertos. A medida que el voltaje continúa aumentando por encima de 0 mV, la corriente de Na^+ continúa siendo de entrada, pero se va reduciendo, debido a que el flujo de entrada de los iones Na^+ cargados positivamente es contrarrestado por el potencial intracelular cada vez más positivo. La corriente de Na^+ es 0 a V_{Na} (el potencial de Nernst de Na^+) porque, a este voltaje, los gradientes eléctrico y químico del flujo de iones Na^+ se contrarrestan. A voltajes más positivos que V_{Na}, la corriente de Na^+ es de salida (positiva). La *línea punteada* indica la relación que habría entre la corriente de Na^+ y el voltaje si la probabilidad de que se abrieran los canales de sodio no dependiera del voltaje. La corriente de K^+ que circula por los «canales de fuga» de potasio independientes de voltaje está representada por la línea punteada (I_K). **C)** La suma de las corrientes de Na^+ (I_{Na}) y de K^+ (I_K) de la membrana plasmática demuestra la existencia de tres puntos de transición claves en el gráfico I-V *(señalados con círculos azules)* en los que la corriente neta es 0. El primero de estos puntos tiene lugar a un potencial de membrana de −90 mV, donde V = V_K. A este voltaje, un pequeño aumento de potencial (es decir, una despolarización pequeña) provoca una corriente de salida de K^+ (positiva) que devuelve el potencial de la membrana hacia V_K. El segundo punto se da a V_{Umbral}, el voltaje umbral (V_U). Con este voltaje, $I_{Na} = -I_K$; si de despolariza aún más la membrana, se abren más canales de sodio dependientes de voltaje y se genera una corriente (de entrada) negativa neta, que inicia el potencial de acción. El tercer punto se da en V_{Pico}, el voltaje pico (V_P). Con este voltaje se produce la transición de una corriente negativa neta a una corriente (de salida) positiva neta. A medida que se inactivan los canales de sodio, la corriente positiva neta está dominada por I_K, y el potencial de membrana vuelve hacia V_K (es decir, la membrana se repolariza).

neta (I_{Neta}) es cero en estos tres puntos. Primero, en reposo, $\boldsymbol{V_m \approx V_K}$. En estas condiciones, las despolarizaciones pequeñas y transitorias de la membrana causadas por estímulos «externos» dan lugar a corrientes netas de salida, gracias a las conductancias de iones que repolarizan la membrana nuevamente al estado de reposo cuando cesa el estímulo externo. En segundo lugar, cuando $\boldsymbol{V_m = V_U}$, las corrientes de salida de K^+ se contrarrestan con las corrientes de entrada de Na^+, y la corriente neta también es cero. No obstante, en estas condiciones incluso una pequeña despolarización posterior genera una corriente de entrada neta que despolariza todavía más la membrana, lo cual aumenta la corriente de entrada y la despolarización de la membrana. *Este bucle de retroalimentación positiva constituye la fase de elevación del PA.* Por tanto, el PA se produce en respuesta a cualquier despolarización rápida que sobrepase V_U, lo que se denomina **potencial umbral.** En tercer lugar, $\boldsymbol{V_p}$ es el potencial en el punto máximo del PA. Una vez que V_m alcanza su despolarización máxima, la corriente neta cambia de signo de dentro hacia fuera, y en consecuencia la membrana se empieza a repolarizar.

Los canales de potasio dependientes de voltaje **(rectificador retardado)** contribuyen a la fase de repolarización rápida del PA. Aunque la despolarización de la membrana abre estos canales, se abren y se cierran más lentamente de lo que lo hacen los canales de sodio en respuesta a la despolarización. Por tanto, la corriente de entrada de Na^+ domina la fase temprana (despolarización) del PA, y la corriente de salida de K^+ domina la fase posterior (repolarización) (fig. 7-7). De ahí que el PA se caracterice por una despolarización rápida inicial (causada por una corriente rápida de entrada de Na^+) seguida de una repolarización prolongada (causada por una corriente de salida de K^+ más lenta y sostenida).

La última característica que determina la excitabilidad de la membrana es la duración limitada del tiempo de apertura de los canales de sodio en respuesta a la despolarización de la membrana. Después de abrirse en respuesta a una despolarización rápida de la membrana, la mayor parte de los canales de sodio pasan a un estado cerrado en el que están **inactivados** (es decir, no pueden abrirse después). Los canales sólo dejan de estar inactivados cuando la membrana se repolariza, momento en el que los canales de sodio recuperan el estado cerrado de reposo, desde el que pueden abrirse en respuesta a un estímulo. Esta inactivación de la conductancia de Na^+, combinada con el lento declive de la conductancia de K^+ dependiente de voltaje, produce cambios dinámicos en la excitabilidad de la membrana. Tras un solo PA, hay menos canales de sodio que puedan abrirse (es decir, $\bar{g}_{Na}$ es temporalmente menor), se abren más canales de potasio (es decir, g_K es mayor), cambian las corrientes iónicas correspondientes y *V_U es más positivo que antes del PA*. Durante este período, una membrana excitable se encuentra en el denominado **estado refractario,** que dura desde el momento inmediatamente posterior al PA hasta que las condiciones de inactivación rápida de g_{Na} y de activación lenta de g_K han vuelto a sus valores de reposo. Si los estímulos de despolarización son muy lentos, no conseguirán inducir un PA, aun cuando la membrana alcance el potencial umbral definido por un estímulo de despolarización rápida; esto se

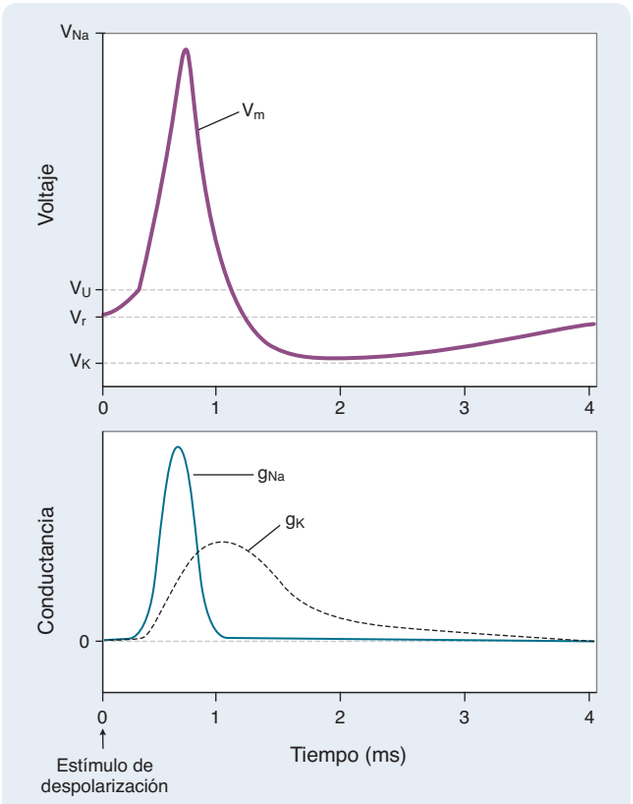


FIGURA 7-7. Curso temporal de conductancias de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje. Durante el curso de un potencial de acción, el voltaje transmembrana (V_m) aumenta primero rápidamente de V_U a V_{Na} y luego desciende por debajo de V_U y se acerca más despacio a V_K. La forma y la duración del potencial de acción se pueden explicar por los distintos cursos temporales de las corrientes de Na^+ y K^+ dependientes del voltaje. En respuesta a un estímulo despolarizante, la conductancia de Na^+ (g_{Na}) aumenta rápidamente debido a la rápida apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje y luego se reduce debido a la inactivación de los canales de sodio. La conductancia de K^+ (g_K) aumenta a la vez que g_{Na}, pero tarda más en alcanzar la conductancia máxima debido a que la velocidad de apertura de los canales de potasio dependientes de voltaje es menor. Finalmente, g_K es mayor que g_{Na}, y la membrana se repolariza. (V_{Na}, V_K, potenciales de Nernst de Na^+ y K^+, respectivamente; V_r, potencial de reposo de la membrana; V_U, potencial umbral para la activación del potencial de acción.)

debe a la acumulación de canales de sodio inactivados durante el estímulo de despolarización lenta.

La propiedad de inactivación de los canales de sodio es importante para la noción de **bloqueo dependiente del uso,** como se expone en los capítulos 11 y 23. También puede ocurrir que en ciertas enfermedades las células expresen canales de sodio que no se inactivan por completo, y que por tanto siguen conduciendo una corriente de entrada después de que haya cesado el PA. Estas corrientes podrían servir para aumentar el potencial de la membrana por encima de V_U, con lo que inducirían descargas repetidas. Parece ser que ciertas afecciones, como la miotonía y el dolor neuropático, tienen su origen en este tipo de expresión alterada de los canales de sodio.

FARMACOLOGÍA DE LOS CANALES IÓNICOS

Hay muchos fármacos que actúan directamente sobre los canales iónicos y provocan cambios en la excitabilidad de la membrana. Por ejemplo, los anestésicos locales se inyectan a nivel local en concentraciones elevadas para que bloqueen los canales de sodio en las neuronas periféricas y las de la médula espinal; este bloqueo inhibe la propagación de los PA y evita que estos nervios transmitan estímulos sensoriales (como, por ejemplo, el dolor; v. cap. 11). A concentraciones muy inferiores, estos fármacos y los antiarrítmicos con una estructura similar actúan por vía sistémica para suprimir los PA anómalos en el corazón y para tratar el dolor neuropático y algunas formas de miotonía (v. cap. 23). Los fármacos que bloquean los canales de potasio se usan para tratar ciertos tipos de arritmias cardíacas, y en el futuro se podrían utilizar para reducir los déficits de conducción nerviosa secundarios a enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple y las lesiones de la médula espinal. Los canales de calcio se bloquean directamente con fármacos empleados para tratar la hipertensión; dichos fármacos hacen que se relaje el músculo liso vascular y reducen la resistencia vascular general. También, algunas cardiopatías se tratan con bloqueadores selectivos de los canales de calcio cardíacos (v. cap. 21). Del veneno de un caracol marino (el género *Conus*) se han extraído bloqueadores muy potentes y selectivos de una clase determinada de canales de calcio neuronales, que luego se han administrado en el líquido cefalorraquídeo para tratar casos graves de dolor neuropático. La **tetrodotoxina,** la neurotoxina del pez globo del caso introductorio, bloquea la mayor parte de los canales de sodio dependientes de voltaje neuronales con una afinidad elevada. En consecuencia, la tetrodotoxina puede inhibir la propagación de los PA en el sistema nervioso, lo que provoca una parálisis mortal si se ingiere en cantidad suficiente. Se puede modificar el funcionamiento de los canales iónicos mediante una modulación farmacológica de los receptores que regulan los canales, como se describe a continuación.

TRANSMISIÓN ELECTROQUÍMICA

Las neuronas se comunican unas con otras y con otros tipos de células mediante la liberación controlada de pequeñas moléculas o péptidos denominados **neurotransmisores.** Éstos pueden liberarse a la circulación y producir su efecto en órganos distantes, o pueden difundirse a poca distancia y producir su efecto en células diana yuxtapuestas al actuar sobre conexiones especializadas denominadas **sinapsis.** Por tanto, la transmisión sináptica integra señales eléctricas (cambios en el voltaje de la membrana plasmática de la célula presináptica) con señales químicas (liberación de neurotransmisor en la célula presináptica y unión ulterior del transmisor a receptores situados en la membrana de la célula postsináptica). Por ello, a la transmisión sináptica se denomina a menudo **transmisión electroquímica.**

La secuencia general de procesos fundamentales para la transmisión electroquímica es la siguiente (fig. 7-8):

1. Varias enzimas citoplásmicas sintetizan neurotransmisores, que se acumulan en la neurona. Entre los neurotransmisores comunes están la acetilcolina (ACh), la noradrenalina, el ácido γ-aminobutírico (GABA), el glutamato, la dopamina y la serotonina. La mayoría de las neuronas están especializadas en liberar sólo un tipo de neurotransmisor: esta especialización viene dada en gran medida por las enzimas responsables de la síntesis de dicho neurotransmisor que se expresan en esa neurona. Después de su síntesis, los neurotransmisores se transportan de forma activa desde el citoplasma a vesículas intracelulares (a menudo denominadas **vesículas sinápticas**) en las que alcanzan concentraciones elevadas. Estas vesículas se cargan mediante la actividad coordinada de una serie de

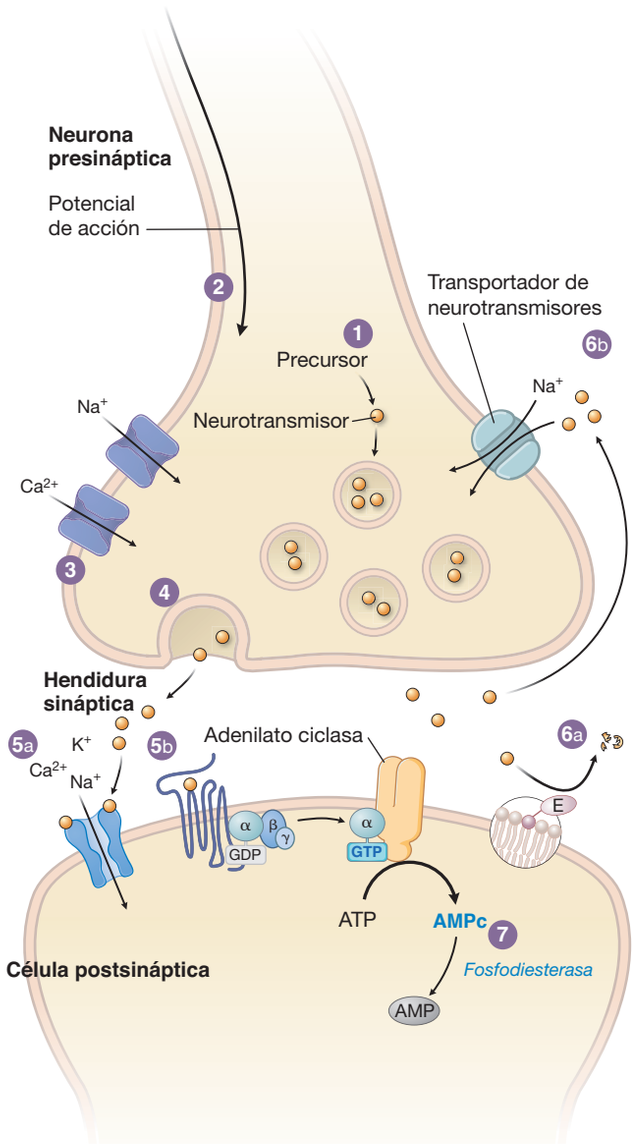


FIGURA 7-8. Pasos en la transmisión sináptica. La transmisión sináptica se puede dividir en una serie de pasos que vinculan la despolarización eléctrica de la neurona presináptica con la señalización química entre las células presinápticas y postsinápticas. La neurona sintetiza el neurotransmisor a partir de los precursores y almacena el transmisor en vesículas **(1).** Un potencial de acción que discurre por la neurona despolariza el terminal presináptico neuronal **(2).** La despolarización de la membrana activa los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2} en el terminal presináptico **(3).** El aumento del Ca^{2+} citosólico permite la fusión de las vesículas con la membrana plasmática de la neurona presináptica, con lo que se libera el neurotransmisor en la hendidura sináptica **(4).** El neurotransmisor se difunde por la hendidura sináptica y se une a uno de dos tipos de receptores postsinápticos **(5).** La unión del neurotransmisor a receptores ionotrópicos hace que se abran canales y cambia la permeabilidad de la membrana postsináptica a iones. Esto también puede alterar el potencial de la membrana postsináptica **(5a).** La unión del neurotransmisor a los receptores metabotrópicos de la célula postsináptica activa cascadas de señalización intracelulares; en el ejemplo se ve cómo la activación de proteínas G lleva a que la adenilato ciclasa genere AMPc. A su vez, dicha cascada de señalización puede activar otros canales selectivos de iones *(esto no está representado en la figura)* **(5b).** Se pone fin a la señal con la retirada del transmisor de la hendidura sináptica **(6).** El neurotransmisor puede ser degradado por enzimas (*E*) en la hendidura sináptica **(6a).** Alternativamente, el neurotransmisor puede ser reciclado en la célula presináptica por recaptación mediante transportadores **(6b).** Varias enzimas, como la fosfodiesterasa, que degradan las moléculas de señalización intracelulares postsinápticas, como el AMPc, también pueden poner fin a la señal **(7).**

proteínas de membrana vesiculares. En la mayoría de los casos, un transportador dependiente de ATP bombea protones del citoplasma a la vesícula, creando de esta manera un gradiente de protones a ambos lados de la membrana. Gracias a la energía electroquímica de este gradiente de protones, los transportadores de neurotransmisores tienen el combustible necesario para el transporte activo de moléculas de neurotransmisor del citoplasma a la vesícula. Las vesículas llenas de neurotransmisores pasan por un proceso de acoplamiento y se ceban en la «zona activa» de la membrana plasmática del terminal presináptico, una estructura celular especializada en la liberación de neurotransmisores.

2. Cuando se alcanza el voltaje umbral en la neurona, se inicia un PA, el cual se propaga por la membrana axónica hasta el terminal del nervio presináptico.
3. La despolarización de la membrana del terminal del nervio provoca la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y una entrada de Ca^{2+} a través de estos canales abiertos hacia el interior del terminal presináptico. En muchas neuronas, esta entrada de Ca^{2+} está regulada por los canales de calcio de tipo P/Q (Ca_v 2.1) o tipo N (Ca_v 2.2).
4. En el terminal presináptico, el rápido aumento de la concentración de Ca^{2+} libre en el citosol es percibido por un sistema de proteínas, lo que hace que las vesículas llenas de neurotransmisores se fusionen con la membrana plasmática presináptica (v. el apartado siguiente). Después de que se fusionen las vesículas, se libera el neurotransmisor en la hendidura sináptica.
5. El neurotransmisor liberado se difunde por la hendidura sináptica, donde puede unirse a dos clases de receptores que hay en la membrana postsináptica:
   - **a.** La unión del neurotransmisor a **receptores ionotrópicos** dependientes de ligandos hace que se abran los canales que controlan la circulación de iones a través de la membrana postsináptica. En cuestión de milisegundos, esta circulación de iones provoca **potenciales postsinápticos de excitación** o **de inhibición.**
   - **b.** La unión del neurotransmisor a **receptores metabotrópicos** (p. ej., receptores acoplados a proteínas G) desencadena cascadas de señalización de segundos mensajeros intracelulares. Estos fenómenos de señalización pueden luego modular el funcionamiento de los canales iónicos, lo que provoca cambios en el potencial postsináptico, aunque el transcurso de estos cambios es más lento (en general de segundos a minutos).

   Algunos neurotransmisores pueden unirse también a una tercera clase de receptores en la membrana *presináptica.* Estos receptores se denominan **autorreceptores** porque regulan la liberación de neurotransmisores.
6. Los potenciales postsinápticos de excitación (EPSP, *excitatory postsynaptic potentials*) y los potenciales postsinápticos de inhibición (IPSP, *inhibitory postsynaptic potentials*) se propagan de forma pasiva (es decir, sin generar un PA) a lo largo de la membrana de la célula postsináptica. Cuando se suma una gran cantidad de EPSP, el potencial de la membrana postsináptica puede superar un voltaje umbral (V_U). Si ocurre esto, se puede generar un PA en la célula postsináptica. (Este proceso no está representado en la fig. 7-8.)
7. La estimulación de la célula postsináptica finaliza con la retirada del neurotransmisor, la desensibilización del receptor postsináptico o una combinación de ambos factores. La retirada del neurotransmisor se produce mediante dos mecanismos:
   - **a.** La degradación del neurotransmisor por parte de enzimas en la hendidura sináptica.

b. La captación del neurotransmisor por parte de transportadores específicos hacia el terminal presináptico (o las células gliales circundantes), que ponen fin al efecto sináptico y permiten que el neurotransmisor se recicle en vesículas sinápticas y esté disponible para un nuevo fenómeno de liberación.

8. En receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G en la célula postsináptica, la finalización de la respuesta al estímulo de un transmisor depende también de las enzimas intracelulares que inactivan los segundos mensajeros (p. ej., las fosfodiesterasas que convierten el AMPc en su metabolito inactivo AMP).

La sinapsis química prototípica es la de la unión neuromuscular (v. más detalles en la fig. 9-4). En esta unión, las ramas terminales del axón motor se sitúan en una cavidad sináptica de la superficie de las células musculares. Cuando se activa la neurona, se libera ACh de los terminales de la neurona motora. La ACh liberada se difunde por la **hendidura sináptica** y se une a receptores ionotrópicos dependientes de ligando que hay en la membrana muscular postsináptica. Al unirse la ACh a sus receptores, aumenta de forma temporal la probabilidad de apertura de canales iónicos asociados a receptores. El poro del canal es permeable por igual al Na^+ y al K^+, y estos canales tienen un **potencial inverso** (es decir, un potencial con el que no fluye corriente neta por el canal) de aproximadamente 0 mV (la media de potenciales de Nernst de Na^+ y K^+ por separado). La corriente de entrada neta que pasa por estos canales abiertos despolariza la membrana de las células musculares. Aunque este **potencial de placa motriz** es lo bastante grande como para estimular un PA en el músculo, su magnitud es inusual, ya que la mayoría de los potenciales postsinápticos de excitación tienen una magnitud insuficiente como para estimular un PA. Lo más habitual es que tengan que darse a la vez varios potenciales postsinápticos de excitación neuronal, en un período de tiempo corto (~ 10 ms) y en sinapsis muy próximas entre sí, para que la despolarización sináptica alcance el valor umbral para desencadenar un PA.

En el apartado siguiente se destacan los puntos principales de los procesos básicos de neurotransmisión que pueden modificarse con agentes farmacológicos.

Regulación de vesículas sinápticas

Los terminales nerviosos contienen dos tipos de vesículas secretoras: **vesículas sinápticas de núcleo claro,** que son pequeñas, y **vesículas sinápticas de núcleo denso,** que son grandes. Las vesículas de núcleo claro almacenan y segregan neurotransmisores orgánicos pequeños como la ACh, el GABA, la glicina y el glutamato, mientras que en las vesículas de núcleo denso es más probable que haya neurotransmisores peptídicos o amínicos. Las vesículas de núcleo denso son parecidas a los gránulos secretores de las células endocrinas porque su descarga no se limita a las «zonas activas» de la célula presináptica. También hay una mayor probabilidad de que el vaciamiento de las vesículas

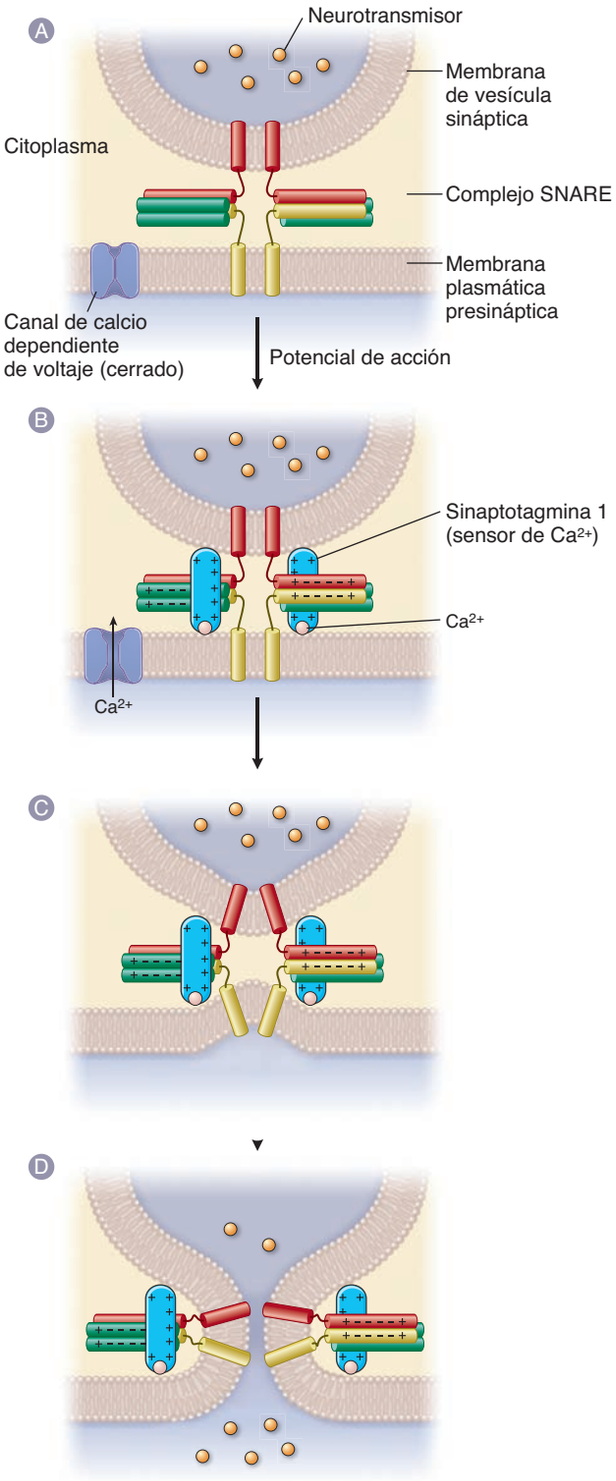


FIGURA 7-9. Modelo actual de liberación de neurotransmisor. A) Las vesículas sinápticas se adhieren cerca de la membrana plasmática de la neurona presináptica por medio de varias interacciones proteína-proteína. En la más importante de estas interacciones intervienen proteínas SNARE (receptor de la proteína soluble de adhesión NSF [factor sensible a N-etilmaleimida]) que están tanto en la membrana de la vesícula como en la membrana plasmática. Entre las proteínas SNARE se cuentan la sinaptobrevina *(en rojo),* la sintaxina 1 *(en amarillo)* y la SNAP-25 *(en verde).* Los canales de calcio dependientes de voltaje se hallan en la membrana plasmática, cerca de estos complejos SNARE, lo cual facilita que las proteínas fijadoras Ca^{2+} perciban la entrada de Ca^{2+} (sinaptotagmina 1, *en azul*); estas proteínas se encuentran en la membrana plasmática presináptica y/o en la membrana de las vesículas sinápticas. **B** a **D)** Los canales de calcio dependientes de voltaje se abren en respuesta a un potencial de acción, lo que permite la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior de la célula. El aumento del Ca^{2+} intracelular desencadena la unión de la sinaptotagmina 1 al complejo SNARE y la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana plasmática, de modo que se liberan moléculas de neurotransmisor en la hendidura sináptica. En la regulación de la fusión de las vesículas sinápticas pueden intervenir otras proteínas (Munc18-1, Munc13-1, complexina 1 y otras; *esto no está representado en la figura*).

de núcleo denso responda a un tren de impulsos (estimulación continua o rítmica) que a un solo PA. Ésta es la razón por la que las pequeñas vesículas de núcleo claro intervienen en procesos de transmisión química rápida, mientras que las grandes vesículas de núcleo denso intervienen en procesos de señalización lenta, modulatoria o distante.

En estos últimos años se han identificado muchas de las proteínas que controlan los movimientos de las vesículas sinápticas. La **sinapsina** es una proteína con afinidad dinámica por las vesículas sinápticas que también se une a la actina: gracias a esta unión, esta proteína puede unir las vesículas al citoesqueleto de actina citoplásmica de los terminales nerviosos. Como la sinapsina es un sustrato importante de varias proteína cinasas, incluidas las reguladas por AMPc y Ca^{2+}/calmodulina, existe la hipótesis de que estos segundos mensajeros intervienen en la liberación de neurotransmisores mediante el control de la disponibilidad de vesículas sinápticas para la exocitosis dependiente de Ca^{2+}. Los **SNARE** (receptor de la proteína soluble de adhesión NSF [factor sensible a N-etilmaleimida]) que hay en la membrana de las vesículas (sinaptobrevina) y en la membrana plasmática presináptica (sintaxina y SNAP-25) aportan la fuerza impulsora para la exocitosis de vesículas, tanto la regulada por Ca^{2+} como la independiente de Ca^{2+} (fig. 7-9). Para ejercer su efecto, parece ser que ciertas neurotoxinas, como la toxina del tétanos y la toxina botulínica (v. cap. 9), escinden selectivamente los SNARE, con lo que inhiben la exocitosis de las vesículas sinápticas. Las proteínas asociadas a los SNARE, como son, por ejemplo, la sinaptotagmina y la complexina, son fundamentales para que se alcance la sensibilidad al Ca^{2+} necesaria para la liberación de vesículas; junto con la sinapsina, los SNARE y otras proteínas de reciente descubrimiento que intervienen en la liberación de neurotransmisores podrían servir en el futuro de dianas para controlar con fármacos la transmisión sináptica.

Receptores postsinápticos

Hay muchos fármacos neuroactivos que ejercen su efecto sobre receptores postsinápticos. Estas proteínas integrales de membrana se pueden clasificar en dos clases: **ionotrópicas** y **metabotrópicas.**

Los receptores ionotrópicos, como, por ejemplo, los receptores de ACh nicotínicos y los receptores de GABA de tipo «A», están compuestos casi siempre por entre cuatro y cinco subunidades que se oligomerizan en la membrana y forman un canal dependiente de ligando. La unión de una molécula (o a veces dos) de ligando al receptor provoca un cambio conformacional alostérico que abre el poro del canal. Las subunidades que componen el mismo receptor funcional suelen variar según los tejidos, lo cual tiene como consecuencia que las propiedades farmacológicas concretas de los receptores a nivel molecular dependan del tejido. Por ejemplo, aunque la ACh sea el transmisor endógeno de todos los receptores colinérgicos nicotínicos, existen varios agonistas (o antagonistas) sintéticos que activan (o inhiben) selectivamente estos receptores en el músculo esquelético, los ganglios autónomos o el SNC (v. cap. 9).

Los receptores metabotrópicos son también variados. Aunque la mayoría de ellos son receptores acoplados a proteínas G, existen variaciones notables en los dominios extracelular y citoplásmico de estos receptores. Gracias a estas diferencias se pueden desarrollar agonistas (o antagonistas) que activen (o inhiban) subtipos específicos de receptores metabotrópicos.

Metabolismo y recaptación de transmisores

La alteración del metabolismo de los neurotransmisores supone un mecanismo importante de intervención farmacológica en las sinapsis. Los dos tipos principales de intervención consisten en la inhibición de la degradación de los neurotransmisores y el antagonismo de la recaptación de los neurotransmisores. La acetilcolinesterasa, que es la enzima que degrada la ACh, es un ejemplo del primer tipo de diana de fármaco. Los **inhibidores de la acetilcolinesterasa** constituyen los pilares del tratamiento de la miastenia grave (v. cap. 9).

Aún más importantes son los transportadores que facilitan la recaptación de neurotransmisores desde la hendidura sináptica hacia la célula presináptica. Como estos transportadores de recaptación son fundamentales para poner fin a la transmisión sináptica, los efectos de inhibirlos son profundos. Por ejemplo, los efectos psicotrópicos de la **cocaína** se deben a la capacidad de esta droga de inhibir la recaptación de dopamina y noradrenalina en el cerebro, y la utilidad terapéutica de antidepresivos como la **fluoxetina** probablemente se deba a que ésta inhibe la recaptación selectiva de serotonina (v. cap. 14). Como los transportadores de recaptación tienden a ser específicos del sustrato, se prevé que puedan diseñarse nuevos fármacos que apunten selectivamente también a otros subtipos específicos de transportadores.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La excitabilidad celular es un componente esencial de la comunicación intercelular. Los cimientos de la excitabilidad celular están en los gradientes electroquímicos que establecen las bombas de iones que hay por la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Los canales selectivos de iones permiten a las membranas celulares regular de forma selectiva la permeabilidad de la membrana a distintas especies iónicas, lo cual hace posible que un cambio en el voltaje de la membrana vaya asociado a una respuesta o un estímulo de carácter químico. El potencial de acción, un tipo especial de respuesta estereotipada que se da en células excitables, se ve posibilitado por las propiedades dependientes de voltaje de los canales de sodio y potasio.

Los procesos básicos de transmisión electroquímica constituyen el sustrato de la modulación farmacológica de los procesos de excitación y comunicación celular, temas que se tratan con más detalle a lo largo de este libro.

Agradecimientos

Agradecemos a Michael Ty sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathopysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008. *(Panorámica de neurofarmacología.)*

Rizo J, Rosenmund C. Synaptic vesicle fusion. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15:665–674. *(Resumen de los mecanismos que regulan la fusión de las vesículas sinápticas.)*

Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:57–69. *(Avances en la biología de las vesículas sinápticas.)*

Sutton MA, Schuman EM. Partitioning the synaptic landscape: distinct microdomains for spontaneous and spike-triggered neurotransmission. *Sci Signal* 2009;2:pe19. *(Investigación reciente sobre regulación de la transmisión sináptica.)*

8

Principios de fisiología y farmacología del sistema nervioso

Joshua M. Galanter, Susannah B. Cornes y Daniel H. Lowenstein

INTRODUCCIÓN Y CASO 93-94
NEUROANATOMÍA 93
Anatomía del sistema nervioso periférico 94
Sistema nervioso autónomo 94
Sistemas motor y sensitivo periféricos 95
Anatomía del sistema nervioso central 97
Cerebro 97
Diencéfalo 98
Cerebelo 98
Tronco del encéfalo 99
Médula espinal 99
Organización celular del sistema nervioso 99
Organización neuronal de vías largas 100
Organización neuronal en circuitos locales 100
Organización neuronal divergente de una sola fuente 101
NEUROFISIOLOGÍA 102
Neurotransmisores 102
Aminoácidos neurotransmisores 103
Aminas biógenas 104
Otros neurotransmisores de pequeño tamaño molecular 106
Neuropéptidos 106
La barrera hematoencefálica 106
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 108
Lecturas recomendadas 108

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso contiene más de 10 000 millones de neuronas. La mayor parte de las neuronas forman miles de conexiones sinápticas, lo que confiere al sistema nervioso una complejidad incomparable a la de cualquier otro sistema de órganos. Las interacciones entre los circuitos neuronales median funciones que van desde los reflejos primitivos hasta el lenguaje, pasando por los estados de ánimo y la memoria. Para llevar a cabo estas funciones, las neuronas que componen el sistema nervioso deben organizarse en redes funcionales, que, a su vez, se organizan en unidades anatómicas mayores.

En el capítulo anterior se vieron las características fisiológicas de las neuronas y se describió la transmisión eléctrica dentro de una neurona y la transmisión química de una neurona a otra. En este capítulo veremos los sistemas neuronales, analizando dos escalas de organización. Primero, la organización anatómica macroscópica del sistema nervioso, a fin de situar en contexto los sitios de acción de los fármacos que actúan sobre este sistema. Segundo, los patrones más importantes de conectividad neuronal (las denominadas *vías neuronales*), ya que sabiendo cómo se organizan las células neuronales para transmitir, procesar y modular las señales se podrán entender mejor los efectos de los fármacos en estas vías. En este capítulo hablaremos también de los principales tipos de neurotransmisores y de la barrera hematoencefálica; estos conceptos funcionales y metabólicos tienen consecuencias importantes para los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.

NEUROANATOMÍA

El sistema nervioso puede dividirse, desde un punto de vista estructural y funcional, en componentes periféricos y centrales. El **sistema nervioso periférico** abarca todos los nervios que discurren entre el sistema nervioso central y los sitios somáticos y viscerales. Desde el punto de vista funcional, se divide en el **sistema nervioso autónomo** (involuntario) y el **sistema nervioso sensitivo y somático** (voluntario).

El **sistema nervioso central (SNC)** contiene el cerebro, el diencéfalo, el cerebelo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. El SNC transmite y procesa señales recibidas del sistema nervioso periférico; al procesar estas señales se generan respuestas que se formulan y envían de vuelta al sistema nervioso periférico. Del SNC dependen funciones importantes como son la percepción (incluidos el procesamiento sensitivo, auditivo y visual), la vigilia, el lenguaje y la consciencia.

Golan3e_CH08_cast.indd 93 18/03/12 19:51

CASO

Marta P. es una mujer de 66 años que desde hace cuatro viene padeciendo la enfermedad de Parkinson, un trastorno neurológico provocado por una degeneración progresiva de las neuronas nigroestriatales que emplean dopamina como neurotransmisor, y que en su caso ha ido empeorando. Esta enfermedad provoca temblores en reposo, rigidez, dificultad para iniciar un movimiento e inestabilidad postural. Al visitar a su médico, la señora P. formula una queja poco común: «Creo que mi "sinemet" no funciona igual de bien cuando lo tomo con las comidas». La señora P. explica que hace poco ha empezado una nueva dieta «baja en hidratos de carbono» con la que ahora toma más proteínas a costa de no consumir otros alimentos con un elevado contenido en carbohidratos. Como esto le preocupa, la señora P. pregunta: «¿Podría ser que mi dieta tuviera que ver con esto?». Su médico le explica que la levodopa, un componente del Sinemet®, ayuda a reemplazar un compuesto químico en el cerebro que se produce en cantidad insuficiente a causa de la pérdida de determinadas neuronas del cerebro. Aunque hay muchos factores que pueden restar eficacia a la medicación, el médico de la señora P. corrobora su sospecha de que la dieta con un alto contenido en proteínas podría estar interfiriendo en la capacidad de la medicación de alcanzar el cerebro de la señora P. Recomienda a ésta que modere su ingesta de proteínas y que, si es necesario, tome una dosis mayor del fármaco después de una comida rica en proteínas. En la visita de seguimiento, la señora P. se muestra feliz de poder comunicar a su médico que su medicación es más eficaz ahora que está ingiriendo menos proteínas.

Preguntas

1. ¿Dónde está el sistema nigroestriatal? ¿Cómo provoca la degeneración de un grupo concreto de neuronas síntomas específicos como los que se observan en la enfermedad de Parkinson?
2. ¿Por qué se utiliza levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson y qué relación tiene este compuesto con la dopamina?
3. ¿Cómo interfiere el consumo de proteínas con el efecto de la levodopa?
4. ¿Por qué contiene Sinemet® tanto levodopa como carbidopa?

Anatomía del sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico regula las respuestas involuntarias del músculo liso y el tejido glandular. Por ejemplo, controla el tono vascular, la frecuencia cardíaca y la contractilidad, la contracción de las pupilas, la sudoración, la salivación, la piloerección («carne de gallina»), las contracciones uterinas, la motilidad gastrointestinal y el funcionamiento de la vejiga. El sistema nervioso autónomo se divide en el sistema nervioso **simpático,** del que dependen las respuestas del tipo «lucha o huida» y el sistema nervioso **parasimpático,** del que dependen las respuestas del tipo «descanso y asimilación». El sistema nervioso periférico somático y sensitivo lleva las señales sensitivas desde la periferia al SNC y las señales motoras desde el SNC al músculo estriado; estas señales regulan el movimiento voluntario (fig. 8-1).

Sistema nervioso autónomo

Las fibras de los nervios autónomos interactúan con sus órganos diana por medio de una vía de dos neuronas. La primera neurona empieza en el tronco del encéfalo o la médula espinal, y se denomina **neurona preganglionar.** La neurona preganglionar tiene una sinapsis fuera de la médula espinal con una **neurona posganglionar** que inerva el órgano diana.

Como explicamos más adelante, la ubicación anatómica de estas conexiones varía entre neuronas de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

Anatomía del sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático se denomina también **sistema dorsolumbar,** debido a que sus fibras preganglionares salen desde el primer segmento torácico al segundo o tercer segmento lumbar de la médula espinal (fig. 8-2). Concretamente, los somas de las neuronas preganglionares salen de las columnas **intermediolaterales** de la médula espinal. Los nervios preganglionares salen de la médula espinal por las raíces ventrales de cada nivel vertebral y forman sinapsis con las neuronas posganglionares de los ganglios simpáticos. La mayor parte de los ganglios simpáticos se encuentran en la cadena simpática, que consta de 25 pares de ganglios interconectados situados a cada lado de la columna vertebral. Los tres primeros ganglios, denominados **ganglio cervical superior, medio e inferior,** envían sus fibras posganglionares por los nervios craneales y raquídeos cervicales. El ganglio cervical superior inerva la pupila, las glándulas salivales y las glándulas lagrimales, así como también los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas de la cabeza y el rostro (fig. 8-2). Las neuronas posganglionares que salen de los ganglios cervicales intermedio e inferior, así como también de los ganglios torácicos, inervan el corazón y los pulmones. Las fibras que salen de los ganglios paravertebrales restantes inervan las glándulas sudoríparas, los músculos pilomotores y los vasos sanguíneos del músculo esquelético y la piel en todo el cuerpo.

Las neuronas posganglionares que inervan el tubo digestivo hasta el colon sigmoide, incluidos el hígado y el páncreas, salen de los ganglios que están situados delante de la aorta, en los orígenes de los vasos sanguíneos celíacos, mesentéricos superiores y mesentéricos inferiores (fig. 8-2). Por tanto, estos ganglios, a los que en conjunto se denomina **ganglios prevertebrales,** se conocen como **ganglio celíaco, ganglio mesentérico superior** y **ganglio mesentérico inferior,** respectivamente. Al contrario que los ganglios paravertebrales, los ganglios prevertebrales tienen fibras preganglionares largas y fibras posganglionares cortas.

La **médula suprarrenal** está dentro de las glándulas suprarrenales que hay en la superficie superior de los riñones. La médula suprarrenal contiene células neuroendocrinas postsinápticas (fig. 8-2). Al contrario de lo que ocurre con las neuronas posganglionares simpáticas, que sintetizan y liberan noradrenalina, las células neuroendocrinas de la médula suprarrenal sintetizan principalmente adrenalina (85 %) y liberan este neurotransmisor en el torrente sanguíneo en vez de hacerlo en las sinapsis de un órgano diana concreto (v. cap. 10).

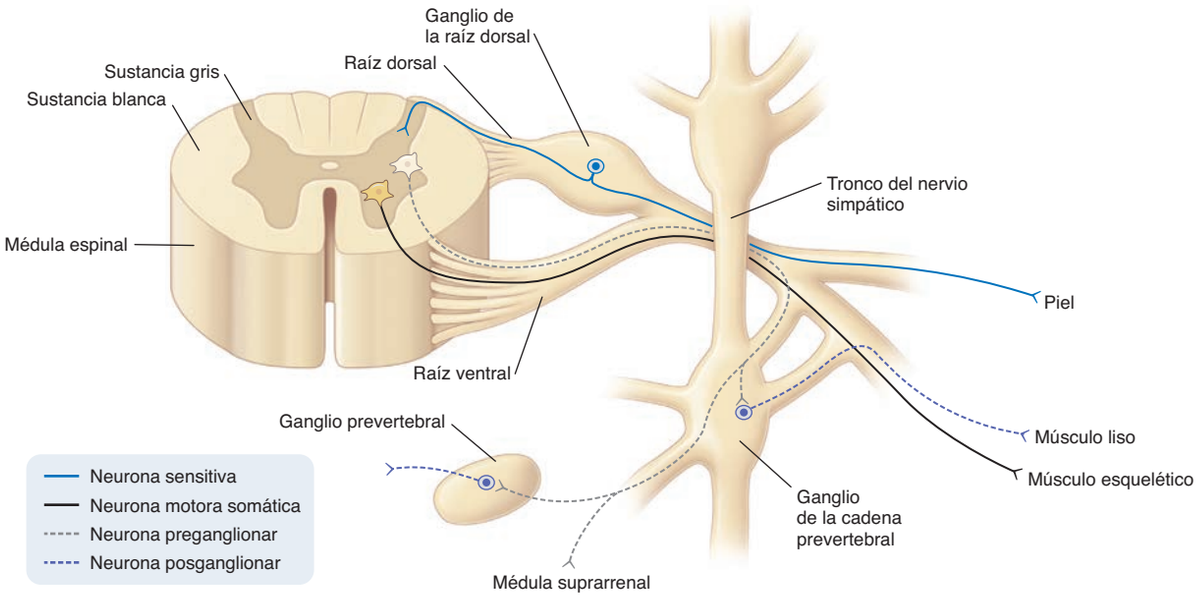


FIGURA 8-1. Organización del sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico tiene componentes sensitivos, motores somáticos y autónomos. Las neuronas sensitivas *(línea azul continua)* salen sobre todo de la piel o las articulaciones, tienen sus somas y núcleos en los ganglios de las raíces dorsales y se proyectan a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Las neuronas motoras somáticas *(línea negra continua)* surgen del asta ventral de la médula espinal, salen por las raíces ventrales y se unen a las fibras de las neuronas sensitivas, de donde salen nervios espinales que inervan el músculo esquelético. El componente autónomo del sistema nervioso periférico consta de un sistema de dos nervios: estos dos nervios se denominan neuronas *preganglionar* y *posganglionar,* respectivamente. Las neuronas preganglionares simpáticas *(línea gris punteada)* salen del asta ventral de los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal y se proyectan a las neuronas posganglionares de los ganglios paravertebrales y prevertebrales. Las neuronas posganglionares simpáticas *(línea azul continua)* inervan muchos órganos, entre ellos el músculo liso. La médula suprarrenal también está inervada por neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático (v. fig. 8-2). Las neuronas preganglionares simpáticas *(esto no se muestra en la figura)* salen en núcleos del tronco del encéfalo y los segmentos sacros de la médula espinal, y se proyectan en neuronas posganglionares en ganglios situados cerca de los órganos inervados.

Hay muchos fármacos que modulan la actividad del sistema nervioso simpático. Como se explica en el capítulo 10, en el sistema nervioso simpático se da una distribución de los tipos de receptores adrenérgicos específica de cada órgano. Esta expresión de los receptores propia de cada órgano permite a los fármacos modular la actividad simpática de forma selectiva. Por ejemplo, determinados agonistas simpáticos, como el **salbutamol,** pueden dilatar los bronquiolos selectivamente, mientras que ciertos antagonistas simpáticos, como el **metoprolol,** pueden reducir de forma también selectiva la frecuencia cardíaca y la contractilidad.

Anatomía del sistema nervioso parasimpático

Casi todos los ganglios parasimpáticos están en los órganos que inervan o cerca de ellos. Las fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático salen del tronco del encéfalo o los segmentos sacros de la médula espinal; por este motivo, al sistema parasimpático se le denomina también **sistema craneosacro** (fig. 8-2). En algunos casos, las neuronas preganglionares parasimpáticas pueden discurrir casi 1 m antes de formar una sinapsis con sus dianas posganglionares. Las fibras nerviosas preganglionares del par craneal (PC) III, el **nervio oculomotor,** salen de una región del mesencéfalo denominada **núcleo de Edinger-Westphal** e inervan la pupila, estimulando su contracción. La médula oblongada contiene núcleos de las fibras de los nervios parasimpáticos de los PC VII, IX y X. Las fibras parasimpáticas del nervio facial (PC VII) estimulan la secreción de saliva en las glándulas submaxilar y sublingual, así como también la producción de lágrimas en la glándula lagrimal. Las fibras parasimpáticas del PC IX, el **nervio glosofaríngeo,** estimulan la glándula parótida. El PC X, denominado **nervio vago,** aporta inervación parasimpática a los principales órganos del tórax y el abdomen, incluidos el corazón, el árbol traqueobronquial, los riñones y el sistema gastrointestinal hasta el colon proximal. Los nervios parasimpáticos que se originan en la región sacra de la médula espinal inervan el resto del colon, la vejiga urinaria y los genitales.

Hay muchos fármacos que modulan la actividad del sistema nervioso parasimpático. Por ejemplo, el **betanecol** es un parasimpaticomimético que promueve la motilidad del tubo digestivo y el tracto urinario.

Entre los antagonistas de la actividad parasimpática se cuentan la **atropina,** un fármaco de uso local para dilatar las pupilas o de administración sistémica para aumentar la frecuencia cardíaca, y el **ipratropio,** un fármaco con el que se dilatan los bronquiolos. Estos fármacos y otros se comentan en el capítulo 9.

Sistemas motor y sensitivo periféricos

Las fibras del sistema nervioso somático inervan directamente sus músculos estriados diana (fig. 8-1). Las neuronas de primer orden de la corteza motora tienen proyecciones que atraviesan la parte inferior de la médula oblongada y descienden por la médula espinal en la vía corticoespinal lateral antes de formar sinapsis en las neuronas de segundo orden de las **astas ventrales** de la médula espinal. Las proyecciones de las neuronas de segundo orden salen por las **raíces ventrales** y se unen a las **raíces dorsales,** que contienen fibras nerviosas sensitivas, para formar los **nervios espinales.** Éstos salen de la columna vertebral por los agujeros intervertebrales, y después se separan en nervios periféricos. Los componentes somáticos de los nervios periféricos inervan los músculos directamente. Los músculos se inervan en una **distribu-**

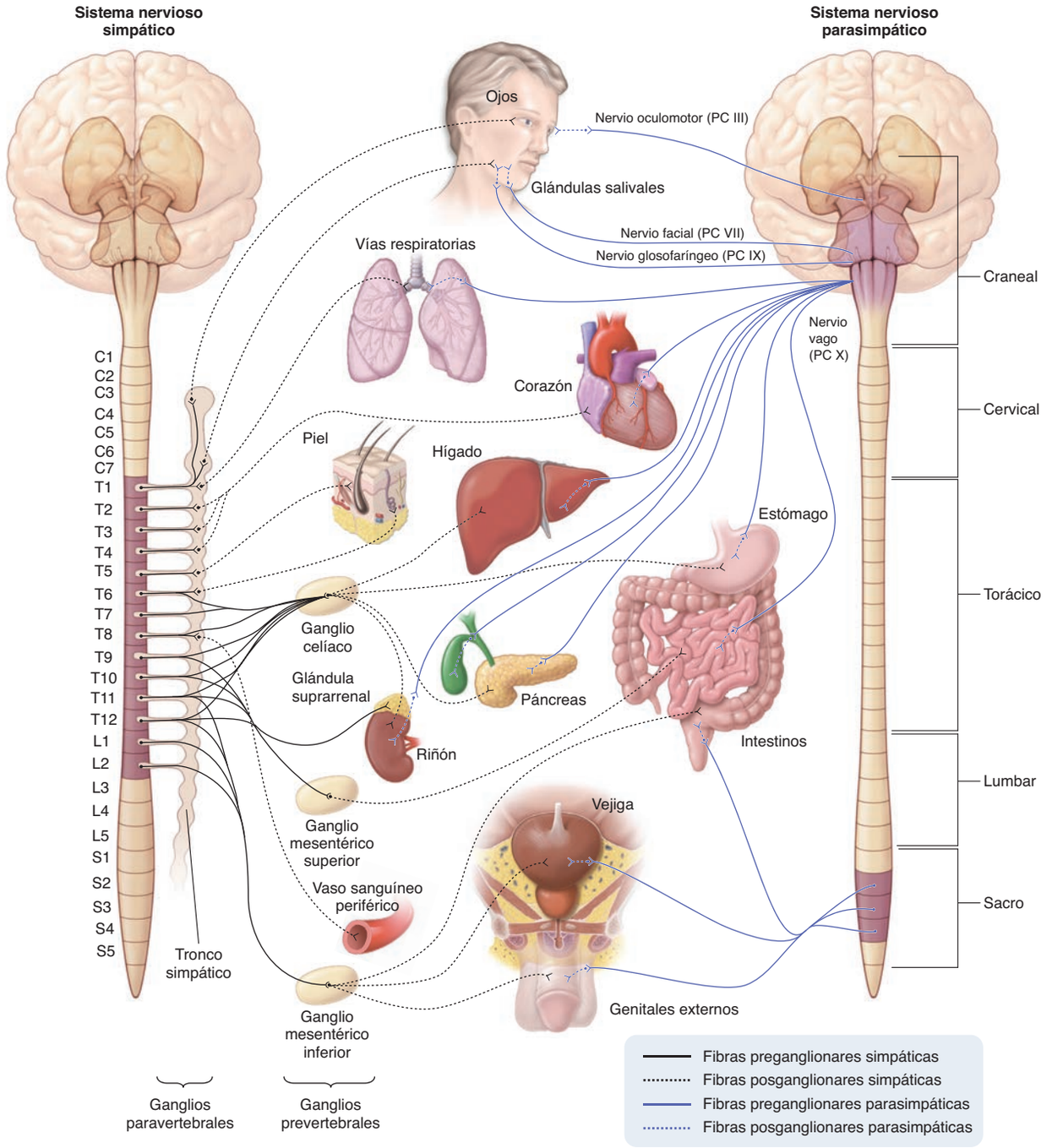


FIGURA 8-2. Patrones de inervación simpática y parasimpática. Las neuronas preganglionares simpáticas salen de los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal. Las neuronas preganglionares simpáticas se proyectan en neuronas posganglionares en ganglios cercanos a la médula espinal, sobre todo los ganglios paravertebrales, y en los ganglios prevertebrales cercanos a la aorta. Los ganglios parasimpáticos quedan por lo general cerca de los órganos que inervan; de ahí que las neuronas preganglionares parasimpáticas, que salen de los núcleos del tronco del encéfalo y de los segmentos sacros de la médula espinal, generalmente sean largas y se proyecten en neuronas posganglionares cortas.

ción miotómica: es decir, las neuronas que empiezan en un nivel específico de raíz ventral de la médula espinal (p. ej., C6) inervan músculos concretos (p. ej., los músculos flexores del antebrazo).

Las neuronas sensitivas tienen sus somas en los **ganglios de las raíces dorsales.** Las terminaciones de los nervios sensitivos están en la piel y las articulaciones, y entran en la médula espinal por las **raíces dorsales.** Las neuronas de sensación de las vibraciones y la posición (propiocepción) ascienden por los **cordones dorsales** ipsolaterales de la médula espinal y forman sinapsis con neuronas secundarias de la cara inferior contralateral de la médula oblongada. Las neuronas sensitivas que transmiten las sensaciones de dolor y temperatura forman sinapsis con las neuronas secundarias del **asta posterior** de la médula espinal y después cruzan por dentro de la médula espinal y ascienden por el haz espinotalámico contralateral. Tanto el haz espinotalámico como las vías de los cordones dorsales se conectan con neuronas de tercer orden en el tálamo, que forma parte del diencéfalo (v. a continuación), antes de terminar por alcanzar la corteza somatosensitiva. La informa-

ción sensitiva se codifica según una **distribución dermatómica.** Es decir, las neuronas que empiezan en un nivel concreto de raíces dorsales de la médula espinal (p. ej., C6) llevan información sensitiva correspondiente a una zona concreta de la piel (p. ej., las caras laterales del antebrazo y la mano).

Existen varios fármacos que modulan la actividad del sistema nervioso somático. Por ejemplo, con los antagonistas de la actividad de las uniones neuromusculares, como el **pancuronio,** se induce una parálisis durante una intervención quirúrgica. En contraposición a esto, fármacos que aumentan la actividad de las uniones neuromusculares, como el **edrofonio** y la **neostigmina,** se usan para diagnosticar y tratar la miastenia grave, una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una estimulación menor del músculo esquelético en la unión neuromuscular. En el capítulo 9 se comentan estos fármacos y varios más.

Anatomía del sistema nervioso central

Desde el punto de vista anatómico, el SNC se divide en siete grandes regiones, concretamente: los **hemisferios cerebrales,** el **diencéfalo,** el **cerebelo,** el **mesencéfalo,** el **puente troncoencefálico,** la **médula oblongada** y la **médula espinal** (fig. 8-3). Al mesencéfalo, el puente troncoencefálico y la médula oblongada se les denomina en conjunto **tronco del encéfalo,** y entre los tres conectan la médula espinal con el cerebro, el diencéfalo y el cerebelo.

Cerebro

Los hemisferios cerebrales constituyen la parte más grande del encéfalo humano. Estas estructuras contienen varias subdivisiones, entre ellas la **corteza cerebral,** la **sustancia blanca** subyacente y los **núcleos basales** (fig. 8-4). Los hemisferios cerebrales se dividen en hemisferio izquierdo y hemisferio derecho, y están conectados por el **cuerpo calloso.** La corteza cerebral tiene funciones de alto nivel, incluidas la percepción sensitiva, ordenar y planificar funciones motoras, funciones cognitivas, el razonamiento abstracto y el lenguaje. Desde el punto de vista anatómico y funcional, la corteza se divide en los lóbulos **frontal, temporal, parietal** y **occipital** (fig. 8-4 A). Las subregiones de la corteza tienen funciones específicas: por ejemplo, la estimulación de parte de la circunvolución precentral, que queda en la corteza frontal, induce las funciones motoras periféricas (movimiento), por lo que si se practica la ablación de esta estructura se estará inhibiendo el movimiento. Desde el punto de vista farmacológico, la corteza cerebral es el lugar de acción de muchos fármacos, unas veces como parte de su mecanismo de acción intencionado y otras como efecto adverso. Los **barbitúricos** y las **benzodiazepinas** (v. cap. 12) son hipnóticos y sedantes habitualmente prescritos que potencian el efecto de los neurotransmisores inhibidores en la corteza. Existe la hipótesis de que los **anestésicos generales** (v. cap. 16) tienen efectos en la corteza cerebral.

La sustancia blanca cerebral, que incluye al cuerpo calloso (fig. 8-4 B), transmite las señales entre la corteza y otras zonas del SNC, y de una zona de la corteza a otra. La sustancia blanca consta principalmente de axones mielinizados que, al igual que en otras zonas del cerebro, tienen una red vascular asociada compuesta por arterias y venas pequeñas y por capilares. En torno a estos vasos pequeños se aglutinan las células inflamatorias en enfermedades como la esclerosis múltiple; asimismo, la hipertensión general afecta más a las arteriolas pequeñas.

Los núcleos basales constan de tres núcleos profundos de sustancia gris (fig. 8-4 C), incluidos el **caudado** y el **putamen** (en conjunto se les denomina **neoestriado**) y el **globo pálido.** En términos generales, estos núcleos ayudan a iniciar y controlar las actuaciones corticales. Entre estas actuaciones no sólo se cuentan

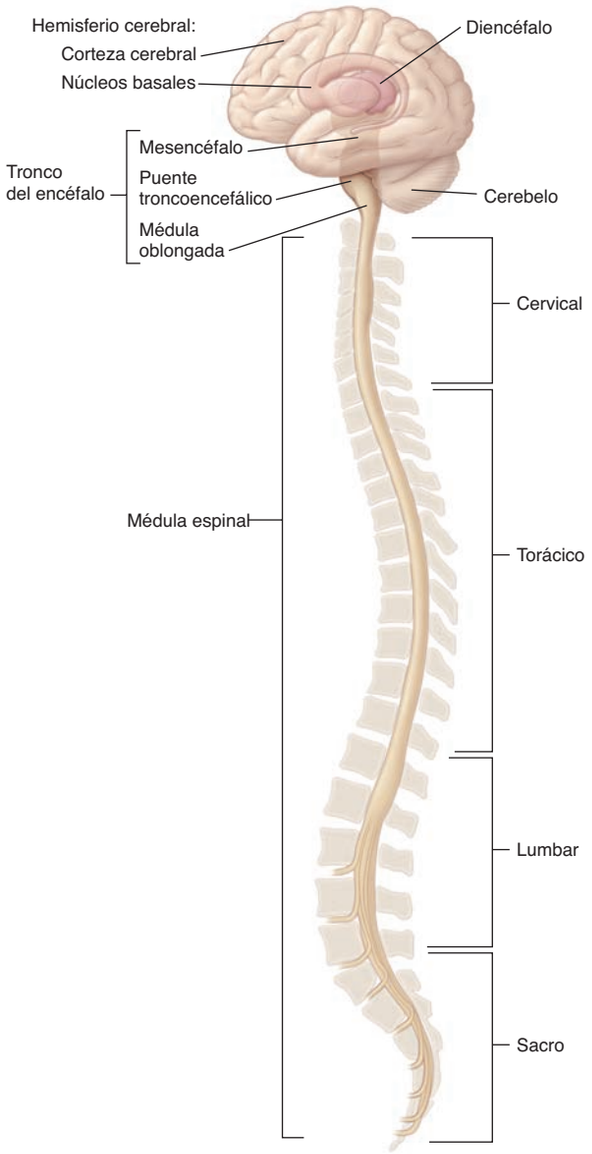


FIGURA 8-3. Organización anatómica del sistema nervioso central. El SNC se divide en siete grandes regiones: los hemisferios cerebrales, el diencéfalo (el tálamo), el cerebelo, el mesencéfalo, el puente troncoencefálico, la médula oblongada y la médula espinal. En los hemisferios cerebrales está la corteza cerebral, la sustancia blanca subyacente *(esto no está representado en la figura)* y los núcleos basales. El mesencéfalo, el puente troncoencefálico y la médula oblongada conforman el tronco del encéfalo. La médula espinal se divide en los segmentos cervical, torácico, lumbar y sacro.

los movimientos voluntarios, sino también el comportamiento y ciertos aspectos rudimentarios de la cognición. Las regiones de los núcleos basales que se ocupan del movimiento garantizan que tengan lugar las actuaciones previstas y que se inhiban movimientos irrelevantes. Como vimos en el caso de la señora P., la enfermedad de Parkinson está causada por una degeneración de una vía dopaminérgica que empieza en la **sustancia negra** del mesencéfalo (v. más adelante) y termina en el neoestriado (de ahí su nombre de **vía nigroestriatal**). Esta degeneración impide que los núcleos basales puedan iniciar debidamente la actividad motora (lo que merma los movimientos voluntarios y genera un temblor involuntario) y da pie a la menor reactividad

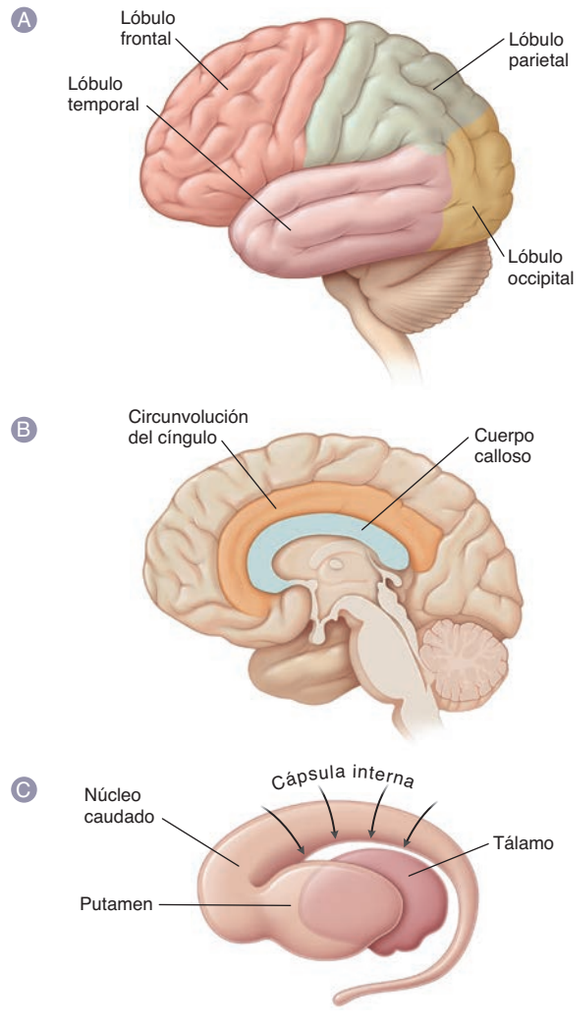


FIGURA 8-4. Anatomía de los hemisferios cerebrales. A) En esta vista lateral, los hemisferios cerebrales se dividen en cuatro lóbulos (frontal, parietal, occipital y temporal) que, desde el punto de vista estructural y funcional, son distintos unos de otros. **B)** En una vista sagital de los hemisferios cerebrales se observa el cuerpo calloso y la circunvolución del cíngulo. El cuerpo calloso conecta los hemisferios derecho e izquierdo y coordina sus acciones. La circunvolución del cíngulo forma parte del sistema límbico, y queda justo encima del cuerpo calloso. **C)** Entre los núcleos basales se cuentan el núcleo caudado y el putamen, que juntos forman el *neoestriado*, y el globo pálido (en posición medial con respecto al putamen, *esto no está representado en la figura*). El tálamo queda en posición medial con respecto a los núcleos basales. Las *flechas* indican la trayectoria de las neuronas en la cápsula interna, un haz de sustancia blanca que lleva las órdenes motoras de la corteza a la médula espinal.

emocional («aplanamiento afectivo») propia de la enfermedad de Parkinson. La **levodopa,** que es un componente del Sinemet® que toma la señora P., actúa sobre el neoestriado y mejora estas manifestaciones clínicas de la enfermedad (v. cap. 13).

En torno a la corteza hay un borde o «limbo» con funciones más básicas y «antiguas», que en términos generales se denomina **sistema límbico.** Este sistema consta de la **circunvolución del cíngulo** (fig. 8-4 B), la **formación del hipocampo** (incluidos el **hipocampo** y las estructuras circundantes) y la **amígdala.** En estas estructuras se dan las emociones, el comportamiento social, el control autónomo, la percepción del dolor y la memoria. Por ejemplo, la pérdida de memoria de la enfermedad de Alzheimer se debe a una degeneración de la formación del hipocampo. Ahora mismo disponemos de pocos fármacos que actúen específicamente sobre el sistema límbico, si bien hay en desarrollo muchos agentes que actúan en esta región. Hemos de señalar que muchas drogas (v. cap. 18) estimulan la vía de gratificación del cerebro, en la que está incluido el **núcleo *accumbens*** y sus proyecciones al sistema límbico.

Diencéfalo

El diencéfalo se divide en el **tálamo** y el **hipotálamo.** El tálamo, que tiene varios núcleos diferenciados, se encuentra en posición media en el encéfalo y en posición inferior con respecto a la corteza cerebral. Varios de los núcleos talámicos vinculan las vías sensitivas de la periferia con la corteza cerebral, mientras que otros sirven de conexiones entre los núcleos basales y la corteza. El tálamo no es un mero repetidor de señales, sino que filtra y modula información sensitiva y establece, en parte, qué señales alcanzan la percepción consciente.

El hipotálamo está en posición ventral con respecto al tálamo. Controla el sistema nervioso autónomo y la hipófisis, y funciones básicas como la sensación de hambre o la termorregulación. Las vías descendentes del hipotálamo medio regulan las neuronas preganglionares de la médula oblongada y la médula espinal. Existe la opinión generalizada de que el efecto antihipertensor de la **clonidina** está mediado por su efecto sobre los receptores de las neuronas del tronco del encéfalo controladas por el hipotálamo (v. cap. 10). Otras neuronas que se originan en el hipotálamo medio segregan hormonas directamente en la circulación general (p. ej., la **vasopresina** de los terminales de axones de la hipófisis posterior) o en un sistema portal que, a su vez, controla la secreción de hormonas mediante la hipófisis anterior (v. cap. 26). El hipotálamo también inicia comportamientos complejos en respuesta al hambre, las temperaturas extremas, la sed y la hora del día.

Cerebelo

El cerebelo queda en posición inferior de la parte posterior final del cerebro y en posición dorsal con respecto al tronco del encéfalo. Tiene tres regiones diferentes en cuanto a su función: el **vermis cerebeloso,** los **hemisferios cerebelosos** laterales y el **lóbulo floculonodular** (fig. 8-5). El cerebelo presenta un patrón bastante bien definido de conexiones neuronales, recibe señales

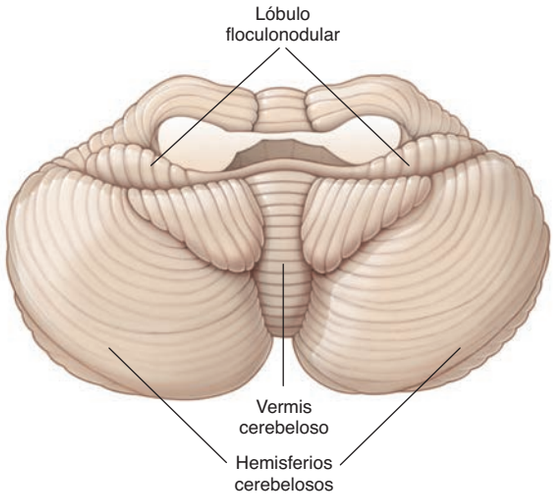


FIGURA 8-5. Anatomía del cerebelo. El cerebelo se divide en los hemisferios cerebelosos (en los laterales), el vermis (en la posición intermedia) y el pequeño nódulo floculonodular. La zona que queda justo por encima del nódulo floculonodular es una sección transversal de los pedúnculos cerebelosos.

de una gran variedad de fuentes y envía señales de salida principalmente a las áreas motoras de la corteza cerebral a través del tálamo. El cerebelo coordina los movimientos voluntarios en el espacio y el tiempo, mantiene el equilibrio, controla los movimientos oculares e interviene en el aprendizaje motor (p. ej., la coordinación ojo-mano) y ciertas funciones cognitivas como los ritmos de fenómenos repetidos y el lenguaje. Existen pocos fármacos diseñados para que afecten al cerebelo. No obstante, hay varios agentes, principalmente el alcohol y determinados fármacos antiepilépticos, que son tóxicos para el cerebelo. Estos agentes afectan en especial al vermis, que controla el equilibrio.

Tronco del encéfalo

El mesencéfalo, el puente troncoencefálico y la médula oblongada reciben en conjunto la denominación de **tronco del encéfalo.** Éste conecta la médula espinal con el tálamo y la corteza cerebral. Su distribución es como sigue: el mesencéfalo en posición superior, la médula oblongada en posición inferior y el puente troncoencefálico entre el mesencéfalo y la médula (v. fig. 8-3). Las vías de sustancia blanca que interconectan la médula espinal, el cerebelo, el tálamo, los núcleos basales y la corteza cerebral pasan por esta pequeña región del cerebro. Además, del tronco del encéfalo salen la mayoría de los **pares craneales.** Algunos de estos nervios sirven de conductos para la sensibilidad de la cabeza y el rostro, incluidos la audición, el equilibrio y el gusto. Los pares craneales también controlan las señales motoras que van a los músculos esqueléticos de la masticación, la expresión facial, la deglución y los movimientos oculares. El tronco del encéfalo también regula las señales parasimpáticas que van a las glándulas salivales y el iris.

La médula oblongada contiene varios centros de control fundamentales para la vida, entre ellos varios centros que dirigen las señales que van a los núcleos autónomos, marcapasos que regulan la frecuencia cardíaca y la respiración, y centros que controlan actos reflejos como toser y vomitar. Hay diferentes estructuras de conexión en el puente troncoencefálico que también intervienen (junto con el mesencéfalo) en la regulación de funciones vitales como la respiración. La base del puente troncoencefálico contiene vías de sustancia blanca que conectan la corteza cerebral y el cerebelo. Las neuronas de la **sustancia gris periacueductal,** sobre todo en el mesencéfalo, envían proyecciones descendentes a la médula espinal que modulan la percepción del dolor (v. cap. 17).

Hay varias aglomeraciones de neuronas de proyección difusa por todo el tronco del encéfalo, el hipotálamo y la base circundante del cerebro. Estos núcleos, entre los que se cuentan el ***locus coeruleus,*** el **núcleo del rafe** y otros, conforman el **sistema reticular activador,** que es responsable de la consciencia y de la regulación del sueño. Los núcleos emplean cada uno un sistema neurotransmisor diferente (como se verá más adelante) y por tanto varios tipos de fármacos pueden tener efecto en este sistema. Por ejemplo, por medio de estos núcleos, los antihistamínicos inducen sedación y los estimulantes como la cocaína aumentan el estado de alerta.

Médula espinal

La médula espinal es la parte más caudal del SNC. Discurre desde la base del tronco del encéfalo (médula oblongada), a la altura de la primera vértebra cervical, hasta la primera vértebra lumbar. Al igual que el cerebro, la médula espinal se divide en vías de sustancia blanca y regiones de sustancia gris. Las vías de sustancia blanca conectan la periferia y la médula espinal con divisiones más rostrales del SNC, mientras que la sustancia gris forma los cordones nucleares que hay distribuidos en un patrón con forma de H en el centro de la médula espinal (fig. 8-6).

Las neuronas de la médula espinal pueden definirse por su situación espacial con respecto a esa H de sustancia gris. Entre estas neuronas se cuentan neuronas sensitivas situadas en las astas dorsales de la H, neuronas motoras situadas en las astas ventrales de la H e interneuronas espinales. Las neuronas sensitivas transmiten información de la periferia a las divisiones más rostrales del SNC a través de los cordones dorsales o los haces espinotalámicos (v. lo anterior). Las neuronas motoras transmiten órdenes procedentes de las zonas motoras centrales y descienden por la vía corticoespinal hasta los músculos periféricos. Las interneuronas conectan neuronas sensitivas y motoras y se ocupan de mediar los reflejos, como por ejemplo los reflejos tendinosos profundos, mediante la coordinación de las acciones de grupos de músculos opuestos. Como la médula espinal lleva señales sensitivas (incluidas sensaciones de dolor) al SNC, constituye una diana importante para analgésicos como los opioides (v. cap. 17).

Organización celular del sistema nervioso

En la organización celular del sistema nervioso autónomo y periférico hay unas pocas neuronas entre las que se establece un número reducido de conexiones. Por ejemplo, la información somática y sensitiva se transmite directamente entre la médula espinal y la periferia. Los nervios autónomos son un poco más complejos, ya que la señal debe pasar por la sinapsis entre una neurona preganglionar y una posganglionar. No obstante, en ambos casos se establecen pocas conexiones neuronales auxiliares, y la información se modifica poco o nada.

Por el contrario, la organización celular del SNC es mucho más compleja. La información no se transmite meramente de un área a otra, sino que las neuronas centrales reciben señales de numerosas fuentes y proyectan sus propios axones sobre un área amplia. Algunas neuronas forman sinapsis con cientos de miles de neuronas. Es más, no todas las sinapsis son excitadoras (es decir, no todas están diseñadas de forma que despolaricen la neurona postsináptica). Algunas conexiones son inhibidoras (es

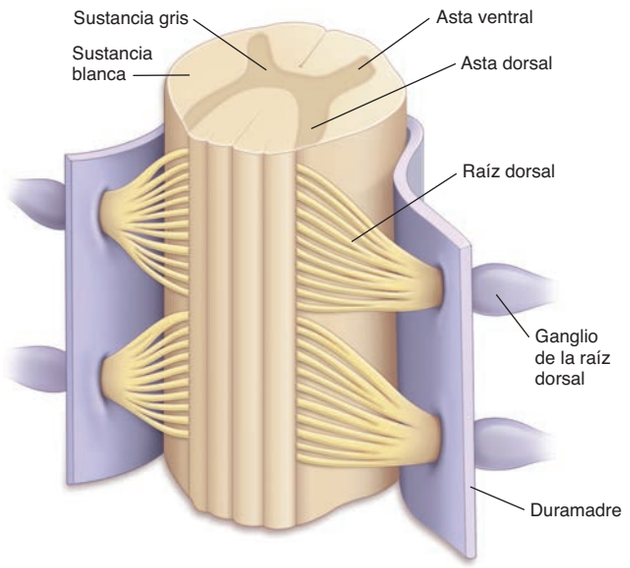


FIGURA 8-6. Anatomía de la médula espinal. La médula espinal tiene una cuña en forma de H de sustancia gris que contiene las astas dorsales y ventrales. El asta dorsal se ocupa de transmitir la información sensitiva que va al cerebro, mientras que el asta ventral se encarga de transmitir la información motora que va al músculo esquelético. La materia blanca lleva señales a y desde divisiones más rostrales del SNC.

decir, designadas para hiperpolarizar la neurona postsináptica). Otras neuronas que se proyectan sobre una neurona diana pueden modular la excitabilidad relativa de la célula, lo cual afecta a la respuesta de la neurona postsináptica ante otras señales. La complejidad que conlleva esta variabilidad es necesaria para que puedan tener lugar los numerosos e intrincados procesos que realiza el cerebro.

Aunque el SNC posee una complejidad inmensa en cuanto a conectividad neuronal, para dividir las neuronas en unidades funcionales del sistema nervioso se utilizan tres grandes formas de disposición: los **sistemas neuronales de vías largas,** los **circuitos locales** y los **sistemas divergentes de una sola fuente** (fig. 8-7). El sistema nervioso periférico se distribuye exclusivamente en forma de sistema de vía larga, mientras que en el SNC se siguen estas tres formas de disposición.

Organización neuronal de vías largas

En la organización neuronal de vías largas hay vías neurales que conectan áreas distantes del sistema nervioso unas con otras (fig. 8-7 A). Es el sistema de organización que sigue el sistema nervioso periférico, y es importante para la transmisión de señales de una región a otra dentro del SNC.

En el sistema nervioso periférico, las señales se transmiten con pocas modificaciones. Las neuronas sensitivas responden a estímulos como el tacto, la temperatura, la presión, las vibraciones y los productos químicos nocivos y, si la despolarización inicial de la membrana es lo bastante potente, transmiten un potencial de acción directamente a la médula espinal. Ahí, las neuronas sensitivas forman sinapsis directamente con las neuronas motoras somáticas, formando arcos reflejos, y con neuronas espinales ascendentes que transmiten la información a niveles superiores. Las neuronas motoras transmiten la información directamente de la médula espinal saliendo por las raíces ventrales y proyectándose directamente sobre las placas terminales motoras de los músculos que inervan. Las vías de axones largas de las neuronas sensitivas y motoras periféricas se unen y discurren en forma de nervios periféricos.

Como ya se ha descrito, las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo forman conexiones sinápticas con las neuronas posganglionares en los ganglios que hay en posición prevertebral, paravertebral o próxima a las vísceras inervadas. Lo normal es que una neurona preganglionar establezca conexiones sinápticas con hasta varios miles de neuronas posganglionares, organización que se denomina **señalización divergente.** Aunque en la señalización divergente haya cierto grado de procesamiento y modificación de la información, por lo general el sistema nervioso autónomo no modifica las señales neuronales de forma apreciable.

Al contrario de lo que ocurre con las neuronas de las vías periféricas, las neuronas de los sistemas de vías largas del SNC no sólo transmiten, sino que también integran y modifican las señales. Las neuronas de vías largas del SNC presentan señalización divergente, como las neuronas autónomas, pero también reciben conexiones sinápticas de muchas neuronas de niveles superiores **(señalización convergente).** El SNC utiliza tanto neurotransmisores excitadores como inhibidores para circunscribir una señal, estrategia que se conoce habitualmente como **señalización centro-periferia**. Por ejemplo, la percepción sensitiva en el SNC puede localizar de forma precisa una señal mediante la activación de neuronas corticales correspondientes a un área del organismo y la inhibición de las neuronas correspondientes a las zonas adyacentes.

Organización neuronal en circuitos locales

Las **neuronas de circuitos locales** *mantienen la conectividad principalmente dentro de la zona inmediata*. Estas neuronas se ocupan, por lo general, de *modular* la transmisión de señales (fig. 8-7 B). Por ejemplo, las neuronas de la corteza cerebral se organizan en capas, normalmente seis. Mientras que la información entra en una capa y sale de una capa diferente mediante conexiones de vía larga, los vínculos entre las capas procesan las señales e interpretan la información que llega. Las conexiones sinápticas locales pueden ser tanto excitadoras como inhibidoras, lo que garantiza que sólo se transmitan determinados patrones de información. Por ejemplo, la información procedente de las neuronas geniculadas laterales entra en la corteza visual primaria a través de una conexión de vía larga denominada **vía óptica.** En una zona de la corteza diseñada para percibir líneas, las neuro-

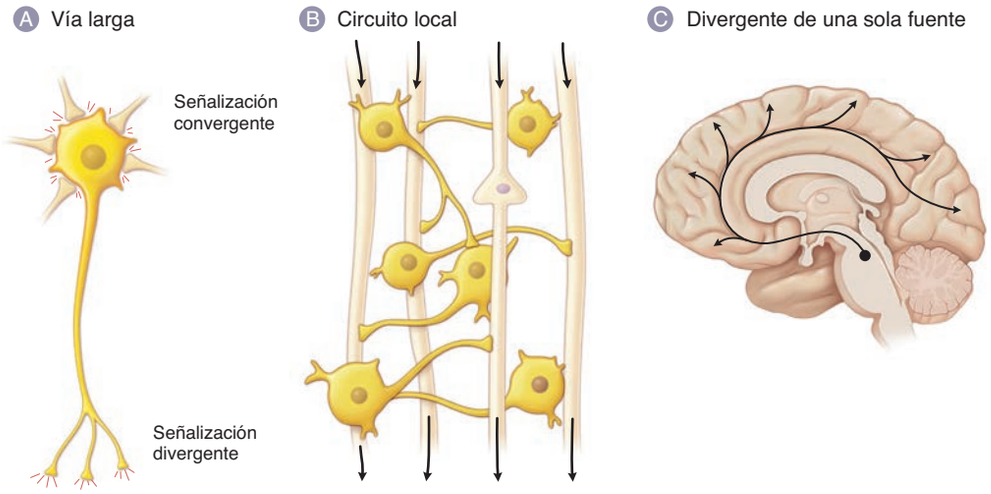


FIGURA 8-7. Organización celular del sistema nervioso central. El SNC presenta tres grandes formas de organización. **A)** Las neuronas de vía larga sirven de repetidores entre la periferia y los sitios superiores del SNC. Estas neuronas reciben señales de muchas neuronas diferentes (señalización convergente) y forman sinapsis con muchas neuronas descendentes (señalización divergente). **B)** Las neuronas de circuito local presentan una disposición estructural complicada, en capas en las que entran tanto neuronas excitadoras como inhibidoras. Estos circuitos sirven para procesar información. **C)** Las neuronas divergentes de una sola fuente normalmente empiezan en un núcleo del tronco del encéfalo y tienen terminales axónicos que inervan miles de neuronas, por lo general en la corteza cerebral.

nas salientes se excitan únicamente si las neuronas entrantes se activan según un patrón concreto, lo que, en este caso, designaría una línea con una orientación concreta. La señal saliente puede servir entonces como señal entrante de otra área del cerebro que reconozca las formas. Si esta área recibe un patrón correcto de líneas de las fuentes oportunas, puede reconocer un objeto concreto, como la cuadrícula de un tablero de tres en raya.

Organización neuronal divergente de una sola fuente

Los núcleos del tronco del encéfalo, el hipotálamo y el prosencéfalo basal siguen una **organización de circuito divergente de una sola fuente** (fig. 8-7 C), en la que las *neuronas que empiezan en un núcleo inervan muchas células diana*. Como la organización neuronal divergente de una sola fuente implica la acción de señales en una gran variedad de neuronas, también suele denominarse **sistema de organización difuso.** En vez de estimular sus dianas directamente, las neuronas divergentes suelen ejercer efectos moduladores mediante neurotransmisores (generalmente, aminas biógenas [que se verán más adelante]) que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores alteran el potencial en reposo y la conductancia de los canales iónicos de las membranas neuronales en las que están incrustados, lo que altera la facilidad de despolarización de estas neuronas. Las neuronas que forman parte de circuitos divergentes de una sola fuente no tienen por lo general vainas de mielina, ya que sus influencias moduladoras varían en el transcurso de unos minutos a varias horas en vez de en fracciones de segundo. Además, sus axones tienen muchas ramas, con lo que pueden establecer sinapsis con una gran cantidad de neuronas diana.

Los principales sistemas neuronales divergentes de una sola fuente se resumen en la tabla 8-1. Entre ellos hay neuronas dopaminérgicas que tienen su origen en la **sustancia negra,** que inervan ampliamente el neoestriado, y se ocupan de la regulación de la actividad de neuronas que controlan actos voluntarios (fig. 8-8 A). En concreto, las neuronas de la vía nigroestriatal excitan vías descendentes que inician los movimientos e inhiben las vías que los suprimen. En la enfermedad de Parkinson, esta vía se deteriora, de ahí que la señora P. mostrara poco movimiento. Hay otras neuronas dopaminérgicas en posición medial con respecto a la sustancia negra que se proyectan sobre la corteza prefrontal e influyen en los procesos de pensamiento.

Otro ejemplo de circuito divergente de una sola fuente es el del núcleo noradrenérgico del puente del tronco del encéfalo, de-

TABLA 8-1. Sistemas neuronales divergentes de una sola fuente

ORIGEN	NEUROTRANSMISOR	FUNCIONES
Sustancia negra (mesencéfalo)	Dopamina	Permitir los movimientos voluntarios; emociones, pensamiento, conservación de la memoria
Locus coeruleus (puente troncoencefálico)	Noradrenalina	Vigilancia; capacidad de respuesta ante estímulos inesperados
Núcleos del rafe (médula oblongada, puente troncoencefálico y mesencéfalo)	Serotonina	Percepción del dolor; capacidad de respuesta de las neuronas corticales; estado de ánimo (¿?)
Núcleo basal de Meynert	Acetilcolina	Estado de alerta
Núcleo pedunculopontino	Acetilcolina	Ciclos de sueño-vigilia
Núcleo tuberomamilar (hipotálamo)	Histamina	Excitación del prosencéfalo

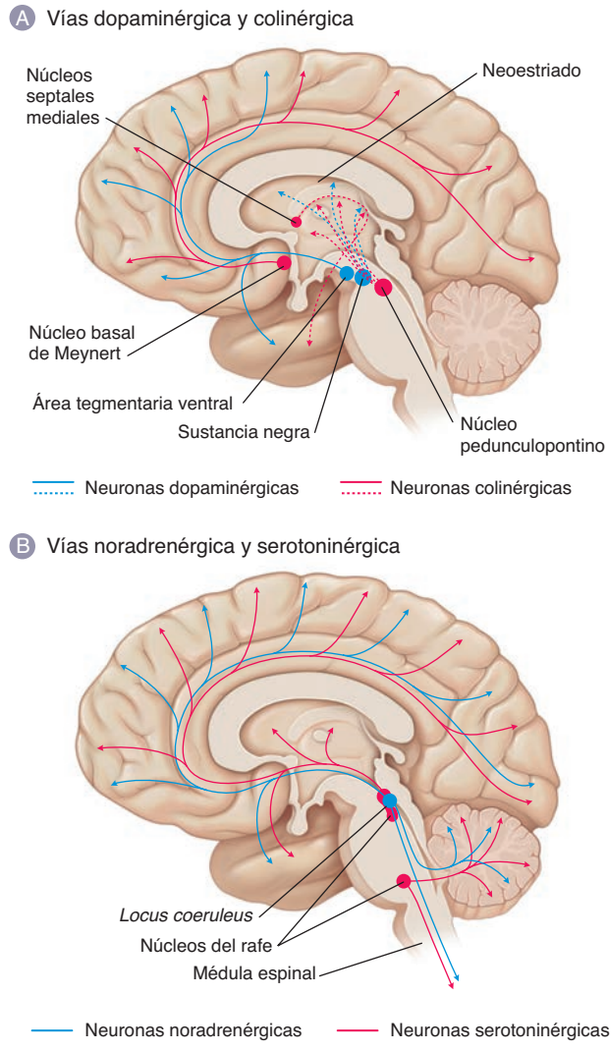


FIGURA 8-8. Sistemas neuronales difusos. A) Las neuronas dopaminérgicas *(en azul)* salen de la sustancia negra en el área tegmentaria ventral y se proyectan al neoestriado y a la corteza cerebral, respectivamente. Estas neuronas intervienen en la iniciación del movimiento y las vías de gratificación del cerebro. Las neuronas colinérgicas *(en rojo)* salen del núcleo basal de Meynert, el núcleo pedunculopontino y los núcleos septales mediales. Estas neuronas, que se proyectan ampliamente por todo el cerebro, se ocupan de mantener los ciclos de sueño-vigilia y de regular la transmisión sensitiva. **B)** Las neuronas noradrenérgicas *(en azul)* salen del *locus coeruleus* e inervan todo el encéfalo. Estas neuronas se ocupan de mantener el estado de alerta. Las neuronas serotoninérgicas *(en rojo)* salen de los núcleos del rafe y se proyectan al diencéfalo, a los núcleos basales y, por medio del prosencéfalo basal, a los hemisferios cerebrales, así como también al cerebelo y la médula espinal. Existe la hipótesis de que las neuronas serotoninérgicas intervienen en la modulación de la reactividad emocional y el dolor.

nominado ***locus coeruleus*** (fig. 8-8 B). Las neuronas que tienen su origen en este núcleo inervan ampliamente la corteza cerebral y el cerebelo y mantienen el estado de vigilancia y la capacidad de respuesta a estímulos inesperados. Por tanto, las drogas como la **cocaína,** que inhibe la recaptación de catecolaminas como la noradrenalina, pueden activar este sistema y dar pie a un estado de hipervigilancia (v. cap. 18).

Las neuronas que empiezan en los **núcleos del rafe** del tronco del encéfalo caudal emplean el neurotransmisor **serotonina** y se ocupan de modular las señales de dolor en la médula espinal y en el *locus coeruleus* (fig. 8-8 B). Otras neuronas que empiezan en los núcleos del rafe inervan ampliamente el prosencéfalo, con lo que modulan la capacidad de respuesta de las neuronas de la corteza. Las neuronas serotoninérgicas regulan la vigilia y el sueño, y existe la hipótesis de que una disfunción del sistema serotoninérgico sea una causa de la depresión. Como los antidepresivos bloquean la recaptación de serotonina, esta clase de fármacos pueden activar la vía del rafe serotoninérgica (v. cap. 14).

Otros tres núcleos importantes que inervan en gran cantidad la corteza son el **núcleo basal de Meynert,** el **núcleo pedunculopontino** y el **núcleo tuberomamilar.** El núcleo basal y el núcleo pedunculopontino emplean la **acetilcolina** como neurotransmisor (fig. 8-8 A). El núcleo basal de Meynert se proyecta a la corteza y regula el estado de alerta, mientras que el núcleo pedunculopontino controla los ciclos de sueño-vigilia y la excitación. Hay varias enfermedades en las que las células del prosencéfalo basal que reciben señales entrantes del núcleo pedunculopontino sufren un deterioro, entre ellas la enfermedad de Alzheimer. El núcleo tuberomamilar emplea **histamina** como neurotransmisor (que se verá a continuación) y puede ayudar a mantener la excitación mediante sus acciones en el prosencéfalo. La somnolencia que inducen los antihistamínicos de primera generación (los antagonistas del receptor H_1 de histamina empleados para tratar alergias; v. cap. 43) puede deberse a la inhibición de la transmisión en la que intervienen las neuronas del núcleo tuberomamilar.

NEUROFISIOLOGÍA

Neurotransmisores

El sistema nervioso periférico sólo emplea dos neurotransmisores, acetilcolina y noradrenalina (fig. 8-9). Por el contrario, el SNC utiliza no sólo una gran variedad de neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, entre ellos la acetilcolina y la nora-

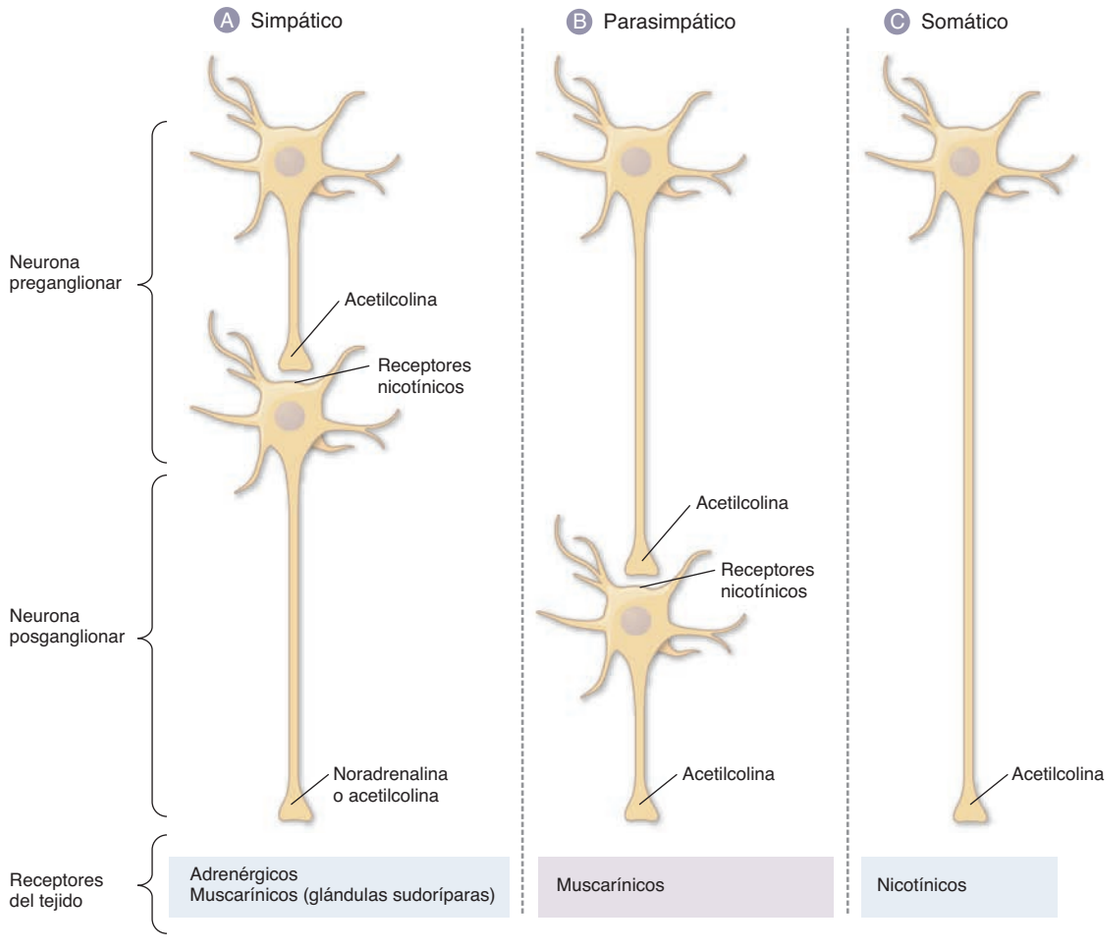


FIGURA 8-9. Neurotransmisores del sistema nervioso periférico. (A-C) Sólo se necesitan dos neurotransmisores que medien la neurotransmisión en el sistema nervioso periférico. La acetilcolina la liberan las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, las neuronas posganglionares parasimpáticas, las neuronas motoras somáticas y las neuronas posganglionares simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas. Todas las demás neuronas posganglionares simpáticas liberan noradrenalina. La acetilcolina estimula los receptores de acetilcolina nicotínicos de las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas y de la unión neuromuscular. La acetilcolina estimula los receptores de acetilcolina muscarínicos de las glándulas sudoríparas y los tejidos inervados por neuronas posganglionares parasimpáticas. La noradrenalina estimula los receptores adrenérgicos α y β de los tejidos (excepto en las glándulas sudoríparas) que inervan neuronas posganglionares simpáticas.

drenalina (tabla 8-2), sino también muchos **péptidos neuroactivos.** Estos péptidos pueden transmitirse a la vez con los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, y generalmente tienen una función neuromoduladora.

Los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular pueden clasificarse en varias categorías grandes, basadas tanto en su estructura como en su función (fig. 8-10). En la primera categoría, la de **aminoácidos** neurotransmisores, están el **glutamato,** el **aspartato,** el **GABA** y la **glicina.** Entre las **aminas biógenas** neurotransmisoras, que proceden de aminoácidos descarboxilados, están la **dopamina,** la **noradrenalina,** la **adrenalina,** la **serotonina** y la **histamina.** La **acetilcolina,** que no es ni un aminoácido ni una amina biógena, actúa como neurotransmisor tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico. Las purinas **adenosina** y **trifosfato de adenosina (ATP)** también se utilizan en la neurotransmisión central, si bien no se han estudiado sus funciones con tanto detalle como las de otros neurotransmisores. Del **óxido nítrico (NO),** un gas soluble en lípidos que tiene muchos efectos en los tejidos periféricos, se ha descubierto recientemente que actúa como neurotransmisor difundible en el SNC.

Aminoácidos neurotransmisores

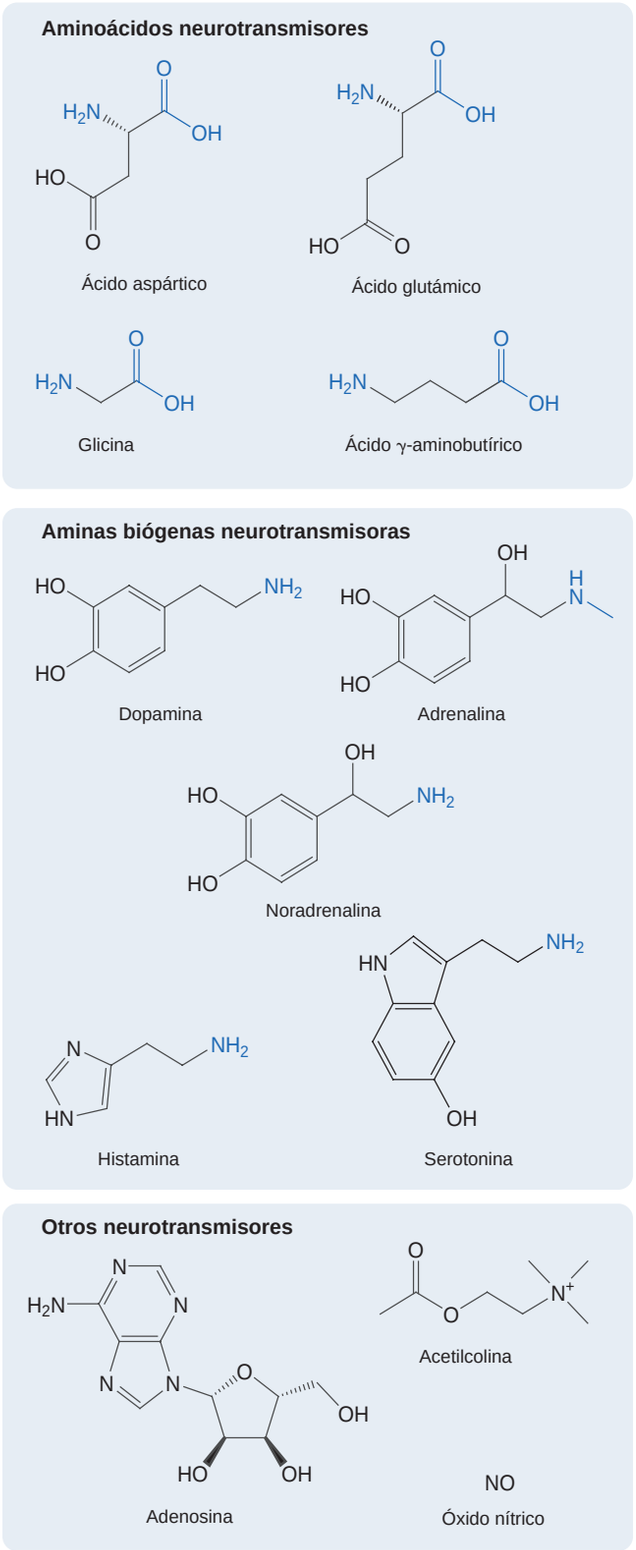
Los aminoácidos neurotransmisores son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores del SNC. Se emplean dos tipos de aminoácidos neurotransmisores: los aminoácidos de carácter ácido glutamato y aspartato, que son sobre todo excitadores, y los aminoácidos neutros ácido γ-aminobutírico (GABA) y glicina, que son sobre todo inhibidores. El glutamato, el aspartato y la glicina son todos ellos aminoácidos-α, que sirven también como componentes básicos para la síntesis de proteínas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador: actúa tanto sobre receptores ionotrópicos (canales iónicos dependientes de ligando) como metabotrópicos (acoplados a proteínas G) (v. cap. 12). El exceso de excitación de ciertos receptores de glutamato es uno

TABLA 8-2. Neurotransmisores de pequeño tamaño molecular del sistema nervioso central

NEUROTRANSMISOR	SUBTIPO DE RECEPTOR	CLASE DE RECEPTOR	MECANISMO
GABA	$GABA_A$ $GABA_B$	Ionotrópico Metabotrópico	↓ AMPc ↑ Conductancia de Cl^- ↑ Conductancia de K^+, Cl^-
Glicina	Subunidades α, β	Ionotrópico	↑ Conductancia de Cl^-
Glutamato, aspartato	AMPA Kainato NMDA mGlu (1-7)	Ionotrópico Ionotrópico Ionotrópico Metabotrópico	↑ Conductancia de Na^+, K^+ ↑ Conductancia de Na^+, K^+ ↑ Conductancia de Na^+, K^+, Ca^{2+} ↓ AMPc ↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}
Dopamina	D1, D5 D2, D3, D4	Metabotrópico Metabotrópico	↑ AMPc ↓ AMPc; ↑ K^+, ↓ conductancia de Ca^{2+}
Noradrenalina	α_1 α_2 β_1, β_2, β_3	Metabotrópico Metabotrópico Metabotrópico	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+} ↓ AMPc, ↑ K^+, ↓ conductancia de Ca^{2+} ↑ AMPc
Serotonina	$5\text{-}HT_1$ $5\text{-}HT_2$ $5\text{-}HT_3$ $5\text{-}HT_{4\text{-}7}$	Metabotrópico Metabotrópico Ionotrópico Metabotrópico	↓ AMPc; ↑ conductancia de K^+ ↑ IP_3/DAG/Ca^{2+} ↑ Conductancia de Na^+, K^+ ↑ AMPc
Histamina	H_1 H_2 H_3	Metabotrópico Metabotrópico Desconocido	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+} ↑ AMPc Desconocido
Acetilcolina	Nicotínico Muscarínico	Ionotrópico Metabotrópico	↑ Conductancia de Na^+, K^+, Ca^{2+} ↑ IP_3/DAG/Ca^{2+} ↓ AMPc, ↑ conductancia de K^+
Adenosina	P_1 P_{2X} P_{2Y}	Metabotrópico Ionotrópico Metabotrópico	↓ AMPc, ↓ Ca^{2+}, ↑ conductancia de K^+ ↑ Conductancia de Ca^{2+}, K^+, Na^+ ↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}

Los neurotransmisores pueden organizarse en varias categorías, incluidos los aminoácidos, las aminas biógenas, la acetilcolina, la adenosina y el óxido nítrico (NO). Cada neurotransmisor puede unirse a uno o más receptores. Salvo el receptor de NO, que es intracelular *(esto no está incluido en la tabla),* los demás receptores de neurotransmisores de pequeño tamaño molecular están todos en la superficie celular. Estos receptores de la superficie celular pueden ser ionotrópicos o metabotrópicos. Aquí se indica el mecanismo de acción de cada receptor. Además de los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, se han identificado más de 50 péptidos neuroactivos. Los receptores de AMPA, kainato y NMDA reciben sus nombres de los agonistas que los activan de forma selectiva. AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; AMPc, adenosín-3',5'-monofosfato cíclico; DAG, diacilglicerol; GABA, ácido γ-aminobutírico; IP_3, inositol 1,4,5-trisfosfato; NMDA, N-metil-D-aspartato.

de los mecanismos por los que las lesiones isquémicas provocan la muerte neuronal. Por este motivo, los receptores de glutamato constituyen una diana importante en las investigaciones farmacéuticas. Por ahora, no obstante, hay pocos fármacos en uso clínico que se unan selectivamente a receptores de glutamato. El **felbamato,** fármaco con el que se trata la epilepsia resistente, inhibe el receptor de glutamato NMDA, con lo que reduce el exceso de actividad neuronal asociado a las crisis. Por desgracia, su uso se ve limitado por efectos adversos como la depresión de la médula ósea y la insuficiencia hepática (v. cap. 15). El GABA, del que también se habla en el capítulo 12, es el principal neurotransmisor inhibidor del SNC. Hay varias clases de agentes terapéuticos, sobre todo los barbitúricos y las benzodiazepinas, que se unen a los receptores del GABA y que, mediante mecanismos alostéricos, potencian el efecto del GABA endógeno.



Aminas biógenas

En los sistemas neuronales difusos se emplean aminas biógenas (además de acetilcolina) para modular funciones complejas del SNC, como el estado de alerta y la consciencia. En el sistema nervioso periférico, varias neuronas posganglionares simpáticas liberan noradrenalina, con la que se ejecuta la respuesta simpática. La médula suprarrenal es un tejido neuroendocrino que libera adrenalina, una amina biógena, en la circulación en respuesta al estrés.

Todas las aminas biógenas se sintetizan a partir de precursores aminoácidos. En función de estos precursores, las aminas biógenas pueden dividirse en tres categorías: las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) que son productos derivados de la tirosina; la indolamina serotonina, que se sintetiza a partir del triptófano, y la **histamina,** que se forma a partir de la histidina. Estas tres categorías se describen brevemente a continuación.

Todas las catecolaminas derivan de la tirosina mediante una serie de reacciones bioquímicas (fig. 8-11). En primer lugar, la tirosina se oxida a **L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA).** Ésta se descarboxila y se convierte en dopamina. En el caso de la señora P., la L-DOPA (levodopa) es uno de los componentes del tratamiento empleado para compensar la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. (La dopamina no es eficaz a la hora de tratar la enfermedad de Parkinson porque no atraviesa la barrera hematoencefálica, como se verá más adelante.) Los receptores dopaminérgicos centrales han sido la diana de una gran variedad de tratamientos. Por ejemplo, para tratar la enfermedad de Parkinson se emplean tanto precursores de dopamina como agonistas directos de los receptores de dopamina, como se comenta en el capítulo 13. Con los antagonistas de receptores de dopamina se han podido tratar, con buenos resultados, los síntomas psicóticos de la esquizofrenia; este tema también se aborda en el capítulo 13. Ciertas drogas, como la cocaína y las anfetaminas, pueden activar las vías de gratificación del cerebro que dependen de la neurotransmisión dopaminérgica, como se comenta en el capítulo 18.

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina y la L-DOPA en el citoplasma, pero luego se transporta en vesículas sinápticas. En las neuronas dopaminérgicas se libera la dopamina contenida en las vesículas sinápticas como el neurotransmisor propio. En neuronas adrenérgicas y noradrenérgicas, la dopamina

FIGURA 8-10. Estructuras de los neurotransmisores de pequeño tamaño molecular. Los principales neurotransmisores de pequeño tamaño molecular pueden dividirse en dos grandes categorías. Los aminoácidos son los principales neurotransmisores excitadores (glutamato y aspartato) e inhibidores (glicina y ácido γ-aminobutírico) del SNC. Sus grupos amino y de ácido carboxílico están señalados en color azul. Las aminas biógenas son los principales neurotransmisores de modulación del SNC. El grupo amino está señalado en color azul. La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina tienen un grupo catecol común; la histamina tiene un grupo imidazol, y la serotonina tiene un grupo indol. La acetilcolina (un neurotransmisor de los sistemas de modulación difusos del SNC), la adenosina y el óxido nítrico (NO) no entran en ninguna categoría estructural. El orden de enlace es de 2,5 en el enlace nitrógeno-oxígeno del NO, que queda en un valor intermedio entre un enlace doble y uno triple.

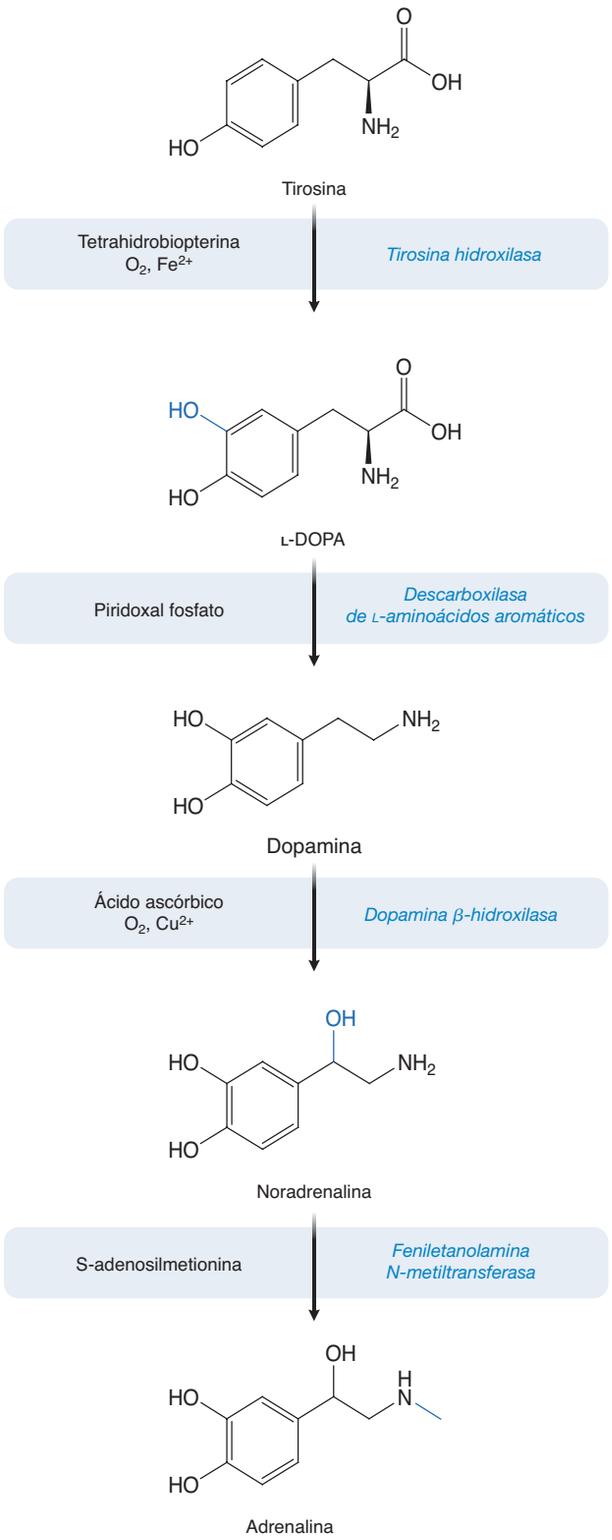


FIGURA 8-11. Síntesis de las catecolaminas. Todas las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina. Las reacciones enzimáticas secuenciales son: la hidroxilación de la tirosina (con lo que se forma L-DOPA), después la descarboxilación de la L-DOPA (con lo que se forma noradrenalina), y por último la metilación de la noradrenalina (con lo que se forma adrenalina). Según las enzimas que se expresen en un tipo concreto de neurona presináptica, la secuencia de reacción puede terminar en cualquiera de estos tres últimos pasos, de forma que la dopamina, la noradrenalina o la adrenalina pueden ser el producto final que se sintetiza y emplea como neurotransmisor.

se convierte en noradrenalina dentro de las vesículas sinápticas, reacción que cataliza la enzima **dopamina-β-hidroxilasa.** En unas pocas neuronas y en la médula suprarrenal, la noradrenalina se transporta de vuelta al citoplasma, donde se metila y forma adrenalina. En el capítulo 10 se describen las características farmacológicas de los fármacos que actúan sobre receptores adrenérgicos periféricos, incluidos tanto agonistas (como son los broncodilatadores y los vasopresores) como antagonistas (como son los antihipertensores). Varias clases de agentes terapéuticos actúan sobre los receptores adrenérgicos centrales.

La **clonidina** es un agonista parcial que actúa sobre los receptores α_2 presinápticos. Algunos **antidepresivos** aumentan la concentración sináptica de noradrenalina, con lo que impiden su recaptación **(antidepresivos tricíclicos [ATC]),** mientras que otros aumentan la reserva intracelular de noradrenalina disponible para liberación sináptica mediante la inhibición de su degradación química **(inhibidores de monoaminooxidasas).**

La **5-hidroxitriptamina** (**5-HT,** también denominada **serotonina**) se forma a partir del aminoácido triptófano, el cual pasa por una oxidación enzimática en la posición 5 y después por una descarboxilación enzimática. Esta secuencia de reacciones es similar a la que sigue la síntesis de dopamina, si bien las enzimas que catalizan las reacciones son diferentes (fig. 8-12). Hay varias

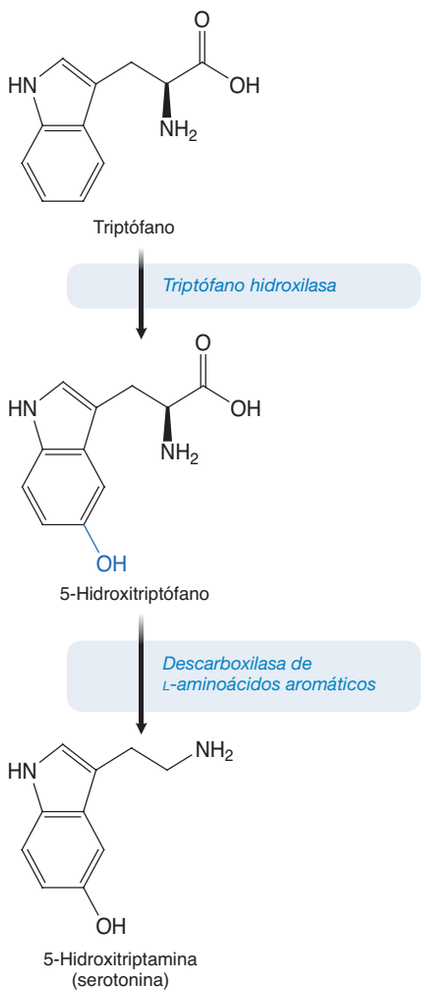


FIGURA 8-12. Síntesis de 5-hidroxitriptamina (serotonina). Primero se oxida el triptófano mediante la triptófano hidroxilasa, y luego se descarboxila mediante la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, con lo que se forma serotonina.

clases de fármacos que actúan sobre la neurotransmisión serotoninérgica. Los ATC, que impiden la recaptación de noradrenalina, impiden también la captación de serotonina. Para tratar la depresión se emplean también **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,** que actúan de forma más selectiva sobre los transportadores de recaptación de serotonina. En el capítulo 14 se describe con más detalle el papel de las neuronas serotoninérgicas en la depresión y los distintos tratamientos para la depresión que actúan sobre la neurotransmisión serotoninérgica.

La histamina se forma por descarboxilación del aminoácido histidina. La histamina actúa como neurotransmisor repartido en todo el SNC; también tiene un papel específico en el mantenimiento de la excitación por medio del núcleo tuberomamilar del hipotálamo y en la sensación de náusea por medio del área postrema en el suelo del cuarto ventrículo. Existen pocos tratamientos diseñados para actuar específicamente sobre la neurotransmisión histaminérgica central. En cambio, la mayoría de los fármacos de esta clase actúan sobre los receptores H_1 periféricos de histamina, en los que la histamina media la respuesta inflamatoria a estímulos alérgicos, o sobre receptores H_2 en el tratamiento de la úlcera péptica (v. caps. 43 y 46). A veces se utilizan antihistamínicos que actúan periféricamente para obtener sedación o como antieméticos, ya que actúan por medio de los sustratos neuroanatómicos centrales indicados antes.

Otros neurotransmisores de pequeño tamaño molecular

La acetilcolina tiene un papel importante en la neurotransmisión periférica. En la unión neuromuscular, las neuronas motoras somáticas emplean esta molécula para despolarizar el músculo estriado. En el sistema nervioso autónomo, la acetilcolina es el neurotransmisor que emplean todas las neuronas preganglionares y las neuronas posganglionares parasimpáticas. La gran cantidad de funciones que tiene la acetilcolina en el sistema nervioso periférico ha fomentado el desarrollo de una amplia serie de fármacos que apuntan a la neurotransmisión colinérgica periférica, entre ellos paralizantes musculares (que interfieren en la neurotransmisión en la placa terminal motora), inhibidores de la acetilcolinesterasa (que aumentan la concentración de acetilcolina local al interferir en la descomposición metabólica del neurotransmisor) y agonistas y antagonistas específicos de receptores.

En el SNC, la acetilcolina actúa como neurotransmisor de sistema difuso. Al igual que las aminas biógenas, se cree que regula el sueño y la vigilia. El **donepezilo,** un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que actúa en las sinapsis colinérgicas centrales, ayuda a «animar» a los pacientes con demencia (v. cap. 9). Los agentes anticolinérgicos periféricos pueden causar un bloqueo colinérgico central y provocar por tanto efectos adversos importantes. Por ejemplo, el antimuscarínico **escopolamina** puede causar somnolencia, amnesia, fatiga y sueño sin sueños. Por el contrario, los agonistas colinérgicos, como la **pilocarpina,** pueden inducir efectos adversos en la excitación cortical y el estado de alerta.

Los neurotransmisores **purinérgicos** adenosina y ATP intervienen en la neurotransmisión central. Su función es más fácil de ver en los efectos de la **cafeína,** que actúa como antagonista competitivo en los receptores de adenosina y causa un efecto estimulante leve. En este caso, los receptores de adenosina, que están situados en las neuronas noradrenérgicas *presinápticas,* inhiben la liberación de noradrenalina. El antagonismo de estos receptores de adenosina por parte de la cafeína provoca la desinhibición de la liberación de noradrenalina, lo que causa los efectos estimulantes característicos de esta sustancia.

El óxido nítrico (NO), que ha suscitado un gran interés como vasodilatador periférico, actúa en el cerebro como neurotransmisor. Al contrario que los demás neurotransmisores de pequeño tamaño molecular, el NO se difunde por la membrana neuronal y se une a sus receptores en la célula diana. Existe la hipótesis de que los receptores de NO se encuentran en las neuronas presinápticas, lo cual permite al NO actuar como mensajero retrógrado. Mientras que muchos tratamientos aprovechan los efectos vasodilatadores del NO, ninguno de ellos aprovecha aún sus efectos como neurotransmisor central.

Neuropéptidos

Los péptidos neuroactivos son la última gran clase de neurotransmisores. Muchos neuropéptidos tienen también efectos endocrinos, autocrinos y paracrinos. Como ejemplos relevantes de familias de péptidos neuroactivos pueden citarse los **opioides,** las **taquicininas,** las **secretinas,** las **insulinas** y las **gastrinas.** Entre los neuropéptidos también se cuentan los factores inhibidores y de liberación de hormonas de la hipófisis, incluidas la **corticoliberina**, la **gonadoliberina,** la **tiroliberina,** la **somatoliberina y** la **somatostatina.** En la familia de péptidos derivados del opio están las **encefalinas,** las **dinorfinas** y las **endorfinas.** Los receptores opioides, que se encuentran repartidos por extensas zonas de la médula espinal y el cerebro y que intervienen en la sensibilidad al dolor, son las dianas farmacológicas principales de analgésicos opioides como la morfina (v. cap. 17) y algunas drogas como la heroína (v. cap. 18).

La barrera hematoencefálica

En el caso de la señora P., se le administra L-DOPA, el precursor inmediato de la dopamina, antes que el propio neurotransmisor. Al contrario que la L-DOPA, que puede pasar de la sangre al tejido cerebral y así tratar la enfermedad de Parkinson de la señora P., la dopamina no puede atravesar esa barrera. El motivo de esta exclusión es la existencia de un filtro selectivo, denominado **barrera hematoencefálica,** que regula el transporte de muchas moléculas de la sangre al cerebro (fig. 8-13). La barrera hematoencefálica protege el tejido cerebral tanto de las sustancias tóxicas que circulan en la sangre como de neurotransmisores como la adrenalina, la noradrenalina, el glutamato y la dopamina que tienen efectos generalizados en los tejidos corporales pero que podrían unirse a los receptores del SNC y causar efectos indeseables si les permitiera el acceso.

Los fundamentos estructurales de la barrera hematoencefálica están en el diseño único de la microcirculación cerebral. En la mayoría de tejidos hay pequeños huecos, denominados **aberturas** *(fenestras),* entre las células endoteliales que recubren la microvasculatura. Estas aberturas permiten que se difundan el agua y las moléculas pequeñas a través del revestimiento endotelial sin resistencia alguna, pero a la vez filtran proteínas grandes y células. En el SNC, las células endoteliales forman zonas de oclusión que evitan la difusión de moléculas pequeñas por la pared del vaso. También, al contrario de lo que ocurre con las células endoteliales periféricas, las células endoteliales del SNC no tienen por lo general vesículas pinocitósicas que transporten líquido de la luz del vaso sanguíneo al espacio extracelular. Además, los vasos sanguíneos del SNC están cubiertos por prolongaciones celulares de la **astroglia.** Estas prolongaciones tienen un papel importante en el transporte selectivo de determinados nutrientes de la sangre a las neuronas centrales.

En ausencia de un mecanismo de transporte selectivo, la barrera hematoencefálica excluye por lo general las sustancias solubles en agua. Por el contrario, las sustancias lipófilas, entre ellas gases solubles en lípidos de cierta importancia como el oxígeno y el dióxido de carbono, normalmente pueden difundirse entre

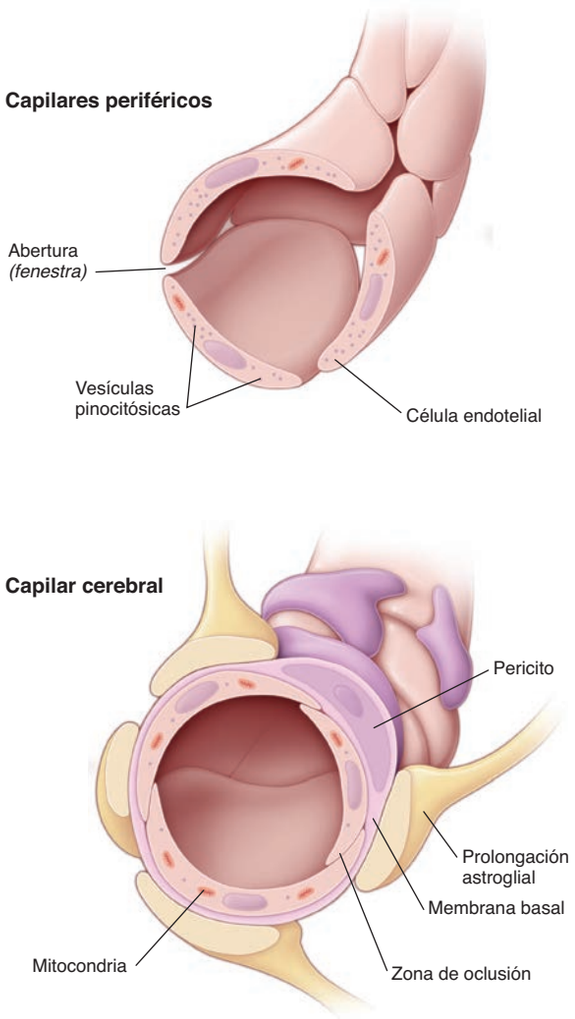


FIGURA 8-13. Características de los capilares del sistema nervioso central en comparación con la vasculatura periférica. En la periferia, las células endoteliales capilares presentan huecos (aberturas) entre unas y otras, y emplean vesículas pinocitósicas intracelulares para facilitar el transporte transcapilar de líquido y moléculas solubles. En contraposición a esto, los vasos del SNC están sellados con zonas de oclusión entre las células endoteliales. Las células tienen menos vesículas pinocitósicas y están rodeadas de pericitos y prolongaciones de la astroglia. Además, las células endoteliales capilares del SNC tienen más mitocondrias que las de los vasos de la circulación general; estas mitocondrias podrían ser un reflejo de los requisitos de energía necesarios para que las células endoteliales del SNC transporten determinadas moléculas al SNC y expulsen otras moléculas del SNC.

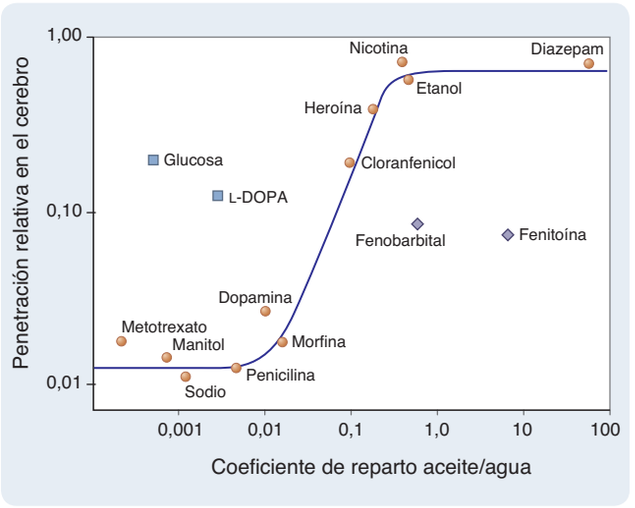


FIGURA 8-14. Capacidad relativa de distintos compuestos para pasar de la sangre al cerebro. En general, existe una correlación entre el coeficiente de reparto aceite/agua de un compuesto y su capacidad para pasar de la circulación general al cerebro. Determinados transportadores facilitan la entrada en el cerebro de ciertos compuestos *(los cuadrados),* como la glucosa (el transportador de glucosa) y la L-DOPA (el transportador de L-aminoácidos neutros grandes). Los transportadores también bombean determinados compuestos de forma que los expulsan del SNC *(los diamantes),* como el fenobarbital y la fenitoína. La barrera hematoencefálica metabólica, que consta de varias enzimas de metabolización de fármacos, limita también la concentración de determinadas sustancias en el SNC.

las membranas endoteliales. El coeficiente de reparto aceite/agua es un buen indicador de la facilidad con la que una molécula pequeña puede entrar en el SNC. Las sustancias lipófilas con coeficientes de reparto aceite/agua elevados pueden por lo general difundirse a través de la barrera hematoencefálica, mientras que las sustancias hidrófilas con coeficientes de reparto aceite/agua bajos suelen quedar excluidos (fig. 8-14).

Hay muchos nutrientes hidrófilos importantes, como la glucosa y varios aminoácidos, que no podrían cruzar la barrera hematoencefálica si no hubiera transportadores específicos. La glucosa, por ejemplo, pasa a través de la barrera mediante un **transportador de hexosas** que hace posible que este nutriente se transporte a favor de su gradiente de concentración por un mecanismo denominado **difusión facilitada.** Los aminoácidos se transportan con tres transportadores diferentes: uno para aminoácidos neutros grandes como la valina y la fenilalanina; otro para aminoácidos neutros más pequeños y aminoácidos polares, como la glicina y el glutamato, respectivamente, y otro para la alanina, la serina y la cisteína. La L-DOPA se transporta mediante el transportador de aminoácidos neutros grandes, pero la propia dopamina está excluida de la barrera hematoencefálica. Por este motivo se administra L-DOPA en vez de dopamina a pacientes con la enfermedad de Parkinson. No obstante, cuando se han ingerido comidas con un alto contenido en proteínas, el transportador puede quedar desbordado, con lo que pierde la capacidad de transporte de la L-DOPA. Esto explica la queja de la señora P. de que su medicación era menos eficaz después de haber empezado una dieta con alto contenido en proteínas. La barrera hematoencefálica también contiene varios canales iónicos, que garantizan que las concentraciones de iones del cerebro se mantengan en valores homeostáticos.

Al igual que determinados nutrientes hidrófilos tienen permitido el acceso al tejido cerebral mediante transportadores concretos, hay muchos compuestos lipófilos tóxicos que pueden excluirse del cerebro mediante una clase de proteínas denominadas **transportadores de resistencia a múltiples fármacos** (**MDR,** *multiple drug resistance***)**. Estos transportadores bombean compuestos hidrófobos fuera del cerebro y los envían de vuelta a la luz de los vasos sanguíneos. (Téngase en cuenta que los transportadores de MDR están presentes en muchos tipos de células, ya que tienen un papel importante en procesos tales como la resistencia de las células tumorales a agentes quimioterápicos.) Una **barrera hematoencefálica metabólica** supone una capa de protección añadida frente a compuestos tóxicos; esta barrera se mantiene mediante enzimas que metabolizan compuestos transportados a las células endoteliales del SNC. Una de estas enzimas, la **descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos** (a la que en ocasiones se denomina **DOPA descarboxilasa**) metaboliza

la L-DOPA periférica y la convierte en dopamina, que no puede cruzar la barrera hematoencefálica. Por este motivo, la medicación de la señora P. lleva un segundo compuesto, la **carbidopa,** que inhibe la DOPA descarboxilasa. La carbidopa garantiza que la L-DOPA no se convierta en dopamina en la periferia antes de cruzar la barrera hematoencefálica. Lo que es aún más importante: la carbidopa por sí misma es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, no interfiere en la conversión de la L-DOPA en dopamina en el SNC.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo hemos explicado la organización anatómica de los sistemas nerviosos central y periférico, la transmisión y el procesamiento de señales eléctricas y químicas en las neuronas, los neurotransmisores más importantes que emplean las neuronas del SNC y la estructura y el funcionamiento de la barrera hematoencefálica. Si bien en este capítulo hemos presentado unos cuantos fármacos concretos a modo de ejemplo, a lo que hemos prestado más atención es a los principios generales de anatomía y neurotransmisión necesarios para comprender cómo actúan todos los agentes farmacológicos que afectan al sistema nervioso. En los demás capítulos de esta sección se habla de sistemas de neurotransmisores y agentes específicos que actúan sobre los sistemas nerviosos periférico y central. Así, en los capítulos 9 y 10 se describen los sistemas colinérgico y adrenérgico periféricos, y en el capítulo 11 se explica la inducción de anestesia local mediante la inhibición de la transmisión eléctrica por las neuronas periféricas y espinales. En el capítulo 12 se describe la neurotransmisión excitadora e inhibidora. Aunque ahora mismo hay pocos tratamientos en los que se aproveche la neurotransmisión glutamatérgica, hay dos clases importantes de fármacos, las benzodiazepinas y los barbitúricos, que afectan a la neurotransmisión GABAérgica, ya que potencian el efecto del GABA en el receptor $GABA_A$. En el capítulo 13 se comentan los sistemas dopaminérgicos y se describe con más detalle la noción, que hemos presentado en este capítulo, de que algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden mitigarse mediante fármacos que fomentan la transmisión dopaminérgica. En el capítulo 13 también se explica el modo en que inhibiendo la transmisión dopaminérgica pueden mitigarse algunos de los síntomas de la esquizofrenia, lo que significa que la dopamina posiblemente tenga alguna relación con esta enfermedad. En el capítulo 14 se explican los fármacos que modifican la reactividad emocional, las manifestaciones externas del estado de ánimo. Entre estos agentes se cuentan los antidepresivos, que impiden la recaptación o inhiben el metabolismo de las aminas biógenas noradrenalina y serotonina, así como también el litio empleado como «estabilizador del estado de ánimo», del que se piensa que afecta a una vía de transducción de señales. En el capítulo 15 se exploran las características farmacológicas de las anomalías en la neurotransmisión eléctrica, incluido el efecto de los bloqueadores de canales, como la **fenitoína,** que impiden la propagación de los potenciales de acción e inhiben por tanto muchos tipos de crisis epilépticas. En el capítulo 16 se describen las características farmacológicas de los anestésicos generales, cuyos mecanismos de acción siguen siendo un área de investigación activa. En el capítulo 17 se describen las características farmacológicas de los analgésicos, incluidos los agonistas de receptores opioides y los analgésicos no opioides. Para concluir, el capítulo 18 trata sobre la farmacología de las adicciones.

Lecturas recomendadas

Blumenfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.; 2010. *(Recopilación rigurosa de conceptos de neuroanatomía humana en la que se hace hincapié en la correlación clínica: incluye muchos casos clínicos de ejemplo.)*

Squire LR, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A. *Fundamental neuroscience*. 3rd ed. Academic Press; 2008. *(Libro de texto muy completo con información detallada sobre neuroanatomía y neurofisiología humanas.)*

IIB

Principios de farmacología del sistema nervioso autónomo y periférico

9

Farmacología del sistema colinérgico

Alireza Atri, Michael S. Chang y Gary R. Strichartz

INTRODUCCIÓN Y CASO 110-111
BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA 110
Síntesis de la acetilcolina 110
Almacenamiento y liberación de acetilcolina 111
Receptores colinérgicos 113
Receptores muscarínicos 113
Receptores nicotínicos 113
Degradación de la acetilcolina 114
Efectos fisiológicos de la transmisión colinérgica 115
Unión neuromuscular 115
Efectos en el sistema nervioso autónomo 115
Efectos en el sistema nervioso central 116
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 119
Inhibidores de la síntesis, el almacenamiento y la liberación de acetilcolina 120
Inhibidores de la acetilcolinesterasa 120
Clases estructurales 120
Aplicaciones clínicas 120
Agonistas de receptores 122
Agonistas de los receptores muscarínicos 122
Agonistas de los receptores nicotínicos 123
Antagonistas de receptores 124
Antagonistas de los receptores muscarínicos 124
Antagonistas de los receptores nicotínicos 126
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 126
Lecturas recomendadas 127

INTRODUCCIÓN

La farmacología del sistema colinérgico se centra en las propiedades del neurotransmisor denominado **acetilcolina (ACh).** Las funciones de las vías colinérgicas son complejas, pero incluyen principalmente la unión neuromuscular (UNM) y los sistemas nerviosos autónomo (SNA) y central (SNC). A pesar de que la ACh tiene muchas funciones fisiológicas importantes, las aplicaciones terapéuticas actuales de los fármacos colinérgicos y anticolinérgicos se ven obstaculizadas por la ubicuidad y complejidad de las vías colinérgicas, y, en consecuencia, por la dificultad inherente de ejercer un efecto farmacológico específico sin inducir efectos adversos. No obstante, en muchos lugares se emplean en el ámbito clínico varios fármacos con acciones parasimpaticomiméticas y anticolinérgicas por sus efectos en el cerebro (especialmente en la cognición y el comportamiento), la UNM, el corazón, los ojos, los pulmones, el aparato genitourinario y el tubo digestivo. También se habla de las aplicaciones de la farmacología colinérgica en los capítulos 17, 46 y 47.

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

La síntesis, el almacenamiento y la liberación de ACh siguen una serie de pasos parecidos en todas las neuronas colinérgicas. Los efectos específicos de la ACh en una sinapsis colinérgica concreta están determinados por el tipo de receptor de ACh de esa sinapsis. Los receptores colinérgicos se dividen en dos clases. Los **receptores colinérgicos muscarínicos** (**mAChR,** *muscarinic cholinergic receptors*) están acoplados a proteínas G y se expresan en las sinapsis terminales de todas las fibras posganglionares parasimpáticas y en unas pocas fibras posganglionares simpáticas, en los ganglios autónomos y en el SNC. Los **receptores colinérgicos nicotínicos** (**nAChR,** *nicotinic acetylcholine receptors*) son canales iónicos dependientes de ligandos que se concentran postsinápticamente en muchas sinapsis excitadoras vegetativas y presinápticamente en el SNC. La **acetilcolinesterasa (AChE),** la enzima que degrada la ACh, constituye también una diana farmacológica importante. En esta sección, después de describir las características bioquímicas de cada una de estas dianas farmacológicas, hablaremos de los efectos fisiológicos de la ACh en la UNM, el SNA y el SNC.

Síntesis de la acetilcolina

La ACh se sintetiza a partir de la colina y la acetilcoenzima A (AcCoA) en un solo paso que cataliza la enzima **colina acetiltransferasa (ChAT):**

$$\text{Acetilcoenzima A} + \text{Colina} \xrightarrow{\text{ChAT}} \text{Acetilcolina} + \text{Coenzima A} + H_2O \qquad \text{Ecuación 9-1}$$

En el SNC, la colina empleada para la síntesis de la ACh proviene de una de tres fuentes. Aproximadamente entre el 35 % y

Golan3e_CH09_cast.indd 110 18/03/12 19:52

CASO

Estamos en 1744. Los colonos del estado de Virginia (Estados Unidos) capturan al jefe Opechancanough, jefe guerrero de los Powhatan y tío de Pocahontas. Opechancanough está considerado un gran estratega y tiene fama de ser un guerrero cruel. No obstante, un periodista colonial describe al jefe capturado de otra manera: «Las grandes fatigas que ha tenido que pasar le han destrozado el cuerpo: su carne se ha vuelto macilenta; sus tendones han perdido el tono y la elasticidad, y tiene los párpados tan pesados que no podría ver si los miembros de su séquito no se los levantaran... No podía caminar, pero su espíritu, alzándose por encima de las ruinas de su cuerpo, dirigía [a sus seguidores] desde la camilla en que lo portaban sus indios». Durante el encarcelamiento de Opechancanough en Jamestown, se ve que, tras un tiempo inactivo, puede levantarse del suelo y tenerse en pie.

Se cree que en la historia de Opechancanough se halla la primera descripción escrita de la miastenia grave, una afección neuromuscular provocada por la producción autoinmunitaria de anticuerpos dirigidos contra los receptores colinérgicos de la unión neuromuscular. En 1934, casi dos siglos después, la médica inglesa Mary Broadfoot Walker atiende a varios pacientes con síntomas parecidos de debilidad muscular, que le recuerdan los síntomas del envenenamiento con tubocurarina. En vista de sus hallazgos, la Dra. Walker administra un antídoto, fisostigmina, a sus pacientes inmóviles, y los resultados son asombrosos: en cuestión de minutos, sus pacientes pueden levantarse y caminar por la habitación. La Dra. Walker había descubierto el primer fármaco realmente eficaz para la miastenia grave. Pese a la importancia de este logro, la comunidad científica lo ridiculizó en gran parte porque el tratamiento aliviaba los síntomas de la miastenia grave con demasiada rapidez y eficacia como para resultar verosímil. La comunidad científica no aceptó sus resultados hasta muchos años después.

Preguntas

1. ¿Cómo es que el envenenamiento por tubocurarina y la miastenia grave provocan síntomas parecidos?
2. ¿Cómo alivia la fisostigmina los síntomas de la miastenia grave?
3. ¿Por qué es peligroso administrar fisostigmina a todos los pacientes que presentan debilidad muscular?
4. ¿Qué otras aplicaciones terapéuticas tiene la fisostigmina?

el 50 % de la colina que genera la AChE en la hendidura sináptica (v. fig. 9-1 y texto a continuación) se transporta de nuevo al terminal axónico, donde representa más o menos la mitad de la colina empleada en la síntesis de ACh. Las reservas de colina en plasma pueden transportarse también al cerebro como componente del lípido fosfatidilcolina, que después se convierte en colina libre mediante una reacción metabólica. (Es imprescindible que la colina se encuentre incorporada a la fosfatidilcolina, ya que la colina por sí misma no puede cruzar la barrera hematoencefálica.) La colina también se almacena en fosfolípidos en forma de fosforilcolina, donde se puede utilizar cuando se necesita.

La AcCoA para la reacción de síntesis se obtiene principalmente mediante glucólisis, y en última instancia la produce la enzima piruvato deshidrogenasa. La AcCoA se sintetiza en la membrana interior de las mitocondrias, mientras que la ChAT se encuentra en el citoplasma. Existe la hipótesis de que el citrato actúa como portador de la AcCoA de la mitocondria al citoplasma, donde la citrato liasa lo libera.

El paso limitante de la síntesis de la ACh no es la intervención de la ChAT, sino más bien la disponibilidad del sustrato colina, que depende de la captación de la colina en la neurona. Hay dos procesos de transporte de la colina: el primero es la difusión facilitada de baja afinidad (K_m = 10-100 μM). Este sistema de transporte no se satura, y se da en células que sintetizan fosfolípidos que contienen colina, como el epitelio corneal. Existe otro sistema de transporte mucho más importante que el anterior, y que es un sistema de gran afinidad dependiente del sodio (K_m = 1-5 μM) que se encuentra concretamente en los terminales de los nervios colinérgicos. Como el transportador de gran afinidad se satura con facilidad (a concentraciones de colina superiores a 10 μM), éste determina el límite superior del suministro de colina para la síntesis de ACh. Al ser el componente limitante del proceso, hay varios fármacos anticolinérgicos que tienen como diana este transportador (p. ej., el **hemicolinio 3;** v. fig. 9-1).

Almacenamiento y liberación de acetilcolina

Una vez que se ha sintetizado la ACh en el citoplasma, es transportada a las vesículas sinápticas para su almacenamiento. La energía necesaria para este proceso viene dada por una ATPasa que bombea protones al interior de la vesícula. El transporte de protones fuera de la vesícula (esto es, a favor del gradiente de concentración de H^+) va acoplado a la captación de ACh en la vesícula (es decir, en contra del gradiente de concentración de ACh) por medio de un canal de antiporte bidireccional de ACh-H^+. Este antiportador bidireccional constituye la diana de varios fármacos anticolinérgicos, como el **vesamicol,** y al inhibirlo se produce un déficit en el almacenamiento y la liberación de ACh (fig. 9-1). Junto con la ACh, las vesículas colinérgicas contienen ATP y proteoglucanos de sulfato de heparán, que actúan como contraiones para la ACh. Al neutralizar la carga positiva de la ACh, estas moléculas dispersan las fuerzas electrostáticas que impedirían que se concentrase una gran cantidad de ACh dentro de la vesícula. (El ATP liberado también actúa como neurotransmisor, ya que se une a receptores purinérgicos e inhibe la liberación de ACh y noradrenalina de los terminales de los nervios autónomos.)

Cuando se fusiona la vesícula sináptica con la membrana plasmática, se libera la ACh en la hendidura sináptica. Para ello es necesario que se despolaricen los terminales axónicos y que se abran los canales de calcio dependientes de voltaje. El aumento del Ca^{2+} intracelular facilita la unión de la sinaptotagmina a las proteínas del complejo SNARE, que juntas median la unión y fusión de las membranas con las vesículas. El resultado es la li-

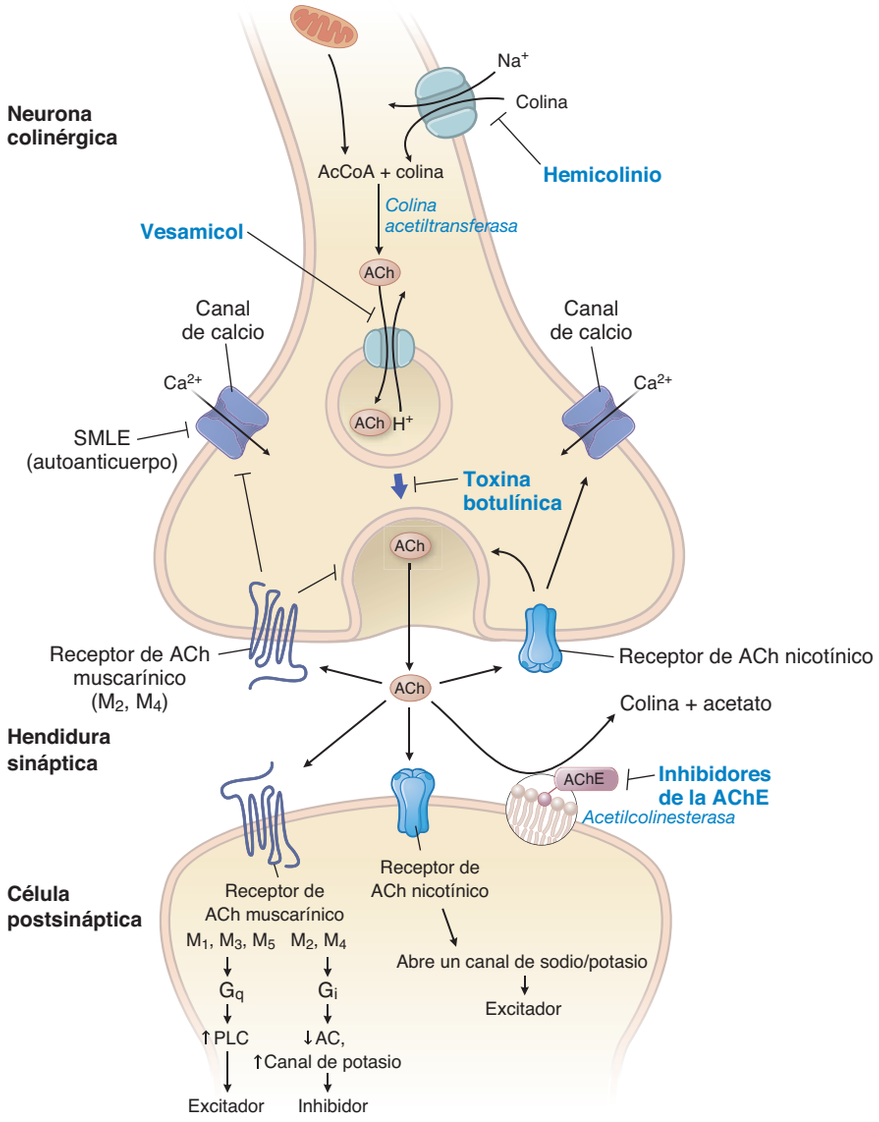


FIGURA 9-1. Síntesis, almacenamiento, liberación y degradación de la acetilcolina y fármacos que actúan sobre estos procesos. Un cotransportador de Na^+-colina de alta afinidad transporta la colina al terminal del nervio colinérgico presináptico. El hemicolinio inhibe este transportador. La enzima citosólica colina acetiltransferasa cataliza la formación de acetilcolina (ACh) a partir de la acetilcoenzima A (AcCoA) y colina. La ACh recién sintetizada se almacena (junto con ATP y proteoglucanos) en vesículas. El transporte de la ACh a cada vesícula está mediado por un antiportador bidireccional de H^+-ACh, que es inhibido por el vesamicol. Las vesículas con ACh se fusionan con la membrana plasmática cuando aumenta la concentración intracelular de calcio, en respuesta a un potencial de acción presináptico, con lo que se libera el neurotransmisor en la hendidura sináptica. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) se debe a la existencia de un anticuerpo que bloquea el canal de calcio presináptico. La toxina botulínica impide la exocitosis de las vesículas presinápticas, con lo que bloquea la liberación de ACh. La ACh se difunde en la hendidura sináptica y se une a los receptores postsinápticos y presinápticos. Los receptores de ACh se dividen en receptores nicotínicos y muscarínicos. Los receptores nicotínicos son canales iónicos dependientes de ligando permeables a los cationes, mientras que los receptores muscarínicos son receptores acoplados a proteínas G que alteran las vías de señalización celular, incluidas la activación de la fosfolipasa C (PLC), la inhibición de la adenilato ciclasa (AC) y la apertura de los canales de potasio. Los receptores nicotínicos postsinápticos y los receptores muscarínicos M_1, M_3 y M_5 son de excitación; los receptores muscarínicos M_2 y M_4 postsinápticos son de inhibición. Los receptores nicotínicos presinápticos favorecen la entrada de Ca^{2+} en la neurona presináptica, con lo que acrecientan la fusión de vesículas y la liberación de ACh; los receptores muscarínicos M_2 y M_4 presinápticos inhiben la entrada de Ca^{2+} en la neurona presináptica, con lo que reducen la fusión de vesículas y la liberación de ACh. La ACh de la hendidura sináptica se degrada mediante la acetilcolinesterasa (AChE) que hay ligada a la membrana, y se convierte en colina y acetato. Hay muchos inhibidores de la AChE; la mayor parte de la AChE con relevancia clínica son inhibidores competitivos de esta enzima.

beración de los contenidos de la vesícula en forma de «cuantos» (paquetes) discretos en la hendidura sináptica. (Para más información sobre transmisión electroquímica, v. cap. 7.)

Hay dos almacenes de ACh con finalidades diferentes en el proceso de liberación de ACh. Uno de éstos, denominado «de depósito», se compone de vesículas situadas cerca de la membrana plasmática del terminal axónico. Con la despolarización axónica, estas vesículas liberan ACh de forma rápida. El otro almacén, denominado «de reserva», sirve para rellenar el almacén de depósito conforme se va utilizando. Es necesario que el almacén de reserva se movilice a un ritmo adecuado para mantener la liberación de ACh durante un período prolongado. De los dos almacenes, el de depósito se rellena primero con las vesículas cargadas con la ACh recién sintetizada; en este proceso

se desplazan algunas de las vesículas del almacén de depósito más antiguas hacia el almacén de reserva.

Receptores colinérgicos

Una vez que la ACh se ha liberado en la hendidura sináptica, se une a uno de las dos clases de receptores, normalmente situados en la superficie de la membrana de la célula postsináptica. Los **mAChR** son receptores con siete dominios transmembrana, acoplados a proteínas G, mientras que los **nAChR** son canales iónicos dependientes de ligandos. *Aunque los receptores muscarínicos son sensibles al mismo neurotransmisor que los receptores nicotínicos, estas dos clases de receptores colinérgicos se parecen poco en lo que respecta a su estructura.*

Receptores muscarínicos

La transmisión colinérgica muscarínica tiene lugar principalmente en los ganglios autónomos, en los órganos finales que inerva la sección parasimpática del SNA y en el SNC. Los receptores muscarínicos pertenecen a la misma familia que otros receptores de superficie celular (como los receptores adrenérgicos) que transducen señales por la membrana celular e interactúan con proteínas de unión al GTP. Como todos los efectos de la activación de receptores muscarínicos se producen por la acción de estas proteínas G, hay una latencia de al menos 100-250 ms en las respuestas muscarínicas a la activación de los receptores. (Por el contrario, los canales nicotínicos tienen latencias del orden de 5 ms.)

La activación de proteínas G mediante la unión de agonistas a receptores muscarínicos puede tener varios efectos diferentes sobre las células. Dos de estos efectos son la inhibición de la adenilato ciclasa (por medio de G_i) y la estimulación de la fosfolipasa C, ambas mediadas por una subunidad α de la proteína G. (Estos mecanismos de señalización se vieron en el cap. 1.) La activación muscarínica también influye en los canales iónicos por medio de segundos mensajeros. El efecto predominante de esta estimulación de los mAChR es una mayor apertura de canales de potasio específicos (canales de potasio rectificadores de entrada modificados con proteínas G, o GIRK), lo cual hiperpolariza la célula. Este efecto está mediado por la subunidad $\beta\gamma$ de una proteína G (G_o) que se une al canal y que con ello acrecienta las probabilidades de que éste se abra.

Se han aislado y detectado en células cinco ADNc correspondientes a receptores muscarínicos humanos, denominados M_1 a M_5. Estos tipos de receptores forman dos grupos distintos funcionalmente. El M_1, el M_3 y el M_5 se acoplan a las proteínas G que estimulan la fosfolipasa C. Por otro lado, el M_2 y el M_4 se acoplan a las proteínas G que inhiben la adenilato ciclasa y activan los canales de potasio. Los receptores de cada grupo funcional pueden distinguirse en función de sus respuestas a antagonistas farmacológicos (tabla 9-1). Por lo general, el M_1 se expresa en las neuronas corticales y los ganglios autónomos, el M_2 en el músculo cardíaco y el M_3 en el músculo liso y el tejido glandular. Como la estimulación de los receptores M_1, M_3 y M_5 facilita la excitación celular mientras que la estimulación de los receptores M_2 y M_4 la suprime, existe una correlación predecible entre el subtipo de receptor y el efecto de la ACh en la célula. Los diversos subtipos de receptores muscarínicos explican gran parte de la diversidad de respuestas celulares a los agonistas de los mAChR.

Receptores nicotínicos

La transmisión colinérgica nicotínica se produce por la unión de la ACh a los nAChR (fig. 9-2). Este fenómeno se denomina *conductancia dependiente de ligandos directa.* La unión de dos moléculas de ACh a un nAChR provoca un cambio conformacional en el receptor que genera un poro selectivo para cationes monovalentes que atraviesa la membrana celular. Los canales abiertos del nAChR activado son igualmente permeables para los iones K^+ y Na^+. (Como el potencial de la membrana en reposo está cerca del potencial de Nernst del ion K^+ y muy por debajo del potencial de Nernst del ion Na^+, el ion predominante que pasa por el nACR abierto es el Na^+.) No obstante, aunque la permeabilidad a los iones de Ca^{2+} es relativamente pequeña, también se producen importantes elevaciones de la concentración de Ca^{2+} intracelular. Por tanto, cuando estos canales están abiertos, provocan una corriente de Na^+ hacia dentro que despolariza la célula. La estimulación de varios nAChR puede despolarizar la célula lo suficiente como para que se generen potenciales de acción y se abran los canales de calcio dependientes de voltaje. Este último efecto, junto con la entrada directa de Ca^{2+} por el poro del nAChR, puede hacer que se activen varias vías de señalización intracelular.

Como la ACh se disocia rápidamente de las moléculas receptoras en estado activo y la AChE degrada rápidamente la ACh libre (sin unir) en la hendidura sináptica (v. a continuación), la despolarización mediada por los nAChR es breve (< 10 ms). Si bien es necesario que se unan simultáneamente dos moléculas de ACh para que se abra el canal, no es necesario que ambas moléculas se disocien para que el canal vuelva a abrirse; la unión de otra molécula de ACh a un receptor que todavía tenga una ACh unida puede hacer que de nuevo se abra el canal. La cinética de unión al nAChR y la apertura de los canales están ilustradas en la figura 9-3.

Desde el punto de vista estructural, el receptor nicotínico de ACh consta de cinco subunidades, cada una de las cuales tiene una masa de aproximadamente 40 kDa (fig. 9-2 A). Se han identificado varios tipos de subunidades en el nAChR, denominadas α, β, γ, δ y ε. Todas ellas presentan una homología del 35 % al 50 % entre ellas. Cada receptor de la UNM consta de dos subunidades α, una β, una δ y una subunidad más que puede ser γ o ε. (La forma $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$ es la predominante en la UNM del músculo esquelético maduro, mientras que la forma $\alpha_2\beta\gamma\delta$ se expresa en el músculo embrionario.) Las moléculas de agonistas se unen a una bolsa hidrófoba que se forma entre cada subunidad α y la subunidad complementaria adyacente: ésta es la base estructural de la unión de dos moléculas de ACh a cada receptor. El cambio conformacional en las subunidades α inducido por la unión de la ACh desencadena los cambios globales en el poro que hacen posible el flujo de iones a través del receptor (es decir, que abren el canal).

Además de la mera apertura y cierre en respuesta a la unión de la ACh, los receptores nicotínicos también modulan sus respuestas según los diferentes patrones de concentración de ACh. Los receptores reaccionan de forma diferente ante pulsos discretos y breves de ACh que ante la presencia continuada del neurotransmisor. Como ya se ha señalado, en condiciones normales, un canal cerrado en estado de reposo responde a la unión doble de la ACh abriéndose de forma temporal; la baja afinidad del receptor por la ACh hace que ésta se disocie rápidamente, y que aquél vuelva a su conformación de reposo. En comparación con esto, la exposición continua del receptor a la ACh hace que éste cambie a una conformación «desensibilizada» en la que el canal queda cerrado y bloqueado. Este estado desensibilizado también se caracteriza por una afinidad mucho mayor del receptor por la ACh, de forma que ésta permanece unida al receptor durante un período relativamente largo. Esta unión prolongada de la ACh a la conformación desensibilizada del receptor retarda la conversión del receptor a su estado de reposo, no estimulado.

TABLA 9-1. Características de los subtipos de receptores colinérgicos

RECEPTOR	LOCALIZACIONES HABITUALES	RESPUESTAS	MECANISMO	AGONISTA PROTOTÍPICO	ANTAGONISTA PROTOTÍPICO
M_1 muscarínico	Ganglios autónomos SNC	Potencial postsináptico de excitación tardío Complejo: como mínimo excitación psíquica, atención, analgesia	$G_{q/11}$ → PLC → ↑ IP_3 + ↑ DAG → ↑ Ca^{2+} + ↑ PKC	Oxotremorina	Pirenzepina
M_2 muscarínico	Corazón: nódulo SA Corazón: nódulo AV Corazón: aurícula Corazón: ventrículo	Ralentización de la despolarización espontánea; hiperpolarización ↓ Velocidad de conducción ↓ Período refractario ↓ fuerza contráctil Leve ↓ contractilidad	βγ de proteína G → inhibición de AC y ↑ apertura de canales de potasio		AF-DX 117
M_3 muscarínico	Músculo liso	Contracción	El mismo que M_1		Hexahidrosiladifenidol
M_4 muscarínico	SNC		El mismo que M_2		Himbacina
M_5 muscarínico	SNC		El mismo que M_1		
N_M nicotínico	Músculo esquelético y unión neuromuscular	Despolarización de placa terminal, contracción del músculo esquelético	Apertura de canales de sodio/potasio	Feniltrimetilamonio	Tubocurarina
N_N nicotínico	Ganglios autónomos Glándula suprarrenal SNC	Despolarización y activación de las neuronas posganglionares Secreción de catecolaminas Complejo: como mínimo excitación psíquica, atención, analgesia	Apertura de canales de sodio/potasio	Dimetilfenilpiperazinio	Trimetafán

Los receptores colinérgicos se dividen en receptores nicotínicos y muscarínicos. Todos los receptores nicotínicos son canales selectivos de cationes dependientes de ligando, mientras que los muscarínicos son receptores transmembrana acoplados a proteínas G. Hay varios agonistas y antagonistas farmacológicos específicos para la mayor parte de las subclases, si bien en la actualidad muchos de estos fármacos sólo se utilizan con fines experimentales.

Los receptores colinérgicos nicotínicos en los ganglios autónomos y en el SNC (denominados $\mathbf{N_2}$ o $\mathbf{N_N}$) son parecidos a los receptores de la UNM ($\mathbf{N_1}$ o $\mathbf{N_m}$), con la salvedad de que las subunidades de los receptores N_N se componen sólo de subunidades α y β. No obstante, y para complicar aún más las cosas, se han detectado nueve tipos de subunidades α diferentes (α_2-α_{10}) y tres tipos de subunidades β (β_2-β_4) en los tejidos neuronales. (α_1 y β_1 son los dos tipos de subunidades específicas que hay en la UNM.) A esta diversidad de combinaciones de subunidades α y β se debe la variabilidad de las respuestas de los nAChR del SNC y del sistema vegetativo a los diversos fármacos. Los nAChR presinápticos del SNC modulan la liberación tanto de la propia ACh como de otros neurotransmisores excitadores e inhibidores. Uno de los factores que provocan este efecto puede ser la elevación de la concentración de Ca^{2+} intraterminal, lo cual inactiva los canales de calcio neuronales.

Degradación de la acetilcolina

Para que con la ACh se pueda producir una neurotransmisión rápida y recurrente, tiene que haber un mecanismo que limite la duración de su efecto. Es imprescindible que la ACh se degrade, no sólo para que no se activen las neuronas o las células musculares adyacentes, sino también para que la señalización en la célula postsináptica se atenga a los tiempos apropiados. Normalmente, una sola molécula de receptor puede distinguir entre dos fenómenos de liberación presináptica secuenciales, ya que la degradación de la ACh en la hendidura sináptica es más rápida que el curso temporal de la activación de los nAChR.

Las enzimas denominadas colectivamente **colinesterasas** son las responsables de degradar la ACh. Los dos tipos de colinesterasas, la **AChE** y la **butirilcolinesterasa** (**BuChE,** también conocida como seudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica), se distribuyen ampliamente por todo el organismo. La AChE es indispensable para la degradación de la ACh, y es capaz de hidrolizar aproximadamente 4×10^5 moléculas de ACh por molécula de enzima cada minuto; el ciclo metabolizador de esta enzima es de 150 μs, lo que hace de ella una de las enzimas hidrolíticas más eficientes que se conocen. La AChE se concentra en la membrana postsináptica, y la colina que libera en esa zona se transporta con eficacia de nuevo al terminal presináptico. La BuChE tiene un papel secundario en la degradación de la ACh. Recientemente se han encontrado pruebas de que la BuChE puede constituir un factor de menor relevancia en las primeras fases del neurodesarrollo como corregulador de la ACh (puede hidrolizar la ACh, pero a velocidades muy inferiores a las de la AChE), y puede ser uno de los factores de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Como es uno de los elementos más importantes de la transmisión colinérgica, se ha desarrollado toda una clase de fármacos dirigidos a la AChE, a los que se denomina inhibidores de la AChE.

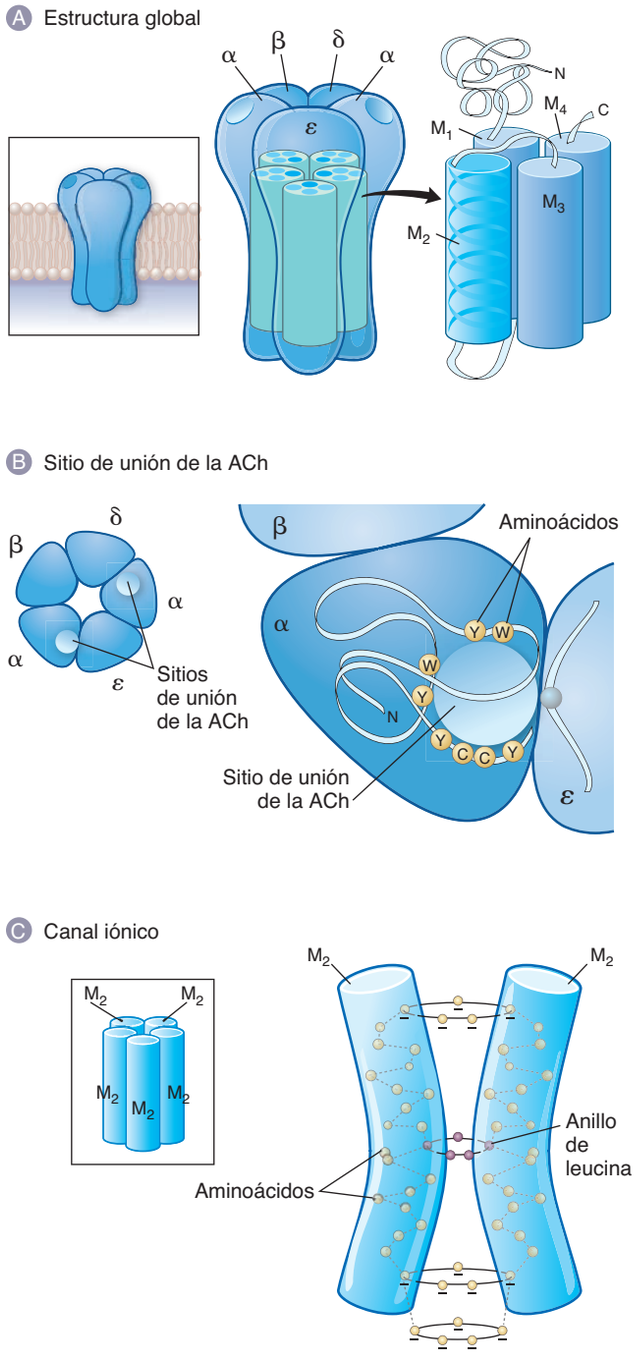


FIGURA 9-2. Características biológicas estructurales del receptor de acetilcolina nicotínico. A) Estructura global del receptor de acetilcolina nicotínico (tipo N_M) y sus cinco subunidades ($\alpha_2\beta\varepsilon\delta$). Cada subunidad se compone de una proteína transmembrana que tiene cuatro regiones transmembrana (hidrófobas) en hélice α (M_1, M_2, M_3 y M_4). Los amplios dominios hidrófilos del N-terminal de las dos subunidades α contienen los sitios de unión de la acetilcolina (ACh). **B)** El sitio de unión de la ACh visto desde arriba (*recuadro:* a una escala de ampliación menor). Los aminoácidos marcados del dominio hidrófilo de la subunidad α son especialmente importantes para la unión de la ACh. El cambio conformacional que se produce a partir de la unión de dos moléculas de ACh abre el canal. **C)** Los dominios M_2 de las cinco subunidades dan a la parte interior de la proteína y juntos forman el canal transmembrana *(recuadro).* Hay tres anillos de cinco aminoácidos con carga negativa (uno de cada subunidad M_2) que atraen iones con carga positiva por el canal. En el centro, un anillo de leucina sin carga *(en color morado)* participa en el cierre del canal iónico cuando el receptor pierde su sensibilidad a la ACh.

Efectos fisiológicos de la transmisión colinérgica

Unión neuromuscular

La ACh es el principal neurotransmisor de la UNM (fig. 9-4). La unión de la ACh liberada por las neuronas motoras α a receptores nicotínicos de la membrana celular muscular hace que se despolarice la placa terminal motora. La magnitud de la despolarización depende de la cantidad de ACh liberada en la hendidura sináptica. La liberación de ACh es de tipo cuántico: es decir, la neurona motora presináptica libera la ACh en cantidades discretas. Cada cuanto liberado de ACh se corresponde con el contenido de una sola vesícula sináptica, y genera una pequeña despolarización en la placa terminal motora denominada **potencial de placa terminal en miniatura (PPTM).** En estado de reposo, se detectan PPTM esporádicos en la placa terminal motora que se corresponden con valores bajos de liberación de ACh sin estimulación por la fusión espontánea de las vesículas con la membrana presináptica del axón motor. Por el contrario, la llegada de un potencial de acción al terminal del axón motor hace que muchas vesículas (hasta miles) se fusionen con la membrana neuronal y liberen la ACh que contienen. En la placa terminal motora se produce entonces una despolarización relativamente grande denominada **potencial de placa terminal (PPT)** (fig. 9-5). La magnitud del PPT es más que suficiente para que se propague un potencial de acción por toda la fibra muscular y, por tanto, se produzca una contracción aislada o «sacudida».

La ACh no sólo provoca una contracción muscular, como efecto principal sobre la UNM, sino que también modula su propio efecto en este sitio. Los receptores colinérgicos presinápticos, que se encuentran en el terminal axónico de la neurona motora, responden a la unión de ACh *facilitando* la movilización de vesículas sinápticas del almacén de reserva al almacén de depósito. Este bucle de retroalimentación positivo, en el que la liberación de ACh estimula una nueva liberación, es necesario para que se garantice una liberación de ACh suficiente en condiciones de estimulación de alta frecuencia (~100 Hz) de un nervio. A pesar de la existencia de este mecanismo, la salida de ACh por cada impulso nervioso decae rápidamente cuando se producen estimulaciones persistentes de alta frecuencia. Por fortuna, como se libera ACh en exceso y hay más receptores de ACh de los necesarios, el margen de seguridad es grande. Sólo cuando se desensibiliza el 50% o más de los receptores postsinápticos se observa un descenso de la tensión muscular durante la estimulación tetánica (fenómeno conocido como **decaimiento tetánico**). El bloqueo selectivo de los receptores colinérgicos presinápticos moduladores con antagonistas como el **hexametonio** impide la facilitación y hace que se produzca un decaimiento tetánico rápido en condiciones que por lo demás son normales (fig. 9-6), lo cual es importante.

Efectos en el sistema nervioso autónomo

La neurotransmisión a través de los ganglios autónomos es complicada debido a que hay varios tipos de receptores distintos que intervienen en los complejos cambios que se observan en las neuronas posganglionares. La respuesta postsináptica generalizada ante impulsos presinápticos se puede separar en cuatro componentes diferenciados (fig. 9-7). *El fenómeno principal en la respuesta ganglionar postsináptica es una rápida despolarización mediada por los receptores de ACh nicotínicos en la neurona posganglionar.* El mecanismo se parece al de la UNM en que una corriente de entrada provoca un potencial postsináptico de excitación (PPSE) casi inmediato, de entre 10 ms y 50 ms de

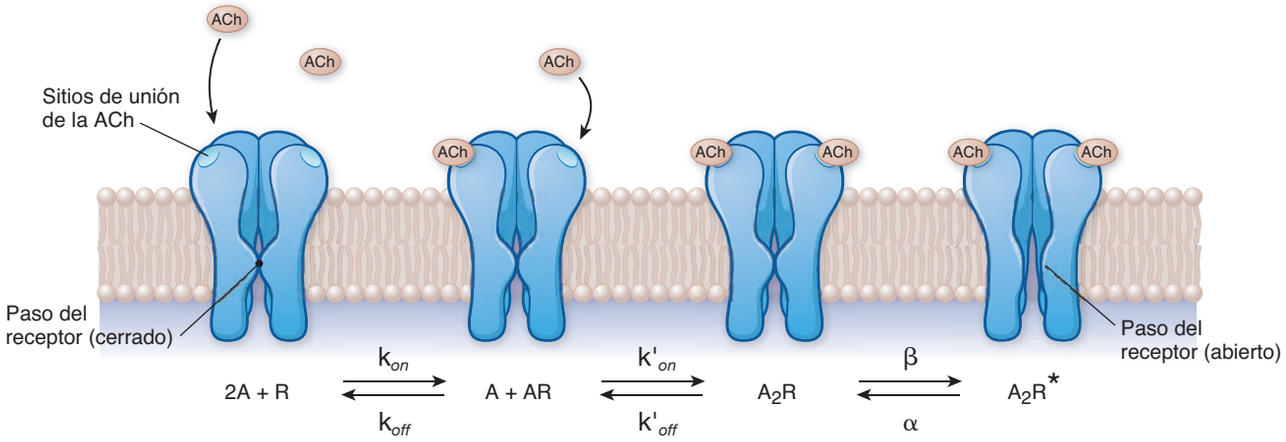


FIGURA 9-3. Cinética de la unión al receptor nicotínico de acetilcolina y apertura del canal. Cada transición entre estados de unión al receptor y apertura del canal es completamente reversible, y no es necesario pasar por todas las conformaciones posibles antes de volver a un estado determinado. Por ejemplo, un receptor con dos ligandos asociados puede perder uno y ganar otro para volver a su estado inicial, sin que tengan que disociarse los dos ligandos. A, ligando (ACh); k_{on}, constante de asociación (unión) de la primera molécula de ACh al receptor; k'_{on}, constante de asociación de la segunda molécula al receptor; k_{off}, constante de disociación de la primera molécula del receptor k'_{off}, constante de disociación de la segunda molécula de ACh del receptor; R, receptor de ACh nicotínico (cerrado); R^*, receptor de ACh nicotínico (abierto); α, constante de velocidad del cierre del canal; β, constante de velocidad de la apertura del canal tras la unión de las dos moléculas de ACh. Téngase en cuenta que la apertura y el cierre del canal son fenómenos mucho más lentos que la unión de la ACh al receptor.

duración. Lo normal es que la amplitud de dicho PPSE sea de tan sólo unos milivolts, y es necesario que confluyan muchos fenómenos de este tipo para que la membrana celular postsináptica alcance el umbral para desencadenar un potencial de acción (fig. 9-7 A). Los otros tres fenómenos de transmisión ganglionar modulan esta señal primaria, y se denominan PPSE lento, PPSI (potencial postsináptico de inhibición) y PPSE lento tardío. El **PPSE lento** se produce tras una latencia de 1 s y está mediado por receptores muscarínicos M_1. La duración de este efecto es de entre 10 s y 30 s (fig. 9-7 C). El **PPSI** se debe en gran parte a la estimulación de las catecolaminas (es decir, la dopamina y la noradrenalina) sobre los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos α (v. cap. 10), si bien algunos PPSI en unos pocos ganglios están mediados por receptores muscarínicos M_2. La latencia y la duración de los PPSI oscilan en general entre las de los PPSE rápidos y las de los lentos. El **PPSE lento tardío** tienen su origen en un descenso de la conductancia para el potasio inducida por la estimulación de los receptores para transmisores peptídicos (es decir, angiotensina, sustancia P y luliberina). Los PPSE lentos tardíos duran varios minutos, y constituyen un factor fundamental en la regulación a largo plazo de la sensibilidad de las neuronas postsinápticas ante la recurrencia de las despolarizaciones.

Una consecuencia farmacológica que tiene para los ganglios autónomos el hecho de que esta vía de despolarización sea tan compleja es que, en general, los fármacos selectivos sobre los PPSI, los PPSE lentos y los PPSE lentos tardíos generalmente no son capaces de suprimir la transmisión ganglionar, sino que sólo alteran la eficacia de la transmisión. Por ejemplo, la **metacolina,** un agonista de los receptores muscarínicos, tiene efectos moduladores sobre los ganglios autónomos parecidos a los de la estimulación de PPSE lentos (v. a continuación). Para que la transmisión de los impulsos de excitación en los ganglios autónomos pueda bloquearse, es necesario inhibir los nAChR que median los PPSE rápidos.

El efecto global del bloqueo ganglionar es complejo y depende de la predominancia relativa de los tonos simpático y parasimpático en los distintos órganos finales (tabla 9-2). Por ejemplo, en el corazón en reposo influye sobre todo el sistema parasimpático, cuyo efecto tónico es una ralentización de la frecuencia cardíaca. Por consiguiente, si se bloquean los ganglios autónomos que inervan el corazón con unas dosis entre moderadas y altas del antimuscarínico **atropina,** se estará bloqueando la ralentización vagal del nódulo sinoauricular, lo que dará lugar a una *taquicardia* relativa. Hay que señalar que, a dosis bajas, predomina la estimulación del sistema parasimpático central que induce la atropina, que al principio provoca una *bradicardia* antes de que se produzca su efecto vagolítico periférico. Por el contrario, los vasos sanguíneos sólo están inervados por el sistema simpático. Como el efecto normal de la estimulación simpática es una vasoconstricción, con un bloqueo ganglionar se produce una vasodilatación. No obstante, hay que señalar que en las respuestas descritas anteriormente se pasa por alto la presencia de receptores muscarínicos de la ACh en muchos de los órganos finales. Al estimularlos de forma directa con agentes colinérgicos, dichos receptores suelen mediar una respuesta que anula la producida por el bloqueo ganglionar. En general, los efectos cardiovasculares netos previstos al utilizar dosis clínicas de atropina para bloquear los receptores muscarínicos en un adulto sano con un estado hemodinámico normal son una taquicardia leve, con o sin enrojecimiento de la piel, y ningún efecto profundo en la presión sanguínea.

Los subtipos de receptores muscarínicos que se expresan en el músculo liso de las vísceras, el miocardio, las glándulas secretoras y las células endoteliales dan lugar a respuestas muy diversas a la estimulación colinérgica. Estos efectos se detallan en la tabla 9-3. En general, estos efectos en los órganos finales tienden a predominar sobre las influencias ganglionares: es decir, con agentes colinérgicos administrados por vía sistémica, la respuesta global es, por lo general, parecida a la que produce la estimulación directa de estos sitios efectores posganglionares, y en muchas ocasiones difiere de la que produce la estimulación ganglionar por sí sola.

Efectos en el sistema nervioso central

Entre las funciones de la ACh en el SNC se cuentan las siguientes: modulación del sueño, la vigilia, el aprendizaje y la memoria; supresión del dolor en la médula espinal, y funciones fundamen-

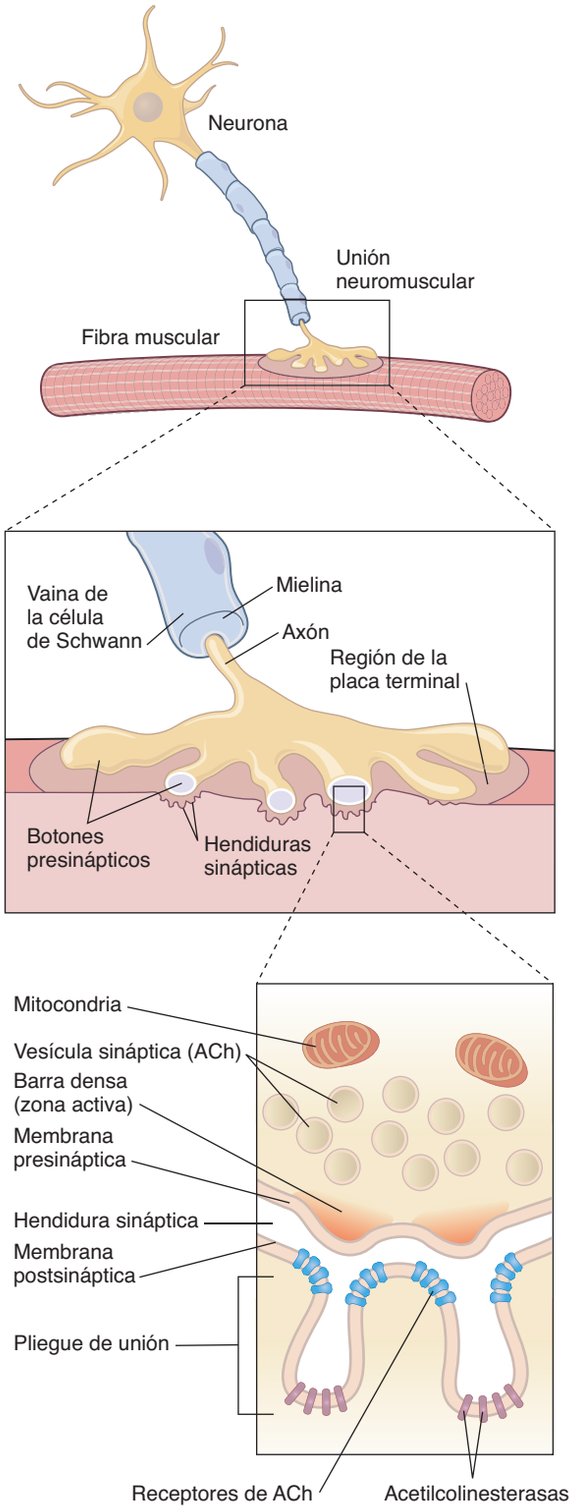


FIGURA 9-4. La unión neuromuscular. En la unión neuromuscular, las neuronas motoras inervan un grupo de fibras musculares. La zona de las fibras musculares inervadas por una única neurona motora se denomina región de **placa terminal.** Hay varios terminales presinápticos que se prolongan a partir del axón de la neurona motora. Cuando la neurona motora se despolariza, las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana presináptica, lo que produce la liberación de acetilcolina (ACh) a la hendidura sináptica. Los receptores de ACh de la unión neuromuscular son exclusivamente nicotínicos, y la estimulación de estos receptores hace que se despolarice la membrana de las células musculares y se genere un potencial de placa terminal.

tales en la neuroplasticidad, las primeras fases del neurodesarrollo, la inmunodepresión y la epilepsia. Mientras que en estas dos últimas décadas hemos ido conociendo más a fondo las distintas subunidades y propiedades moleculares de los receptores nicotínicos neuronales, aún quedan por responder preguntas importantes acerca de las distribuciones anatómicas y los fines funcionales de los distintos subtipos de receptores en el SNC, y sobre los cambios que experimentan en situaciones patológicas y en la adicción a la nicotina, como, por ejemplo, al fumar.

Las neuronas colinérgicas forman parte del **sistema activador reticular** ascendente, y constituyen un elemento importante de los procesos de activación cerebral y la atención (v. fig. 8-8). La concentración de ACh en el cerebro asciende durante la vigilia y el sueño REM y desciende durante estados de falta de atención y sueño profundo o de ondas lentas. Durante la vigilia o en un estado de activación cerebral las proyecciones colinérgicas del núcleo pedunculopontino, el núcleo tegmental lateral y el núcleo basal de Meynert (NBM) están activas. Como el NBM tiene proyecciones difusas por toda la corteza y el hipocampo (v. fig. 8-8), cuando se activa aumentan de manera global las concentraciones de ACh. Ésta potencia notablemente los efectos de excitación de otras señales de entrada en las células diana corticales sin afectar a la actividad basal de estas neuronas; es probable que este efecto se deba a que modula la liberación de neurotransmisores excitadores. Existe la hipótesis de que este estado de sensibilización aumenta la capacidad de dichas neuronas de procesar las señales de entrada que les llegan. En el cerebro en conjunto, esto se manifiesta en un nivel mayor de la capacidad de respuesta.

Existen pruebas, obtenidas de distintos modelos experimentales, del vínculo colinérgico con los procesos de memoria. Mientras que, según parece, unos valores altos de ACh durante la vigilia potencian los procesos de codificación en la memoria, la consolidación de los recuerdos episódicos y explícitos mediados a través del hipocampo está favorecida durante el sueño de ondas lentas, es decir, cuando los niveles de ACh están al mínimo. Si las concentraciones de ACh se mantienen elevadas por medios artificiales durante el sueño profundo (p. ej., administrando un inhibidor de la AChE), la consolidación de los conocimientos explícitos recién adquiridos y los recuerdos episódicos puede interrumpirse. A continuación explicaremos la interpretación actual sobre la interrelación entre la ACh, el sueño y la memoria: durante la vigilia, la ACh evita que se produzcan interferencias en el hipocampo durante el aprendizaje inicial suprimiendo la recuperación de recuerdos guardados con anterioridad (para que no interfieran con la codificación de lo nuevo), pero es necesario cesar esta supresión para que puedan consolidarse los recuerdos nuevos. Durante el sueño (en especial durante el sueño profundo), es necesario que los niveles de ACh estén más bajos para que los recuerdos recién adquiridos se consoliden bien, ya que también se necesita una transmisión retroalimentada de excitación más fuerte para que se reactiven los recuerdos y puedan consolidarse dentro de las zonas neocorticales del cerebro. Por tanto, puede ser útil acordarse de dormir, ya que el sueño es necesario para recordar, o al menos para recordar mejor.

La importancia clínica que tiene la ACh para la cognición queda ilustrada por la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas, entre ellas la demencia de cuerpos de Lewy difusa y la enfermedad de Parkinson con demencia. Las demencias neurodegenerativas y las lesiones cerebrales dan lugar a una disfunción colinérgica central. Los pacientes con estas afecciones presentan déficits cognitivos, funcionales y comportamentales que van asociados, al menos en parte, a deficiencia colinérgica, y de los que se pueden

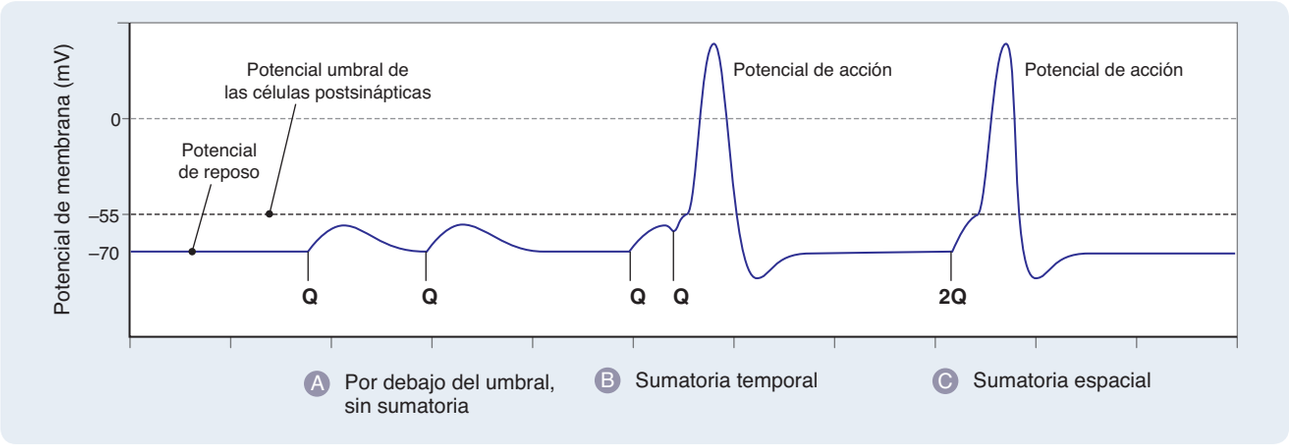


FIGURA 9-5. Liberación cuántica de acetilcolina y contracción muscular. La contracción muscular depende de que exista suficiente concentración de acetilcolina en la placa terminal motora como para despolarizar el músculo más allá del potencial umbral (normalmente, unos –55 mV). Después de la despolarización local se genera un potencial de acción con autopropagación que puede extenderse por la fibra muscular y provocar su contracción. **A)** Cuando una única vesícula colinérgica libera su contenido en la unión neuromuscular (UNM), se produce en la región local del músculo una pequeña despolarización (Q), que también se conoce como potencial de placa terminal en miniatura (PPTM). Este PPTM no basta para generar un potencial de acción. Cuando un número suficiente de vesículas colinérgicas han vaciado su contenido en la UNM, ya sea en sucesión rápida **(B)** o simultáneamente **(C),** se alcanza una despolarización suficiente (denominado potencial de placa terminal o PPT) como para sobrepasar el umbral de la placa terminal motora de generación del potencial de acción, y se produce la contracción muscular. Un potencial de acción aislado produce una «sacudida», mientras que con una secuencia de potenciales de acción el músculo puede contraerse de forma continua. Obsérvese que aunque en este ejemplo hayamos usado dos PPTM en aras de la sencillez, en realidad hace falta mucho más de dos PPTM para alcanzar el nivel umbral de despolarización. En esta figura, el eje de ordenadas representa el tiempo.

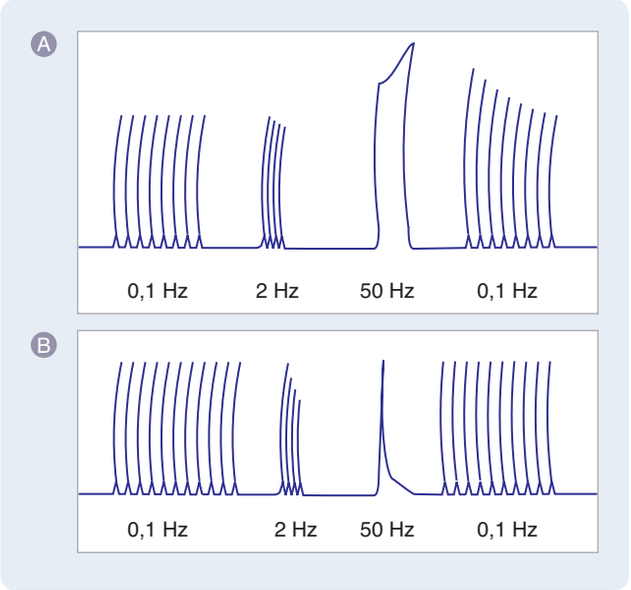


FIGURA 9-6. Decaimiento tetánico y efectos del hexametonio. A) Estimulación de control. La estimulación rápida de la contracción muscular depende de los autorreceptores de acetilcolina (ACh) presinápticos que producen una retroalimentación positiva y con ello aumentan la cantidad de ACh liberada con cada despolarización. En este diagrama presentamos las respuestas controladas de los músculos a la estimulación con un solo choque (0,1 Hz), a una secuencia de cuatro estimulaciones (2 Hz) o a la estimulación tetánica (50 Hz). La retroalimentación positiva aumenta la cantidad de ACh liberada con cada despolarización durante la estimulación tetánica, lo cual favorece la contracción muscular, que luego va decayendo y vuelve al valor inicial durante las siguientes estimulaciones con un solo choque. **B)** Estimulación tras la administración de hexametonio. Obsérvese que, a pesar de que la respuesta a estímulos aislados (0,1 Hz) no cambia en presencia del hexametonio, este fármaco impide que se produzca el aumento en el efecto que suele haber con una estimulación a una frecuencia mayor (50 Hz). Esto se debe al antagonismo que ejerce el hexametonio sobre el autorreceptor de ACh del terminal presináptico; este autorreceptor, sin hexametonio, da lugar a la retroalimentación positiva de la liberación de ACh.

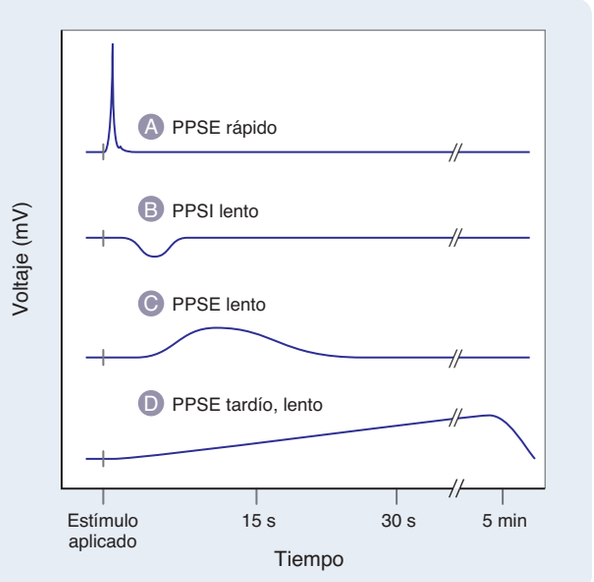


FIGURA 9-7. Cuatro tipos de señales sinápticas en un ganglio autónomo. La respuesta de los ganglios autónomos a la neurotransmisión es un fenómeno complejo mediado por varios neurotransmisores y tipos de receptores distintos y que se produce en varias escalas temporales específicas. **A)** El modo principal de neurotransmisión es el potencial de acción, que se produce por un potencial postsináptico de excitación (PPSE) lo bastante grande (supraumbral). El PPSE rápido está mediado por el efecto de la acetilcolina (ACh) en los receptores de ACh nicotínicos postsinápticos. **B)** El potencial postsináptico de inhibición lento (PPSI) es una respuesta de hiperpolarización de la membrana. Se cree que esta respuesta está mediada por distintos tipos de receptores postsinápticos, incluidos receptores de dopamina moduladores y receptores adrenérgicos α, así como también receptores muscarínicos de ACh M_2. **C)** El PPSE lento está mediado por receptores muscarínicos M_1, tiene una latencia de alrededor de 1 s tras la despolarización inicial y dura entre 10 s y 30 s. **D)** El PPSE lento y tardío se produce varios minutos después de una despolarización. Esta respuesta de excitación puede estar mediada por péptidos que se coliberan con ACh.

Golan3e_CH09_cast.indd 118 18/03/12 19:52

TABLA 9-2. Efectos del bloqueo ganglionar autónomo en los tejidos

SITIO	TONO PREDOMINANTE	EFECTOS DEL BLOQUEO GANGLIONAR
Arteriolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; ↑ flujo sanguíneo periférico; hipotensión
Venas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; acumulación de sangre; ↓ retorno venoso; ↓ gasto cardíaco
Corazón	Parasimpático (colinérgico)	Taquicardia
Iris	Parasimpático (colinérgico)	Midriasis (dilatación de las pupilas)
Músculo ciliar	Parasimpático (colinérgico)	Cicloplejía (centrada en la visión de lejos)
Tubo digestivo	Parasimpático (colinérgico)	↓ Tono y motilidad; estreñimiento; ↓ secreciones
Vejiga	Parasimpático (colinérgico)	Retención de orina
Glándulas salivales	Parasimpático (colinérgico)	Xerostomía (boca seca)
Glándulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anhidrosis (falta de sudoración)

tratar los síntomas con tratamientos procolinérgicos. Un ejemplo sería el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores de la AChE.

La ACh también interviene en la modulación del dolor, ya que inhibe la transmisión nociceptiva espinal. Las neuronas colinérgicas que hay en la médula ventromedial rostral poseen prolongaciones en la lámina superficial del asta dorsal en todos los niveles de la médula espinal, donde hay neuronas secundarias en vías sensitivas aferentes.

Se cree que la ACh que liberan las neuronas colinérgicas se une a los receptores de ACh muscarínicos que hay en las neuronas sensitivas secundarias específicas de la transmisión del dolor, con lo que suprime la activación del potencial de acción en estas células y, por consiguiente, induce una analgesia (v. cap. 17). En el ámbito clínico, las propiedades analgésicas de la ACh pueden ponerse de manifiesto inyectando inhibidores de la ACh en el líquido cefalorraquídeo.

En estudios recientes se ha visto que la ACh también puede tener efectos en el SNC sin relación con su función de neurotransmisor. Se ha observado que la ACh inhibe el crecimiento de los axones. Durante las fases tempranas del neurodesarrollo, en las que es fundamental que crezcan los axones, aumenta la cantidad de ACh. Su presencia en los esbozos de las extremidades de los embriones de pollo y en los miótomos indica que este compuesto también participa en la morfogenia. Si se lesionan las neuronas colinérgicas de las ratas durante el desarrollo, éstas sufrirán anomalías corticales, entre ellas aberraciones en el crecimiento y la situación de las dendritas de las células piramidales, alteraciones en la conectividad cortical y defectos cognitivos muy evidentes. Estas mismas anomalías se observan también en la fetopatía alcohólica y el síndrome de Rett, afecciones en las que la cantidad de neuronas colinérgicas del cerebro es mucho menor de lo normal. También hay algunos indicios de que la ACh tiene una función inmunomoduladora, ya que son muchas las células del sistema inmunitario que liberan ACh y poseen receptores de este neurotransmisor. Por último, se han detectado mutaciones en los genes de los receptores de ACh nicotínicos que provocan la epilepsia nocturna del lóbulo frontal de tipo autosómico dominante; este hito en la investigación de la epilepsia es la primera prueba de que las alteraciones de un canal iónico dependiente de ligando pueden causar esta enfermedad.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La manipulación farmacológica de la transmisión colinérgica ha tenido poco éxito, ya que las acciones de la ACh son tan complejas que es difícil conseguir que los efectos sean selectivos. Por ejemplo, muchos agentes colinérgicos son capaces tanto de estimular como de bloquear los receptores colinérgicos mediante un proceso denominado bloqueo despolarizante (que se verá más adelante). En consecuencia, sólo un conjunto relativamente pequeño de los muchos agentes colinérgicos y anticolinérgicos descubiertos en el último siglo tiene aplicación clínica. Estos fármacos se usan sobre todo para: *1)* la modulación de la motilidad gastrointestinal, *2)* la xerostomía (boca seca), *3)* el glaucoma, *4)* la cinetosis y como antiemético, *5)* enfermedades neuromusculares como la miastenia grave y el síndrome de Eaton-Lambert, *6)* bloqueos neuromusculares agudos y su reversión durante las intervenciones quirúrgicas, *7)* bloqueos ganglionares durante

TABLA 9-3. Efectos de la acetilcolina en los receptores muscarínicos de los tejidos periféricos

TEJIDO	EFECTOS DE LA ACETILCOLINA
Vasculatura (células endoteliales)	Liberación de óxido nítrico y vasodilatación
Iris ocular (músculo circular del iris)	Contracción y miosis
Músculo ciliar	Contracción y acomodación del cristalino para la visión de cerca
Glándulas salivales y lagrimales	Secreciones poco densas y acuosas
Bronquios	Constricción; ↑ secreciones
Corazón	Bradicardia, ↓ velocidad de conducción, bloqueo AV a dosis altas, leve ↓ en la contractilidad
Tubo digestivo	↑ Tono, secreciones; relajación de los esfínteres
Vejiga	Contracción del músculo detrusor; relajación del esfínter
Glándulas sudoríparas	Diaforesis
Tracto genitourinario en varones	Erección
Útero	Variables

una disección aórtica, *8)* distonías (p. ej., tortícolis), cefalea y síndromes dolorosos, *9)* inversión de la bradicardia vagal, *10)* la midriasis, *11)* como broncodilatadores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), *12)* los espasmos urinarios y la incontinencia urinaria, *13)* efectos cosméticos en las líneas de expresión y las arrugas, y *14)* como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, disfunciones cognitivas y demencias.

Leves variaciones en las propiedades farmacológicas de agentes colinérgicos y anticolinérgicos concretos son responsables de sus grandes diferencias en cuanto a utilidad terapéutica. La relativa selectividad de acción de los agentes más útiles depende tanto de factores farmacodinámicos como farmacocinéticos, incluidas diferencias inherentes a la afinidad de unión a receptores, la biodisponibilidad, la localización en los tejidos y la resistencia a la degradación. Estas variaciones, a su vez, vienen de la estructura molecular y la carga eléctrica del fármaco. Por ejemplo, gracias a su estructura, la **pirenzepina** puede unirse a los receptores muscarínicos M_1 (situados en los ganglios autónomos) con mayor afinidad que a los receptores M_2 y M_3 (situados en los órganos finales parasimpáticos). A consecuencia de esto, el efecto predominante del fármaco a las dosis empleadas en el ámbito clínico es un bloqueo ganglionar (v. tabla 9-1). De igual forma, la adición de un grupo metilo a la ACh produce **metacolina,** que es más resistente a la degradación de la AChE y, por tanto, su efecto dura más. Los agentes cargados eléctricamente, como la muscarina, por lo general no atraviesan las membranas. La absorción de dichos fármacos tanto a través de la mucosa gastrointestinal como a través de la barrera hematoencefálica se ve muy limitada, salvo que haya transportadores específicos que transporten el fármaco; de ahí que estos fármacos tengan, en general, poco o ningún efecto sobre el SNC. Por el contrario, los agentes lipófilos penetran muy bien en el SNC. A modo de ejemplo, el alto grado de penetración en el SNC de la **fisostigmina** hace que este fármaco sea el más utilizado para tratar los efectos en el SNC de una sobredosis anticolinérgica.

A continuación describiremos los fármacos según su mecanismo de acción. Para cada clase farmacológica, explicaremos las aplicaciones terapéuticas de los fármacos en función de la selectividad de cada uno de ellos.

Inhibidores de la síntesis, el almacenamiento y la liberación de acetilcolina

Los fármacos que inhiben la síntesis, el almacenamiento o la liberación de ACh no han tenido ninguna aplicación clínica hasta hace muy poco (v. fig. 9-1). El **hemicolinio 3** bloquea el transportador de gran afinidad para la colina y con ello evita la captación de colina necesaria para la síntesis de ACh. El **vesamicol** bloquea el antiportador bidireccional de ACh-H^+ con el que se transporta la ACh a las vesículas, con lo que evita que se almacene el neurotransmisor. No obstante, estos compuestos sólo se utilizan en el ámbito de la investigación. La **toxina botulínica A,** que produce la bacteria *Clostridium botulinum,* degrada el SNAP-25 y con ello impide que se fusionen las vesículas sinápticas con la membrana del terminal axónico (presináptico). La parálisis que se obtiene con la toxina se aprovecha en la actualidad para el tratamiento de diversas enfermedades asociadas a un aumento en el tono muscular, como el tortícolis, la acalasia, el estrabismo, el blefarospasmo y otras distonías focales. La toxina botulínica también está aprobada para el tratamiento cosmético de las líneas de expresión o las arrugas, y con ella se tratan varios síndromes dolorosos y cefaleas (p. ej., mediante administración intratecal en el líquido cefalorraquídeo). Como la toxina botulínica degrada una proteína común de los mecanismos de fusión de vesículas sinápticas de varios tipos de terminales nerviosos, ejerce un efecto general en la liberación de muchos neurotransmisores diferentes, no sólo de la ACh.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los agentes de este tipo se unen a la AChE y la inhiben, con lo que elevan la concentración de ACh liberada de forma endógena en la hendidura sináptica. La ACh acumulada activa a continuación los receptores colinérgicos próximos. Los agentes de este tipo se denominan también agonistas de receptores de la ACh de *efecto indirecto* porque, por lo general, no activan los receptores directamente. Hay que señalar que existen unos pocos inhibidores de la AChE que también tienen un efecto directo: por ejemplo, la **neostigmina,** un carbamato cuaternario, no sólo bloquea la AChE sino que también se une a los nAChR de la UNM y los activa.

Clases estructurales

Todos los agonistas colinérgicos de efecto indirecto interfieren en el funcionamiento de la AChE uniéndose al sitio activo de la enzima. Hay tres clases químicas de agentes de este tipo, entre ellos: *1)* alcoholes simples con un grupo de amonio cuaternario; *2)* ésteres del ácido carbámico de alcoholes que portan grupos de amonio cuaternario o terciario, y *3)* derivados orgánicos del ácido fosfórico (fig. 9-8). La diferencia funcional más importante entre estas clases es de carácter farmacocinético.

El **edrofonio** es un alcohol simple que inhibe la AChE mediante una unión reversible con el sitio activo de la enzima. Como la interacción entre el alcohol y la AChE no es covalente, el complejo enzima-inhibidor dura sólo entre 2 min y 10 min, lo cual da lugar a un bloqueo bastante rápido pero completamente reversible.

Los ésteres de ácido carbámico **neostigmina** y **fisostigmina** se hidrolizan mediante la AChE, de modo que se forma un enlace covalente lábil entre el fármaco y la enzima. No obstante, *la velocidad a la que ocurre esta reacción está muchos órdenes de magnitud por debajo de la reacción con la ACh.* El complejo enzima-inhibidor resultante tiene una semivida de entre 15 min y 30 min aproximadamente, lo que corresponde a una inhibición real de entre 3 h y 8 h.

Los organofosfatos como el **diisopropilfluorofosfato** tienen una estructura molecular que se asemeja al estado de transición surgido de la hidrólisis de un éster carboxílico. Estos compuestos son hidrolizados por la AChE, si bien el complejo enzimático fosforilado resultante es extremadamente estable y se disocia con una semivida de cientos de horas. Es más: el complejo enzima-organofosfato pasa por un proceso denominado **envejecimiento,** en el que los enlaces de oxígeno-fósforo que hay dentro del inhibidor se rompen de forma espontánea en favor de otros enlaces más fuertes entre la enzima y el inhibidor. Cuando tiene lugar el envejecimiento, la inhibición de la AChE aumenta de duración. En consecuencia, la inhibición de los organofosfatos es básicamente irreversible, y el organismo tiene que sintetizar nuevas moléculas de AChE para restablecer la actividad de la enzima. No obstante, si se administran nucleófilos fuertes (como la **pralidoxima**) antes de que se produzca el envejecimiento, se puede recuperar el funcionamiento enzimático de la AChE inhibida.

Aplicaciones clínicas

Los inhibidores de la AChE tienen varias aplicaciones clínicas, entre ellas: *1)* aumentar la transmisión en la UNM, *2)* incrementar el tono parasimpático y *3)* aumentar la actividad colinérgi-

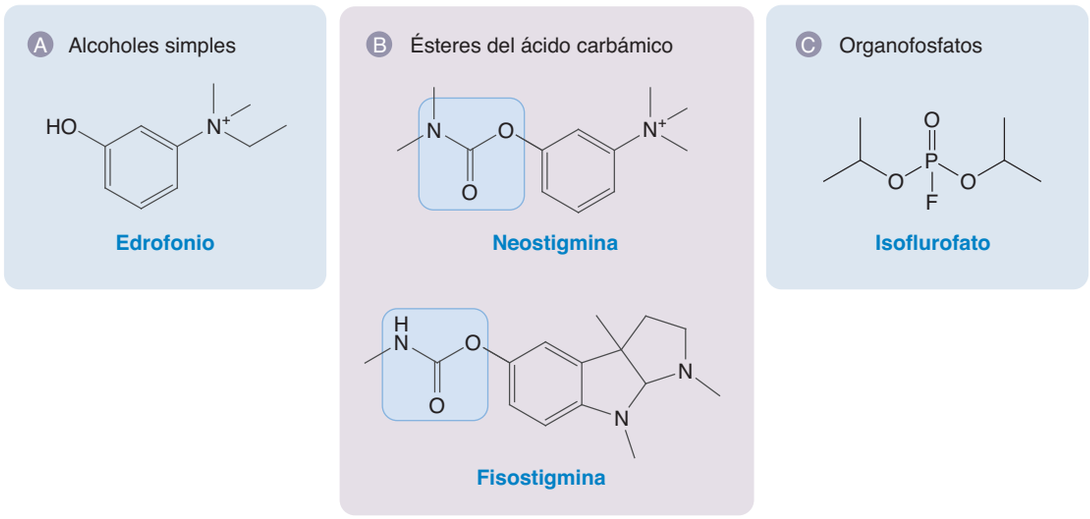


FIGURA 9-8. Clases estructurales de inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) se dividen en tres clases estructurales. **A)** Los alcoholes simples como el edrofonio tienen una semivida corta de inhibición de la AChE. El edrofonio se emplea en el diagnóstico de la miastenia grave y otras afecciones de la unión neuromuscular. **B)** La AChE hidroliza los ésteres del ácido carbámico. Esto da lugar a la formación de un enlace covalente entre el éster del ácido carbámico *(enmarcado en un recuadro)* y la AChE, y a una semivida más prolongada de la inhibición de la enzima. La neostigmina se utiliza para tratar la miastenia grave y, durante una intervención quirúrgica o después, para revertir la parálisis inducida por los antagonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Como la fisostigmina tiene una buena penetración en el SNC, es el fármaco que más se utiliza para tratar la intoxicación por anticolinérgicos. **C)** Los organofosfatos forman un enlace muy estable entre el fósforo y el carbono con la AChE, lo cual inactiva de forma irreversible esta enzima. Por este motivo, muchos organofosfatos son extremadamente tóxicos.

ca central (p. ej., para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer).

Dada su capacidad de incremento de la actividad de la ACh endógena, los inhibidores de la AChE son especialmente útiles en enfermedades de la UNM, donde la anomalía principal es que la cantidad de ACh o de AChR es insuficiente. En la miastenia grave se generan autoanticuerpos contra receptores N_M. Estos anticuerpos inducen la interiorización de los receptores N_M e impiden que la ACh active los receptores. A consecuencia de esto, los pacientes con miastenia grave presentan una gran debilidad (recuérdese la descripción del jefe Opechancanough en el caso introductorio). El síndrome de Eaton-Lambert también se caracteriza por una debilidad muscular, pero este trastorno está causado por los autoanticuerpos generados contra los canales de calcio, lo que atenúa tanto la entrada de Ca^{2+} presináptica como la liberación posterior de ACh en respuesta a la despolarización del terminal axónico. Ciertos fármacos anticolinérgicos, como la tubocurarina, causan también debilidad o parálisis al actuar como antagonistas competitivos en el nAChR, impidiendo la unión de la ACh al receptor y produciendo un bloqueo no despolarizante de la transmisión colinérgica. Los inhibidores de la AChE (como la fisostigmina empleada en el caso introductorio) mejoran estas tres enfermedades, ya que incrementan la concentración de la ACh endógena liberada en la UNM, aumentando así también la señalización derivada de la ACh.

Como la unión de la ACh a los receptores N_M hace que se despolaricen las células musculares, los *inhibidores de la AChE son ineficaces a la hora de revertir el efecto de los agentes que provocan una parálisis mediante despolarización continua, como hace el suxametonio* (esto se verá más adelante). De hecho, los inhibidores de la AChE, a dosis suficientemente altas, pueden agravar la debilidad y la parálisis debido al bloqueo despolarizante que producen. De ahí que sea de vital importancia determinar la causa de la debilidad muscular antes de empezar a tratarla. Los inhibidores de la AChE con un efecto de corta duración, como el edrofonio, son perfectos para establecer el diagnóstico. Si el bloqueo se puede atribuir a antagonistas competitivos de los AChR o a enfermedades como la miastenia grave o el síndrome de Eaton-Lambert, el **edrofonio** hará que remita la debilidad. Por el contrario, si la fuerza muscular disminuye aún más al administrar este fármaco, habrá que sospechar que se trata de un bloqueo despolarizante; como el edrofonio tiene una semivida corta, el agravamiento de la afección tendrá una duración mínima. Para el tratamiento crónico de la miastenia grave, se utilizan otros inhibidores de la AChE de efecto más duradero, como la **piridostigmina,** la **neostigmina** y el **ambenonio.**

Los inhibidores de la AChE producen otros efectos terapéuticos al potenciar las acciones parasimpáticas en los tejidos diana. La aplicación tópica de inhibidores de la AChE en la córnea reduce la presión intraocular, ya que facilita la salida de humor acuoso. El efecto más importante que tienen los inhibidores de la AChE en el sistema gastrointestinal radica en que aumentan la motilidad del músculo liso al potenciar la transmisión ganglionar en el plexo de Auerbach, si bien estos agentes también hacen que se segregue más ácido gástrico y saliva. La neostigmina, el fármaco más popular para este fin, suele emplearse para mitigar la distensión abdominal. El uso de anticolinesterasas para antagonizar una intoxicación por sustancias anticolinérgicas también está bien reconocido. El fármaco más utilizado para esta indicación es la **fisostigmina:** gracias a su estructura de amina terciaria accede directamente al cerebro y a la médula espinal, donde puede contrarrestar los efectos de la toxicidad anticolinérgica sobre el SNC.

Los inhibidores de la AChE también sirven para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones que provocan demencia (p. ej., la enfermedad de Parkinson con demencia, la demencia con cuerpos de Lewy difusos, la demencia isquémica vascular), lesiones cerebrales (p. ej., lesiones cerebrales traumáticas) y discapacidad cognitiva (p. ej., la discapacidad cognitiva que conlleva la esclerosis múltiple y la esquizofrenia). La **tacrina,** el **donepezilo,** la **rivastigmina** y la **galantamina** es-

TABLA 9-4. Características farmacocinéticas y de los mecanismos del donepezilo, la rivastigmina y la galantamina

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD (%)	$T_{máx}$ (h)	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h)	METABOLISMO HEPÁTICO	INHIBICIÓN REVERSIBLE DE LA ACETILCOLINESTERASA	OTROS EFECTOS COLINOMIMÉTICOS
Donepezilo	100	3-5	60-90	Sí	Sí	
Rivastigmina	40	0,8-1,8	2	No	No*	BuChEI
Galantamina	85-100	0,5-1,5	5-8	Sí	Sí	Agonista de los nAChR

AChE, acetilcolinesterasa; agonista nAChR, ligando no potenciador de los receptores nicotínicos; BuChEI, inhibidor de la butirilcolinesterasa; $t_{máx}$, tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima en plasma.
*La rivastigmina es un inhibidor «seudoirreversible» de la AChE y la BuChE.

tán indicados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve y moderada; la FDA autorizó el uso de donepezilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer grave y el uso de rivastigmina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con demencia. En estudios de efectividad clínica, tanto a corto (24-52 semanas) como a largo plazo, se ha observado que estos inhibidores de la AChE tienen efectos beneficiosos modestos en la ralentización de la progresión de los síntomas cognitivos, funcionales y comportamentales de la enfermedad de Alzheimer. Aunque hay diferencias en cuanto a mecanismos y farmacocinética entre estos fármacos (tabla 9-4), no hay diferencias significativas en cuanto a su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la rivastigmina es un inhibidor de la colinesterasa «seudoirreversible», ya que forma un complejo carbamoilado lábil con la AChE (y la BuChE), lo cual inactiva la enzima hasta que se rompe el enlace covalente. La rivastigmina puede encontrarse en forma de preparación oral para tomar dos veces al día, y, desde hace poco, también en forma de parche transdérmico que se aplica una vez al día. La galantamina es a la vez un inhibidor reversible de la AChE y un ligando no potenciador de los receptores nicotínicos. Todos estos fármacos tienen una farmacocinética lineal, y el tiempo que tardan en alcanzar la concentración máxima ($t_{máx}$), así como su semivida de eliminación, son más prolongados en pacientes ancianos.

Con un ajuste apropiado de su dosificación, estos fármacos se toleran bien por lo general, y presentan un perfil de efectos adversos favorable (a excepción de la tacrina, que en la actualidad se usa muy poco a causa de su hepatotoxicidad). A pesar de que estos fármacos presentan cierta selectividad por la AChE del SNC, los efectos adversos más comunes (entre ellos náuseas, vómitos, anorexia, flatulencias, heces sueltas, diarrea y calambres abdominales) se deben a los efectos colinomiméticos que tienen en el tubo digestivo. El parche transdérmico de rivastigmina puede causar también irritación cutánea, enrojecimiento o erupción en el lugar de aplicación. Los efectos adversos de los inhibidores de la AChE pueden darse en un 5 % a 20 % de pacientes, son generalmente leves y pasajeros, y guardan relación con la dosis y el incremento gradual de la dosis. En las preparaciones orales, los efectos gastrointestinales adversos de los inhibidores de AChE pueden reducirse al mínimo administrando el fármaco tras una comida o en combinación con memantina, un bloqueador de los canales de NMDA indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer entre moderada y grave. Con la rivastigmina transdérmica se pueden reducir al mínimo los efectos adversos aplicando el parche en un sitio diferente cada día. El uso de estos fármacos está contraindicado en pacientes con una cardiopatía inestable o grave, epilepsia sin controlar o úlcera péptica activa.

Agonistas de receptores

Todos los agonistas de los receptores colinérgicos se unen al sitio de unión para la ACh de estos receptores. Los agonistas de receptores pueden dividirse en agentes selectivos de los receptores muscarínicos y de los receptores nicotínicos, si bien existe cierta selectividad cruzada con prácticamente todos estos agentes. En el ámbito clínico, los agonistas de los receptores muscarínicos se emplean en el diagnóstico del asma y como mióticos (agentes que contraen la pupila), mientras que los agonistas de los receptores nicotínicos se emplean para inducir una parálisis muscular.

Agonistas de los receptores muscarínicos

Los agentes de esta clase se dividen, desde el punto de vista estructural, en ésteres de colina y alcaloides (fig. 9-9). Los ésteres de colina son moléculas cargadas muy hidrófilas que se absorben mal por vía oral y que se distribuyen al SNC con poca eficacia. Entre los ésteres de colina se cuentan la ACh, la metacolina, el carbacol y el betanecol (tabla 9-5). En el ámbito clínico no se administra ACh debido a que tiene una multitud de acciones y a que la AChE y la seudocolinesterasa la hidrolizan a una velocidad extremadamente alta.

La **metacolina** es, por lo menos, tres veces más resistente a la hidrólisis de la AChE que la ACh. Este fármaco presenta una selectividad relativa por los mAChR cardiovasculares, y tiene relativamente poca afinidad por los nAChR. Si bien la metacolina puede estimular los receptores que se expresan en el tejido cardiovascular, la magnitud de su respuesta es impredecible, lo cual ha limitado su uso como vasodilatador o **vagomimético** cardíaco (fármaco que emula la respuesta cardíaca a la estimulación del nervio vago [parasimpática], con lo que normalmente se produce bradicardia, menos contractilidad y reflejos simpáticos compensadores). En la actualidad, la metacolina sólo se emplea en el diagnóstico del asma; en esta aplicación, la hiperreactividad bronquial característica del asma da lugar a una respuesta de broncoconstricción exagerada a los parasimpaticomiméticos (v. cap. 47).

Tanto el carbacol como el betanecol son resistentes a las colinesterasas debido a que, en estos fármacos, el grupo carbamoil sustituye al grupo acetil-éster de la ACh (fig. 9-9). Esta resistencia a la AChE prolonga la acción del fármaco y deja un margen de tiempo para que se distribuya a zonas de menor irrigación sanguínea. El **carbacol** tiene un efecto nicotínico mayor con respecto a otros ésteres de colina. Este fármaco no puede utilizarse en aplicación sistémica debido a que actúa sobre los receptores nicotínicos de los ganglios y esto hace que las respuestas sean impredecibles. En vez de ello, se emplea sobre todo como agente miótico tópico, normalmente en el tratamiento del glaucoma. La

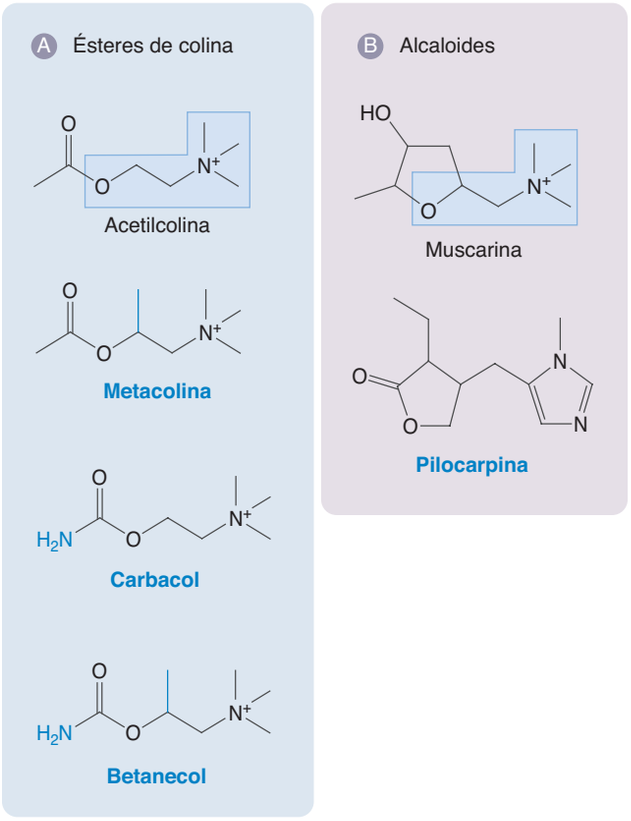


FIGURA 9-9. Clases estructurales de agonistas de los receptores muscarínicos. Los agonistas de los receptores muscarínicos se dividen en ésteres de colina y alcaloides. **A)** Todos los ésteres de colina son moléculas cargadas, por lo que penetran poco en el SNC. La metacolina es muy resistente a la acetilcolinesterasa y se emplea en el diagnóstico del asma. El carbacol tiene actividad sobre receptores nicotínicos y muscarínicos; sólo se utiliza para el tratamiento tópico del glaucoma. El betanecol es muy selectivo para los receptores muscarínicos; se emplea para favorecer la motilidad del tubo digestivo y la vejiga. En la figura están señalados en *color azul* los grupos de las moléculas de cada fármaco que difieren de la acetilcolina (ACh). **B)** Los alcaloides tienen unas estructuras muy variables; algunos penetran muy bien en el SNC. La muscarina, el agonista prototípico del receptor muscarínico, es un alcaloide con una estructura parecida a la de la ACh *(en los recuadros).* Hasta hace muy poco, la pilocarpina era el único agonista de los receptores muscarínicos de tipo alcaloide que se empleaba en el ámbito clínico; con ella se trataba la xerostomía (boca seca) en pacientes con el síndrome de Sjögren y síndromes posradiación. La cevimelina, que es un agonista de los M_1 y M_3, también es eficaz para tratar la xerostomía del síndrome de Sjögren *(no representada en la figura).*

aplicación local de este fármaco hace que se contraiga la pupila (miosis) y se reduzca la presión intraocular.

El **betanecol** es casi exclusivamente selectivo para los receptores muscarínicos. Es un fármaco de elección para fomentar la motilidad del tubo digestivo y el tracto urinario, sobre todo en casos de retención urinaria postoperatoria, posparto y asociada a fármacos, y en casos de vejiga neurógena hipotónica.

Al contrario de lo que ocurre con los ésteres de colina, los alcaloides varían enormemente en cuanto a su estructura. Algunos son anfipáticos, mientras que otros están muy cargados. La mayor parte de estos agentes son aminas terciarias, si bien hay unos pocos que son aminas cuaternarias con átomos de nitrógeno cargados de forma permanente o protonados en sustitución del nitrógeno central de la colina de la ACh. Gracias al carácter anfipático de los alcaloides de amina terciaria, éstos se pueden absorber en la mucosa gastrointestinal y penetrar en el SNC. La **muscarina** es un ejemplo de alcaloide de amina cuaternaria con una biodisponibilidad escasa debido a que por su naturaleza está siempre cargada.

La mayoría de los alcaloides son útiles sobre todo en investigación farmacológica. El alcaloide más empleado en el ámbito clínico es la **pilocarpina,** que actúa como miótico y como sialogogo (inductor de la producción de saliva) y que se usa para tratar la xerostomía (sequedad de boca debida a que no se segrega suficiente saliva). La **cevimelina,** un agonista de los M_1 y M_3, sirve para tratar la xerostomía del síndrome de Sjögren.

Agonistas de los receptores nicotínicos

El **suxametonio** es un éster de colina que tiene una gran afinidad por los receptores nicotínicos y que es resistente a la AChE. Se usa para inducir una parálisis durante las intervenciones quirúrgicas mediante un **bloqueo despolarizante.** Cualquier *agonista* directo de los nAChR puede producir este efecto, ya que estos fármacos activan los canales colinérgicos y despolarizan la membrana celular. Para producir un bloqueo despolarizante, el fármaco debe estar presente durante un tiempo prolongado en la UNM y activar los canales de los receptores nicotínicos continuamente. Obsérvese que este efecto es distinto al patrón de despolarización observado en la generación de un potencial de acción normal o un potencial de placa terminal, ya que en ellos la ACh está presente en la unión del neuroefector durante tan sólo un breve período.

El patrón general es un período breve de excitación, que se manifiesta con fasciculaciones repartidas en las células musculares, seguido de una parálisis flácida. La parálisis se produce por dos motivos: el primero, porque los canales colinérgicos abiertos mantienen la membrana celular en un estado de despolari-

TABLA 9-5. Propiedades farmacológicas relativas de los ésteres de colina

ÉSTER	SENSIBILIDAD A LA ACETILCOLINESTERASA	ACTIVIDAD CARDÍACA	ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL	ACTIVIDAD URINARIA	ACTIVIDAD OCULAR (TÓPICA)	ANTAGONISMO DE LA ATROPINA	ACTIVIDAD NICOTÍNICA
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacol	–	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecol	–	±	+++	+++	++	+++	–

Obsérvese que todas las acciones están mediadas por receptores muscarínicos, a excepción de la actividad nicotínica. El «–» indica que la actividad es insignificante, mientras que el «±» indica que es impredecible.

TABLA 9-6. Comparación de los bloqueantes de la unión neuromuscular despolarizantes y no despolarizantes

EFECTO	NO DESPOLARIZANTE	DESPOLARIZANTE
Efecto de la administración previa de un bloqueante competitivo de la unión neuromuscular	Aditivo	Efecto antagonista
Efecto de la administración previa de un bloqueante despolarizante de la unión neuromuscular	Sin efecto o antagonismo	Sin efecto o aditivo
Efecto sobre la placa terminal motora	Umbral de activación ante la acetilcolina elevado; no hay despolarización	Parcial; despolarización persistente
Efecto de excitación inicial sobre los músculos	Nada	Fasciculaciones pasajeras
Respuesta de los músculos a la estimulación tetánica durante el bloqueo parcial	Contracción poco sostenida	Contracción perfectamente sostenida

zación, con lo que los canales de sodio dependientes de voltaje se inactivan y no pueden abrirse para transmitir más potenciales de acción; el segundo, porque los nAChR ligados a agonistas se desensibilizan, de modo que no pueden abrirse ni responder ante cualquier otro agonista que llegue después. Por la existencia de este mecanismo, *cualquier agonista de los nAChR, incluida la ACh, puede impedir que se produzca una despolarización a concentraciones lo bastante elevadas.* Por lo general, el bloqueo despolarizante con suxametonio se usa sólo durante períodos breves, ya que cuando la despolarización es más larga pueden aparecer desequilibrios electrolíticos que podrían resultar mortales (éstos estarían causados por un flujo de entrada de Na^+ y un flujo de salida de K^+ prolongados). En la tabla 9-6 se comparan los efectos de los bloqueadores de la UNM despolarizantes y no despolarizantes.

El concepto de bloqueo despolarizante concierne a *todos* los receptores colinérgicos y *no se limita estrictamente a la UNM*. Por ejemplo, este mecanismo explica la paradójica supresión de la actividad parasimpaticomimética que tiene lugar en los ganglios autónomos cuando hay niveles altos de agonistas, como la nicotina, que son selectivos de los receptores nicotínicos. El potencial para inducir un bloqueo despolarizante es parcialmente responsable de los efectos impredecibles de los agonistas de los nAChR. Si bien los agonistas de los receptores muscarínicos también pueden provocar un bloqueo despolarizante en los ganglios autónomos, este efecto es minimizado por las respuestas parasimpaticomiméticas mucho más evidentes que se observan en otros sitios neuroefectores.

En el cuadro 9-1 describimos los efectos tóxicos de los fármacos y toxinas colinérgicas.

Antagonistas de receptores

Los antagonistas de los AChR se unen directamente al sitio del agonista y bloquean de modo competitivo la estimulación de los receptores, ya sea por la ACh endógena o por agonistas exógenos.

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Para producir un efecto parasimpaticolítico en los órganos diana se emplean compuestos anticolinérgicos que actúan sobre los receptores muscarínicos. Como estos compuestos bloquean el tono colinérgico normal, consiguen que prevalezcan las respuestas simpáticas (v. tabla 9-2). Los anticolinérgicos más habituales son alcaloides naturales o compuestos de amonio cuaternario sintéticos. Los alcaloides son antagonistas relativamente selectivos de los receptores muscarínicos, mientras que los compuestos sintéticos también presentan un antagonismo significativo en los receptores nicotínicos.

El antagonista prototípico de los receptores muscarínicos es la **atropina,** un alcaloide natural que hay en la planta *Atropa belladonna.* El nombre de esta planta viene del italiano *bella donna,* «mujer hermosa»: durante el Renacimiento, las mujeres italianas ingerían o se aplicaban en los ojos extractos y jugos de las bayas de la planta para que se les dilataran las pupilas, ya que entonces se consideraba un signo de belleza. En el ámbito clínico, la atropina se emplea para inducir una midriasis (dilatación de las pupilas) para exploraciones oftalmológicas, para revertir la bradicardia sinusal sintomática, para inhibir la salivación y la secreción excesiva de mucosidades durante las intervenciones quirúrgicas, para evitar los reflejos vagales inducidos por traumatismos quirúrgicos de las vísceras y para contrarrestar los efectos de la intoxicación con la muscarina de ciertos hongos (v. cuadro 9-1). Como su actividad sobre los receptores nicotínicos es mínima, se necesitan dosis muy altas de atropina para que se pueda observar cualquier efecto en la UNM. De igual forma, como los receptores nicotínicos son los responsables principales de la transmisión excitadora en los ganglios autónomos, la atropina produce un bloqueo parcial de estos sitios sólo cuando las dosis son relativamente altas.

La **escopolamina (hidrobromuro de hioscina),** una amina terciaria, difiere de la atropina en virtud de sus notables efectos sobre el SNC. Suele utilizarse para prevenir y tratar la cinetosis, como antiemético y, en centros de cuidado de enfermos terminales, como complemento de los medicamentos para cuidados paliativos de estos enfermos, para inducirles sedaciones leves y controlar las secreciones bucales. Se ha diseñado un sistema de parches transdérmicos para proporcionar la absorción lenta del fármaco y un efecto anticinetósico duradero, evitando el aumento rápido de las concentraciones plasmáticas y la aparición de efectos adversos en el SNC (p. ej., interrupción anterógrada del aprendizaje de lo nuevo y la codificación de la memoria, falta de atención y ralentización de la velocidad psicomotora). La escopolamina también sirve para aliviar las náuseas, en especial las debidas a la quimioterapia, y puede administrarse por vía intravenosa durante aquellos procedimientos en los que sea deseable reducir al mínimo las secreciones bucales.

El **metilbromuro de escopolamina** y el **glicopirronio** son aminas cuaternarias antimuscarínicas, con un grado bajo de penetración en el SNC, que se emplean por sus efectos en el sis-

CUADRO 9-1. Toxicidad colinérgica

Los efectos tóxicos de los colinérgicos van en función de su mecanismo de acción (p. ej., estimulación de receptores muscarínicos frente a estimulación de receptores nicotínicos), la dosis y la duración de la exposición, la vía de absorción, la penetración en el SNC y el metabolismo.

Toxicidad colinérgica muscarínica

La toxicidad aguda con agentes muscarínicos directos suele deberse a la ingesta de setas venenosas (p. ej., las setas del género *Inocybe*) y la toma de fármacos como la pilocarpina. Los efectos adversos de la sobreestimulación muscarínica suelen manifestarse entre 15 min y 30 min después de la ingesta, y son, entre otros, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, hipersalivación, sofocos, taquicardia refleja (en ocasiones, bradicardia) y broncoconstricción. La intoxicación con estos agentes se puede tratar mediante un bloqueo competitivo de los receptores con atropina.

Toxicidad colinérgica nicotínica

La toxicidad aguda con nicotina, que suele deberse a la ingestión de cigarrillos e insecticidas, produce efectos adversos en el SNC, la placa terminal del músculo esquelético y el sistema cardiovascular. La toxicidad nicotínica aguda puede provocar una sobreexcitación del SNC (convulsiones que evolucionan al coma y a la parada respiratoria), bloqueo de la despolarización del músculo esquelético (parada respiratoria) y anomalías cardiovasculares (hipertensión y arritmias). Una cantidad tan pequeña como 40 mg de nicotina (equivalente a 1 mg de nicotina líquida pura o la cantidad de nicotina que contienen dos cigarrillos normales) puede ser mortal, especialmente en niños. El tratamiento, incluido el uso de antiepilépticos y de sistemas de respiración asistida, vendrá determinado por los síntomas. Se puede usar atropina para contrarrestar la estimulación parasimpática.

Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa

La toxicidad aguda con inhibidores de la colinesterasa suele deberse a la exposición a pesticidas de tipo organofosfatos. Estas exposiciones siguen suponiendo un riesgo importante para los niños y los habitantes de países en vías de desarrollo. Al principio, lo que predomina son los signos de toxicidad muscarínica, incluidos vómitos, diarrea, sudoración intensa, hipersalivación, miosis y broncoconstricción. A menudo, a continuación aparecen rápidamente los signos de toxicidad nicotínica, entre ellos confusión y convulsiones causadas por la hiperexcitación del SNC, e insuficiencia respiratoria por un bloqueo neuromuscular despolarizante. Para tratarla, se recurre al mantenimiento de urgencia de los signos vitales (en especial la función respiratoria), descontaminación, tratamiento sintomático con atropina y regeneración de la enzima activa del complejo organofósforo-colinesterasa (sobre todo en las uniones neuromusculares del músculo esquelético; la pralidoxima no penetra directamente en el SNC) mediante la administración de pralidoxima. Es fundamental actuar a tiempo para que el paciente tenga las máximas probabilidades de recuperarse; en algunos casos puede que se necesiten grandes dosis de atropina (p. ej., cuando la toxicidad se deba a agentes potentes como el paratión y agentes químicos que actúan sobre los nervios); se administran de 1 mg a 2 mg de atropina intravenosa cada 5 min a 15 min hasta que se empiecen a manifestar y mantener los signos de que está haciendo efecto (como la desaparición de la miosis y de la sequedad bucal). Puede que tengan que administrarse varias dosis de atropina a lo largo de varias horas o días, según la semivida de eliminación del organofosfato.

Como ejemplos de un mal uso de los agentes químicos colinérgicos se puede citar el gas sarín que Irak arrojó sobre civiles kurdos y tropas iraníes en la década de 1980, y que en 1995 utilizó un terrorista japonés para atacar a los pasajeros del metro de Tokio. El **sarín** pertenece a una clase de gases nerviosos, conocidos como agentes «G», entre los que también se cuentan el tabún y el somán, y es un gas incoloro e inodoro con una gran toxicidad; una cantidad tan pequeña como 0,5 mg es mortal en adultos. Es imprescindible actuar a tiempo a la hora de detectar una exposición, descontaminar rápidamente a la víctima conforme a los protocolos de actuación ante exposiciones a materiales peligrosos y administrar atropina y pralidoxima. Cuando se prevea una exposición a gases nerviosos, pueden utilizarse piridostigmina o fisostigmina como profilácticos (p. ej., estos fármacos se administraron con este fin a varias de las tropas estadounidenses en la Guerra del Golfo).

tema nervioso periférico, para reducir las secreciones bucales, tratar la úlcera péptica, reducir los espasmos gastrointestinales y, en el caso del glicopirronio, para evitar que se produzca una bradicardia durante las intervenciones quirúrgicas. Ambos fármacos tienen efectos anticolinérgicos sobre la cognición y el SNC, retardados pero cuantificables. La **pirenzepina,** que es selectiva de los receptores M_1 y M_4, constituye una alternativa a los antagonistas de los receptores H_2 en el tratamiento de la úlcera péptica (v. cap. 46).

El **ipratropio,** un compuesto de amonio cuaternario sintético, es más eficaz que los agonistas adrenérgicos β en el tratamiento de la EPOC, pero lo es menos en el tratamiento del asma (v. cap. 47). Del **tiotropio** se ha demostrado recientemente que tiene una eficacia parecida (e incluso podría ser superior) a la del ipratropio como broncodilatador en el tratamiento de la EPOC.

Para tratar la incontinencia urinaria y el síndrome de la vejiga hiperactiva se emplean varios fármacos antimuscarínicos. La estimulación muscarínica facilita el vaciado vesical gracias a la contracción del músculo detrusor y a la relajación de los músculos de los esfínteres y el trígono de la vejiga. Los antimuscarínicos producen los efectos contrarios, ya que favorecen la relajación del músculo detrusor y el cierre del esfínter de la vejiga. Entre los antimuscarínicos aprobados para tratar la vejiga hiperactiva están la **oxibutinina,** la **propantelina,** la **terodilina,** la **tolterodina,** la **fesoterodina,** el **trospio,** la **darifenacina** y la **solifenacina.** De estos fármacos, la oxibutinina, la propantelina, la tolterodina, la fesoterodina y el trospio actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos no específicos, mientras que la darifenacina y la solifenacina actúan como antagonistas de los receptores M_3 selectivos. Parece ser que todos estos fármacos tienen una eficacia clínica semejante. En ensayos clínicos se han hallado indicios de que la tolterodina posiblemente cause menos sequedad de boca que la oxibutinina, y que la dafirenacina y la solifenacina, que son fármacos selectivos de M_3 de desarrollo más reciente, posiblemente causen menos sequedad de boca y estreñimiento que los fármacos no selectivos.

La atropina, obtenida del extracto de la belladona, fue uno de los primeros fármacos con los que se trató la enfermedad de

CUADRO 9-2. Posibles efectos adversos de los fármacos con propiedades anticolinérgicas en pacientes geriátricos y con déficit cognitivo

Los efectos adversos anticolinérgicos de ciertos fármacos pueden ser peligrosos en ancianos, especialmente en aquellos con algún déficit cognitivo, y constituyen una fuente de morbilidad elevada en esta población. Los efectos anticolinérgicos aditivos de los medicamentos pueden poner en riesgo a los pacientes geriátricos debido a que: *1)* muchos fármacos de uso común presentan como mínimo algo de actividad anticolinérgica; *2)* los ancianos, y en especial aquellos con algún déficit cognitivo, son especialmente sensibles al bloqueo colinérgico (debido a un hipofuncionamiento colinérgico central y a una disfunción, por envejecimiento y demencia, respectivamente), y *3)* en la población geriátrica es normal utilizar varios fármacos a la vez. Los efectos adversos de los anticolinérgicos en ancianos pueden ser: encefalopatía aguda (delirios, confusión), caídas, retención de orina, estreñimiento y agravamiento y descompensación de las carencias cognitivas, funcionales y comportamentales subyacentes (en especial en pacientes con demencia), y puede que necesiten recibir más cuidados e ingresar en un hospital. Hay que señalar que muchos medicamentos vendidos sin receta tienen efectos anticolinérgicos. Por ejemplo, uno de los agentes que suele generar confusión y una disfunción cognitiva en ancianos es la **difenhidramina,** un antihistamínico con propiedades anticolinérgicas que suele utilizarse también como hipnótico, bien solo, o en combinación con paracetamol. Los médicos y los farmacéuticos deben prestar atención a no utilizar más medicamentos de los necesarios en la población geriátrica y vigilar y evitar los efectos adversos anticolinérgicos de los fármacos. En los criterios de Beers adaptados de fármacos que podrían no convenir a los pacientes ancianos se pueden encontrar muchos medicamentos de uso habitual (muchos de ellos con propiedades anticolinérgicas), clases de medicamentos y medicamentos concretos en pacientes con determinadas afecciones, que plantean riesgos que podrían sobrepasar las ventajas de esos medicamentos en personas de más de 65 años.

Parkinson. Los antimuscarínicos aún se utilizan a veces para aliviar los temblores y la rigidez en pacientes con parkinson. Entre estos fármacos se cuentan la **amantadina,** el **biperideno,** la **benzatropina,** la **prociclidina** y el **trihexifenidilo.** Si bien son útiles para tratar los temblores y la rigidez del parkinson, *no se deberían usar antimuscarínicos en ancianos y en pacientes que presenten un cierto riesgo cognitivo,* ya que con ellos el riesgo de efectos adversos es mayor (cuadro 9-2). También es normal utilizar la **benzatropina** y el **trihexifenidilo** para tratar los síntomas extrapiramidales y la acatisia que causan los neurolépticos; estos efectos adversos se consideran debidos a un desequilibrio entre las vías dopaminérgicas y las colinérgicas causado por un excesivo antagonismo dopaminérgico inducido por los neurolépticos.

La toxicidad de los antimuscarínicos da lugar a un alto grado de morbilidad y discapacidad funcional en la población geriátrica (cuadro 9-2). Según la dosis, distintos antimuscarínicos, como pueden ser la atropina y la escopolamina, podrían inducir bradicardiay sedación con grados de bloqueo muscarínico bajo y medio, y taquicardia e hiperexcitación del SNC (con delirios, alucinaciones y crisis) cuando el bloqueo es más intenso. Otros efectos adversos que pueden darse son: visión borrosa (cicloplejía y midriasis), sequedad de boca, íleo, retención urinaria, sofocos con fiebre, agitación y taquicardia. Los antimuscarínicos están contraindicados en pacientes con glaucoma. Los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, que puede desencadenarse en aquellos con una cámara anterior poco profunda, son los que presentan un riesgo mayor. Los antimuscarínicos también deben usarse con precaución en pacientes con hipertrofia prostática y en pacientes con demencia o discapacidad cognitiva. La toxicidad de los antimuscarínicos se considera peligrosa para lactantes y niños, que son especialmente sensibles a los efectos adversos hipertérmicos de una sobredosis. Para tratar los síntomas se puede someter al paciente a un enfriamiento controlado y administrarle antiepilépticos, pero es posible que también tengan que administrársele dosis pequeñas de fisostigmina intravenosa.

La toxicidad ganglionar parasimpática, debida a la administración de dosis altas de antimuscarínicos cuaternarios y bloqueantes ganglionares de corta duración (como el trimetafán), provoca un bloqueo vegetativo y una hipotensión ortostática grave. Los efectos de los antimuscarínicos pueden tratarse con neostigmina, y para tratar la hipotensión puede que se necesiten simpaticomiméticos, como la fenilefrina.

Antagonistas de los receptores nicotínicos

Los antagonistas selectivos de los receptores nicotínicos se emplean sobre todo para producir un **bloqueo neuromuscular (competitivo) no despolarizante** durante las intervenciones quirúrgicas. Los bloqueadores no despolarizantes de la UNM, como la **tubocurarina,** actúan antagonizando los receptores nicotínicos de ACh directamente, con lo que impiden la unión de la ACh endógena y la consiguiente despolarización de las células musculares. Esto provoca una parálisis flácida de características semejantes a la parálisis de la miastenia grave. Al seleccionar un agente concreto, el factor más importante que hay que considerar es la duración de su acción: desde fármacos de muy larga duración **(d-tubocurarina, pancuronio),** a fármacos de duración intermedia **(vecuronio, rocuronio),** hasta compuestos de degradación rápida **(mivacurio).** Como los receptores nicotínicos se expresan en los ganglios autónomos y la UNM, los bloqueadores no despolarizantes suelen tener efectos adversos variables, asociados al bloqueo ganglionar. Tanto la parálisis muscular como el bloqueo vegetativo pueden revertirse administrando inhibidores de la AChE.

En casos especiales pueden utilizarse compuestos cuya actividad como antagonistas sea relativamente selectiva a fin de inducir un bloqueo vegetativo. Ya hemos comentado antes los efectos del bloqueo ganglionar autónomo, que enumeramos con más detalle en la tabla 9-2. Lo más habitual es administrar **mecamilamina** y **trimetafán** cuando se quiere inducir un bloqueo ganglionar. La única aplicación actual de estos agentes es el tratamiento de la hipertensión en pacientes con disección aórtica aguda, ya que estos fármacos reducen la presión sanguínea al tiempo que atemperan los reflejos simpáticos que en condiciones normales provocarían una elevación deletérea de la presión en el lugar de la disección.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Existen dos grandes clases de receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos. Los receptores nicotínicos son canales de-

pendientes de ligando que precisan de la unión directa de dos moléculas de ACh para abrirse. Estos receptores abarcan todos los receptores colinérgicos de la UNM (N_M) y son los predominantes en los ganglios autónomos (N_N). De ahí que entre las principales funciones colinérgicas mediadas por los nAChR se cuenten la contracción del músculo esquelético y la actividad autónoma. Las aplicaciones predominantes de los fármacos dirigidos a los nAChR son: *1)* el bloqueo neuromuscular, mediante antagonistas competitivos y bloqueantes despolarizantes y *2)* el bloqueo ganglionar, que provoca respuestas en el órgano efector de signo opuesto a las que produce un tono vegetativo normal.

Los receptores muscarínicos son receptores acoplados a proteínas G que fijan la ACh e inician la señalización por medio de varias vías intracelulares. Estos receptores se expresan en los ganglios autónomos y los órganos efectores, donde median una respuesta parasimpática. Las aplicaciones principales de los agonistas y los antagonistas de los receptores muscarínicos consisten en la modulación de las respuestas autónomas de los órganos efectores. Tanto los receptores nicotínicos como los muscarínicos están por todo el SNC, donde varios de los efectos que produce la ACh son: analgesia, excitación y atención. No se conocen con exactitud los papeles relativos de los mAChR y los nAChR en el cerebro y la médula espinal, y los fármacos disponibles en la actualidad y más eficaces sobre el SNC aumentan la transmisión colinérgica inhibiendo la acción de la AChE, que es la enzima que hidroliza la ACh.

Si bien la farmacología colinérgica es un campo relativamente maduro y ya existen varios fármacos selectivos de receptores, se sigue refinando la especificidad de acción de los distintos fármacos. Gracias al descubrimiento de la diversidad de subtipos de receptores muscarínicos, podrían desarrollarse fármacos específicos de los subtipos que se expresan siguiendo un patrón específico para cada tejido. De igual modo, si se dilucidase el papel de la diversidad de las subunidades de los receptores nicotínicos en el SNC, posiblemente se estimulara el desarrollo de fármacos más selectivos capaces de modular la actividad de estos subtipos de receptores. En la actualidad, el uso de los inhibidores de la AChE está muy extendido en la práctica clínica, y constituyen un tratamiento de referencia para la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Los inhibidores de la AChE que disponemos tienen una utilidad modesta para tratar los síntomas, y en la actualidad hay varios agonistas nicotínicos y muscarínicos en desarrollo clínico para tratar las discapacidades cognitivas y la enfermedad de Alzheimer. Los receptores nicotínicos también podrían servir de dianas en futuros tratamientos de la epilepsia.

Lecturas recomendadas

Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46–53. *(Revisión de la fisiopatología y farmacología de la vejiga hiperactiva.)*

Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209–221. *(Revisión de los datos de eficacia clínica de los fármacos contra la enfermedad de Alzheimer, incluidos los inhibidores de la AChE, y evalúa su impacto a largo plazo en el curso de esta enfermedad.)*

Atri A, Sherman S, Norman KA, et al. Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci* 2004;118:223–236. *(Revisa la base teórica y experimental de las influencias colinérgicas en el aprendizaje y la memoria y los efectos del bloqueo central en los procesos cognitivos.)*

Bertrand D, Elmslie F, Hughes E, et al. The CHRNB2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. *Neurobiol Dis* 2005;20:799–804. *(Revisa el papel de las alteraciones en los receptores de la ACh nicotínicos en la epilepsia genética.)*

Caccamo A, Fisher A, LaFerla FM. M1 agonists as a potential disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2009;6:112–117. *(Discute el papel de los agonistas de los M_1 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las futuras vías de investigación.)*

Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:699–729. *(Un estudio a fondo pero fácil de leer con muchas citas.)*

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716–2724. *(Recomendaciones acerca de fármacos que deben usarse en ancianos.)*

Jann MW, Shirly KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:719–739. *(Revisión de las características farmacológicas de los inhibidores de la colinesterasa por vía oral.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del sistema colinérgico

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA *Mecanismo: inhibición de la síntesis, almacenamiento o liberación de acetilcolina*				
Hemicolinio 3 **Vesamicol**	Ninguna (sólo para fines experimentales)	No aplicable		El hemicolinio 3 bloquea el transportador de colina de alta afinidad, y con ello impide la captación de colina necesaria para la síntesis de acetilcolina (ACh) El vesamicol bloquea el antiportador de ACh-H^+, utilizado para transportar la ACh a las vesículas Estos dos compuestos se utilizan sólo en el ámbito de la investigación
Toxina botulínica	Distonías focales Tortícolis Acalasia Estrabismo Blefarospasmo Síndromes dolorosos Arrugas Hiperhidrosis	*Arritmia cardíaca, síncope, hepatotoxicidad, anafilaxia* Dolor en el sitio de inyección, dispepsia, disfagia, debilidad muscular, dolor cervical, ptosis palpebral, fiebre	Hipersensibilidad a la toxina botulínica Infección en el sitio previsto de la inyección	La toxina botulínica, que produce *Clostridium botulinum,* degrada la sinaptobrevina y con ello impide la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana (presináptica) del terminal axónico
INHIBIDORES DE LA DEGRADACIÓN DE LA ACETILCOLINA *Mecanismo: inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la unión al sitio activo de la enzima*				
Edrofonio **Neostigmina** **Piridostigmina** **Ambenonio** **Fisostigmina**	Diagnóstico de la miastenia grave, el síndrome de Eaton-Lambert y trastornos provocados por una debilidad muscular (edrofonio) Agente de motilidad genitourinaria o gastrointestinal, glaucoma, trastornos de la unión neuromuscular como la miastenia grave (neostigmina, piridostigmina, ambenonio) Reversión de la toxicidad anticolinérgica o la parálisis inducida durante una intervención quirúrgica (fisostigmina)	*Convulsiones, broncoespasmos, arritmia cardíaca, bradicardia, parada cardíaca* Hipotensión o hipertensión, salivación, lagrimeo, diaforesis, vómitos, diarrea, miosis	Obstrucción urinaria o intestinal mecánica Uso concomitante de bloqueantes neuromusculares despolarizantes o de ésteres de colina Cardiopatías	El edrofonio tiene un efecto de corta duración (2 min a 10 min); su rápido inicio de acción le confiere gran utilidad para diagnosticar la debilidad muscular Para el tratamiento crónico de la miastenia grave, se suele recurrir a inhibidores de la colinesterasa de larga duración como la piridostigmina, la neostigmina y el ambenonio La neostigmina también tiene efecto agonista colinérgico directo en los receptores N_M La aplicación tópica de inhibidores de la colinesterasa en la córnea reduce la presión intraocular al facilitar la salida de humor acuoso Su estructura apolar hace de la fisostigmina un fármaco útil para tratar la toxicidad por anticolinérgicos en el SNC
Diisopropil fluorofosfato	No aplicable (a veces aparece como toxina)	*Parálisis respiratoria* Bradicardia, broncoespasmo, fasciculaciones, calambres musculares, debilidad, depresión del SNC, agitación, confusión, delirios, coma, broncorrea, salivación, lagrimeo, diaforesis, vómitos, diarrea, miosis	No aplicable	Compuesto organofosfato que se emplea como insecticida, como sustrato en la producción de armas químicas a base de organofosfatos (gases nerviosos) y antiguamente como fármaco miótico tópico en oftalmología

Golan3e_CH09_cast.indd 128 18/03/12 19:52

Golan3e_CH09_cast.indd 129

Tacrina **Donepezilo** **Rivastigmina** **Galantamina**	Enfermedad de Alzheimer entre leve y moderada Demencia	Diarrea, náuseas, vómitos, calambres, anorexia, sueños vívidos	Anomalías en las pruebas funcionales hepáticas a causa del tratamiento (contraindicación de la tacrina)	La tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina producen beneficios sintomáticos modestos en la enfermedad de Alzheimer La rivastigmina afecta tanto a la acetilcolinesterasa como a la butirilcolinesterasa al formar un complejo carbamoilado con las enzimas La galantamina también actúa como ligando no potenciador de los receptores nicotínicos
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS *Mecanismo: estimulación de la actividad de los receptores muscarínicos*				
Metacolina	Diagnóstico del asma	*Disnea* Aturdimiento, cefalea, prurito, irritación de garganta	Ataque al corazón o ictus reciente Aneurisma aórtico Hipertensión incontrolada	La metacolina es muy resistente a la acetilcolinesterasa; es relativamente selectiva de los receptores colinérgicos muscarínicos cardiovasculares
Carbacol **Betanecol** **Cevimelina** **Pilocarpina**	Glaucoma (carbacol) Agente de motilidad del tracto genitourinario (betanecol) Xerostomía en el síndrome de Sjögren (cevimelina y pilocarpina)	Sudores, escalofríos, náuseas, mareo, micciones más frecuentes, rinitis (presentaciones orales)	Iritis aguda o glaucoma tras la extracción de cataratas Glaucoma de ángulo cerrado	El carbacol tiene un efecto nicotínico mayor que otros ésteres de colina; el carbacol no puede usarse por vía sistémica debido a que tiene efectos nicotínicos impredecibles en los ganglios autónomos; la aplicación tópica de carbacol en la córnea hace que se contraiga la pupila (miosis) y descienda la presión intraocular El betanecol es casi del todo selectivo para los receptores muscarínicos La pilocarpina y la cevimelina (un agonista de M_1 y M_3) se emplean para tratar la xerostomía del síndrome de Sjögren
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS *Mecanismo: estimulación de la apertura de los canales de los receptores de acetilcolina nicotínicos y despolarización de las membranas celulares; el suxametonio persiste en la unión neuromuscular y activa los canales de los receptores nicotínicos continuamente, lo que provoca la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje de forma que no pueden abrirse y transmitir más potenciales de acción (a esto se denomina a veces «bloqueo despolarizante»)*				
Suxametonio	Inducción del bloqueo neuromuscular en intervenciones quirúrgicas Intubación	*Bradiarritmia, parada cardíaca, arritmia cardíaca, hipertermia maligna, rabdomiólisis, depresión respiratoria* Rigidez muscular, mialgia, elevación de la presión intraocular	Antecedentes personales o familiares de hipertermia maligna Miopatías del músculo esquelético Lesiones de las neuronas motoras superiores Desnervación extensa del músculo esquelético	Por la corta duración de su efecto, el suxametonio es el fármaco que más se usa para inducir una parálisis durante la intubación de un paciente Causa fasciculaciones pasajeras

Continúa

18/03/12 19:53

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del sistema colinérgico *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS *Mecanismo: antagonismo selectivo de los receptores muscarínicos*				
Atropina	Sobredosis de un fármaco anticolinesterásico Bradicardia aguda y sintomática Preanestesia Exceso de salivación y secreción de mucosidades durante las intervenciones quirúrgicas Antídoto en la intoxicación con setas	*Arritmia cardíaca, coma, depresión respiratoria, elevación de la presión intraocular* Taquicardia, estreñimiento, xerostomía, visión borrosa	Glaucoma de ángulo cerrado	Alcaloide natural de la planta *Atropa belladonna* Principalmente actividad antimuscarínica, poco efecto antinicotínico Más eficaz para revertir la actividad colinérgica exógena que la endógena
Escopolamina	Cinetosis Náuseas y vómitos	*Alteración de la frecuencia cardíaca, psicosis inducida por fármacos* Somnolencia, xerostomía, visión borrosa	Glaucoma de ángulo cerrado	Efectos notables en el SNC Administración con un parche transdérmico
Pirenzepina **Metilbromuro de escopolamina** **Glicopirronio**	Úlcera péptica Bradicardia inducida por medios quirúrgicos o de origen vagal (glicopirronio)	*Arritmia cardíaca, hipertermia maligna, anafilaxia, convulsiones* Estreñimiento, xerostomía, retención de orina, menor sudoración	Obstrucción gastrointestinal Glaucoma de ángulo cerrado	Fármacos alternativos o aditivos para tratar la úlcera péptica El metilbromuro de escopolamina y el glicopirronio tienen efectos anticolinérgicos cognitivos y en el SNC, retardados pero cuantificables
Ipratropio **Tiotropio**	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Asma	*Íleo paralítico, anafilaxia, edema bucofaríngeo* Gusto anómalo en la boca, xerostomía (aerosol nasal)	Hipersensibilidad al ipratropio o al tiotropio	El ipratropio es más eficaz que los agonistas adrenérgicos β para tratar la EPOC, pero es menos eficaz para tratar el asma En comparación con el ipratropio, el tiotropio tiene una eficacia parecida y posiblemente mayor como broncodilatador en el tratamiento de la EPOC
Oxibutinina **Propantelina** **Terodilina** **Tolterodina** **Fesoterodina** **Trospio** **Darifenacina** **Solifenacina**	Hiperreflexia e hiperactividad vesical Incontinencia imperiosa	Estreñimiento, diarrea, náuseas, sequedad bucal, eritema en el sitio de aplicación, prurito, retención de orina	Glaucoma de ángulo cerrado, retención gástrica, retención de orina	La oxibutinina, la propantelina, la tolterodina, la fesoterodina y el trospio son antagonistas de los receptores muscarínicos no específicos, mientras que la darifenacina y la solifenacina son antagonistas selectivos de los receptores M_3 La tolterodina puede causar menos sequedad bucal que la oxibutinina, y la darifenacina y la solifenacina, dos fármacos selectivos de los M_3 más recientes, pueden causar menos sequedad bucal y estreñimiento que los fármacos no selectivos

Golan3e_CH09_cast.indd 130 18/03/12 19:53

Golan3e_CH09_cast.indd 131

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

Mecanismo: antagonismo selectivo de los receptores nicotínicos, lo que impide la unión de la acetilcolina endógena y la consiguiente despolarización de las células musculares (a esto a veces se denomina «bloqueo no despolarizante»)

Pancuronio **Tubocurarina** **Vecuronio** **Rocuronio** **Mivacurio**	Inducción del bloqueo neuromuscular en intervenciones quirúrgicas Intubación	*Hipertensión, taquiarritmia, apnea, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria,* Salivación, sofocación (mivacurio)	Hipersensibilidad al pancuronio, tubocurarina, vecuronio, rocuronio o mivacurio	El pancuronio y la tubocurarina son fármacos con efectos de larga duración; el vecuronio y el rocuronio son fármacos con efectos de duración intermedia; el mivacurio es un fármaco con efectos de corta duración Los fármacos bloqueantes no despolarizantes tienen varios efectos adversos relacionados con el bloqueo ganglionar, que pueden revertirse administrando inhibidores de la acetilcolinesterasa
Trimetafán **Mecamilamina**	Hipertensión en pacientes con disección aórtica aguda	*Íleo paralítico, retención de orina, parada respiratoria, síncope* Hipotensión ortostática, dispepsia, diplopía, sedación	Contraindicaciones del trimetafán: asfixia, insuficiencia respiratoria sin corregir, neonatos en riesgo de sufrir íleo paralítico o meconial, shock Contraindicaciones de la mecamilamina: insuficiencia coronaria, glaucoma, infarto de miocardio reciente, estenosis pilórica, insuficiencia renal, pacientes tratados con sulfamidas	Se administra mecamilamina o trimetafán cuando se desea provocar un bloqueo ganglionar; estos fármacos reducen la presión sanguínea al tiempo que disminuyen los reflejos simpáticos que en condiciones normales causarían un aumento deletéreo de la presión en la zona de desgarro en casos de disección aórtica

18/03/12 19:53

10

Farmacología del sistema adrenérgico

Brian B. Hoffman y Freddie M. Williams

INTRODUCCIÓN Y CASO 132-133
BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA FUNCIÓN ADRENÉRGICA 132
Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas 132
Recaptación y metabolismo de las catecolaminas 134
Receptores de catecolaminas 134
Adrenorreceptores α_1 y α_2 135
Adrenorreceptores β 136
Regulación de la respuesta de los receptores 137
Efectos fisiológicos y farmacológicos de las catecolaminas endógenas 137
Adrenalina 137
Noradrenalina 137
Dopamina 137
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 138
Inhibidores de la síntesis de catecolaminas 138
Inhibidores del almacenamiento de las catecolaminas . . 138
Inhibidores de la recaptación de catecolaminas 139
Inhibidores del metabolismo de las catecolaminas 139
Agonistas de receptores 140
Agonistas adrenérgicos α 140
Agonistas adrenérgicos β 140
Antagonistas de receptores 141
Antagonistas adrenérgicos α 141
Antagonistas adrenérgicos β 142
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 143
Lecturas recomendadas 143

INTRODUCCIÓN

La farmacología del sistema adrenérgico abarca el estudio de fármacos que actúan en las vías de las catecolaminas endógenas noradrenalina, adrenalina y dopamina. El sistema nervioso simpático es la principal fuente de producción y liberación de catecolaminas endógenas. La señalización mediante receptores de catecolaminas produce diversos efectos fisiológicos, entre ellos: aumento de la frecuencia y la fuerza de la contracción cardíaca, modificación de la resistencia periférica del sistema arterial, inhibición de la liberación de insulina, estimulación de la liberación hepática de glucosa, y aumento de la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos. Es habitual tratar muchas afecciones (p. ej., hipertensión, shock, asma y angina) con fármacos dirigidos a la síntesis, el almacenamiento, la liberación y la recaptación de noradrenalina y adrenalina, o bien dirigidos directamente a los receptores postsinápticos de estos transmisores. En este capítulo examinaremos las bases bioquímicas y fisiológicas de la acción adrenérgica y describiremos las acciones de las distintas clases de fármacos adrenérgicos.

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA FUNCIÓN ADRENÉRGICA

El sistema nervioso autónomo contribuye a la homeostasis mediante la acción coordinada de sus ramas simpáticas y parasimpáticas. Las catecolaminas son los principales efectores de la señalización simpática. En este apartado presentaremos las características bioquímicas de la acción de las catecolaminas, desde la síntesis hasta la activación de receptores. Más adelante comentaremos las funciones fisiológicas de las catecolaminas endógenas adrenalina, noradrenalina y dopamina, y haremos especial hincapié en la especificidad de la expresión de los receptores en los distintos sistemas de órganos.

Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas

Las catecolaminas se sintetizan mediante modificaciones químicas secuenciales del aminoácido tirosina. Esta síntesis tiene lugar principalmente en las terminaciones de los nervios simpáticos y en las células cromafines. La adrenalina se sintetiza sobre todo en las células cromafines de la médula suprarrenal; las neuronas simpáticas producen noradrenalina como neurotransmisor principal (fig. 10-1). La tirosina, precursor de la síntesis de catecolaminas, se transporta a las neuronas mediante un transportador de aminoácidos aromáticos que se sirve del gradiente de Na^+ que hay a través de la membrana neuronal para concentrar la tirosina (así como también la fenilalanina, el triptófano y la histidina). El primer paso de la síntesis de catecolaminas, la oxidación de tirosina a **dihidroxifenilalanina (DOPA),** está catalizado por la enzima **tirosina hidroxilasa (TH).** La TH es la enzima limitante

Golan3e_CH10_cast.indd 132 18/03/12 19:53

CASO

Estamos en 1960. La señora S. lleva varios años sintiéndose deprimida, y por ello ha probado distintos medicamentos con el fin de aliviar su sensación de desesperanza y su falta de motivación, pero parece que nada la ayuda. No obstante, hace poco su médico le recetó iproniazida, un fármaco nuevo que, según alguna publicación, es útil en muchos casos de depresión. Le dice a su paciente que los científicos consideran que este fármaco tiene efectos beneficiosos en los casos de depresión porque inhibe una enzima del cerebro llamada monoaminooxidasa (MAO), que es una de las enzimas que degradan las catecolaminas. Al ser la iproniazida un fármaco nuevo, todavía no se conocen bien los efectos adversos que podría tener, de modo que el médico solicita a la señora S. que le comunique todos los efectos inusuales que note con este medicamento.

Con cierta esperanza pero sin anticipar cambios notables, la señora S. empieza a tomar este medicamento. En pocas semanas empieza a sentirse motivada y llena de energía por primera vez en 20 años. Desbordante de entusiasmo ante la energía que siente ahora, decide recuperar su antigua vida como figura prominente de la alta sociedad celebrando una fiesta con vino y queso. A la fiesta acude la flor y nata de la ciudad, que espera pasar una velada agradable. Al levantarse para dar las gracias a los asistentes, la señora S. toma un trago largo de su Chianti preferido de 1954. Al terminar la fiesta, la señora S. tiene una intensa cefalea y náuseas. Recuerda la advertencia de su médico, y le pide a una de sus amistades que la lleve de inmediato al hospital más cercano. En el servicio de urgencias, el médico que la atiende anota una tensión sanguínea de 230/160 mm Hg. Al ver que la señora S. padece una crisis de hipertensión, el médico le administra enseguida fentolamina (un antagonista de los adrenorreceptores α). La tensión de la señora S. se normaliza en poco tiempo, y en un examen clínico posterior el médico detecta una nueva interacción, que ahora es muy conocida, entre un fármaco y un alimento en la que están implicados los inhibidores de la MAO (IMAO). Este posible efecto adverso es común a otros IMAO; en trabajos más recientes con IMAO reversibles y selectivos de subtipo se ha conseguido reducir al mínimo esta interacción.

Preguntas

1. ¿Qué enzimas metabolizan las catecolaminas? ¿Cuáles son las especificidades de las isoformas de estas enzimas con respecto a las distintas catecolaminas?
2. ¿Qué mecanismos explican la interacción de los IMAO con el vino tinto y el queso curado?
3. ¿Cómo bajó la fentolamina la tensión de la señora S.?

de la síntesis de catecolaminas. La DOPA se convierte en dopamina mediante la acción de una descarboxilasa de aminoácidos aromáticos relativamente inespecífica. Después, la **dopamina-β-hidroxilasa** hidroxila la dopamina convirtiéndola en noradrenalina. En aquellos tejidos que producen adrenalina, la **feniletanolamina N-metiltransferasa** (**PNMT,** *phenylethanolamine N-methyltransferase*) metila el grupo amino de la noradrenalina. La expresión de la PNMT en la médula suprarrenal depende en gran medida de las elevadas concentraciones de cortisol que entran en ella a través de las venas que drenan la corteza suprarrenal.

La conversión de tirosina en dopamina tiene lugar en el interior del citoplasma. La dopamina es transportada a las vesículas sinápticas por un antiportador de protones de 12 hélices transmembrana denominado **transportador vesicular de monoaminas** (**VMAT,** *vesicular monoamine transporter*). Dentro de esas vesículas, la dopamina-β-hidroxilasa convierte la dopamina en noradrenalina.

Hay tres transportadores vesiculares distintos que difieren en cuanto a especificidad de sustrato y localización. El VMAT1 y el VMAT2 (fig. 10-2) transportan serotonina (5-HT), histamina y todas las catecolaminas, pero difieren en que el VMAT1 se expresa en el sistema periférico (médula suprarrenal, ganglios simpáticos) mientras que el VMAT2 se expresa sobre todo en el sistema nervioso central (SNC). El transportador vesicular de acetilcolina (VAChT, *vesicular acetylcholine transporter*) se expresa en las neuronas colinérgicas, incluidos los nervios motores (v. cap. 9). Estos antiportadores se sirven del gradiente de protones que genera una H^+-ATPasa en la membrana vesicular para concentrar dopamina en el interior de la vesícula. Las concentraciones de noradrenalina dentro de la vesícula pueden ser del orden de 100 mM. Para que se estabilice la presión osmótica resultante del elevado gradiente de concentración de noradrenalina en la membrana de la vesícula, se cree que la noradrenalina se condensa con ATP. En consecuencia, durante la exocitosis de la vesícula se liberan ATP y noradrenalina de forma conjunta.

En las células de la médula suprarrenal, la noradrenalina se transporta o se difunde de las vesículas de vuelta al citoplasma, donde la PNMT la convierte en adrenalina. Ésta se transporta a continuación de vuelta a las vesículas para que permanezca almacenada hasta su liberación por exocitosis. El carácter no selectivo de los VMAT1 y VMAT2 tiene consecuencias farmacológicas importantes, como veremos a continuación.

La activación del sistema nervioso simpático y la consiguiente liberación de catecolaminas comienzan a partir de señales que se originan en una red de áreas de procesamiento del SNC, especialmente el sistema límbico. Estas neuronas del SNC proyectan axones que forman sinapsis con las neuronas preganglionares en los cordones intermediolaterales de la médula espinal. Los axones preganglionares tienen proyecciones que van a los ganglios simpáticos. Las neuronas preganglionares emplean acetilcolina (ACh) como neurotransmisor para activar los receptores de ACh nicotínicos, que son canales selectivos de cationes que despolarizan la membrana neuronal y que por tanto generan potenciales postsinápticos en las neuronas posganglionares. Los bloqueadores ganglionares, como el **hexametonio** y la **mecamilamina,** bloquean los receptores nicotínicos de ACh ganglionares sin que se produzcan efectos notables en los receptores de ACh del músculo esquelético (v. cap. 9). Los axones posganglionares simpáticos forman varicosidades o conexiones de paso con los órganos diana. La llegada de un potencial de acción a estas terminaciones abre los canales de calcio neuronales dependientes de voltaje, y el flujo de entrada de Ca^{2+} que se produce a continuación desencadena la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen la catecolamina. Existen varias sustancias nuevas (entre ellas pép-

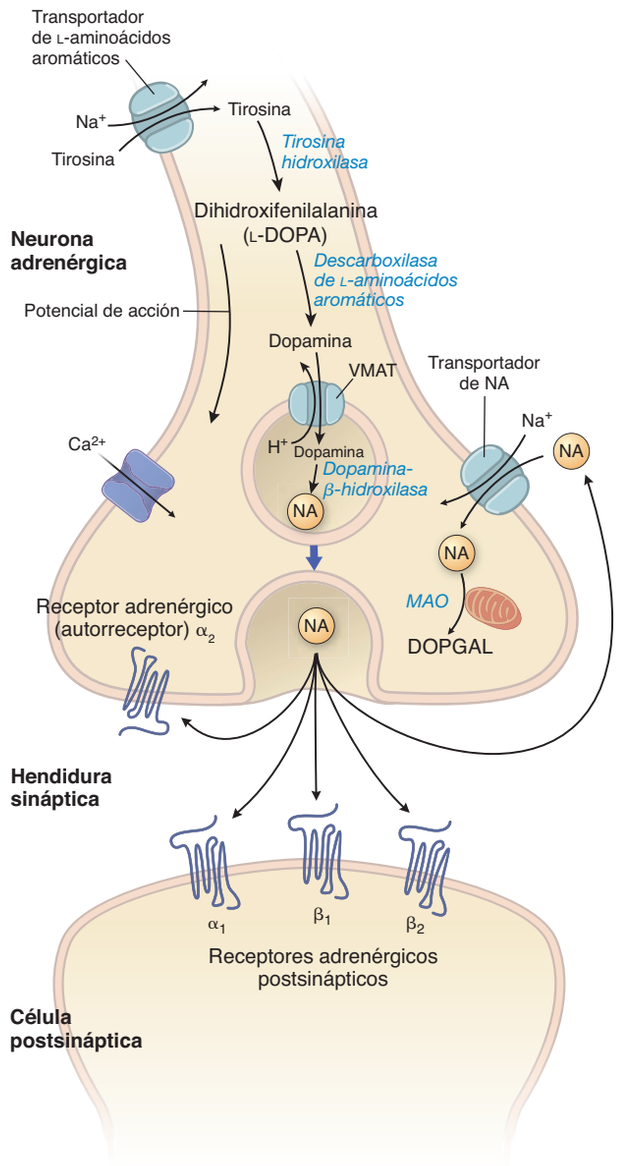


FIGURA 10-1. Vías de síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de catecolaminas. Las catecolaminas endógenas dopamina, noradrenalina (NA) y adrenalina se sintetizan a partir de tirosina. El paso limitante de la síntesis de catecolaminas, la oxidación de la tirosina citoplásmica a dihidroxifenilalanina (L-DOPA), está catalizado por la enzima tirosina hidroxilasa. La descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos convierte la L-DOPA en dopamina. El transportador vesicular de monoaminas (VMAT) transporta la dopamina (y otras monoaminas) a vesículas sinápticas. En las neuronas adrenérgicas, la dopamina-β-hidroxilasa intravesicular convierte la dopamina en NA. La NA se almacena entonces en la vesícula hasta su liberación. En las células de la médula suprarrenal, la NA vuelve al citosol, donde la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) convierte la NA en adrenalina. La adrenalina se transporta nuevamente a la vesícula para su almacenamiento *(no representado en la figura)*. La α-metiltirosina inhibe la tirosina hidroxilasa, la enzima limitante de la síntesis de catecolaminas *(no representado en la figura)*. La NA liberada puede estimular los receptores adrenérgicos postsinápticos α_1, β_1 o β_2 o los autorreceptores adrenérgicos presinápticos α_2. La NA liberada puede también ser captada en los terminales presinápticos por el transportador selectivo de NA. La NA del citoplasma de la neurona presináptica puede ser posteriormente almacenada en vesículas sinápticas por el VMAT *(no representado en la figura)* o ser degradada y convertirse en 3,4-dihidroxifenilglucoaldehído (DOPGAL; v. fig. 10-3) en un proceso catalizado por la monoaminooxidasa (MAO) que hay en las mitocondrias.

tidos de caracoles marinos) que bloquean estos canales de calcio; la **ziconotida** es un ejemplo de fármaco de esta clase que resulta eficaz en el tratamiento del dolor intenso (v. cap. 17). La noradrenalina se difunde rápidamente más allá de las terminaciones de los nervios simpáticos y regula a nivel local las respuestas de los tejidos diana (p. ej., el tono del músculo liso) al activar los receptores adrenérgicos que se expresan en dichos tejidos. (Una excepción a lo anterior lo constituye el hecho de que en las terminaciones de los nervios simpáticos en las glándulas sudoríparas el transmisor es la ACh.) Y lo que es más importante: los receptores adrenérgicos también se expresan en las terminaciones de los nervios simpáticos; estos receptores pueden servir como mecanismo de autorregulación para modular la magnitud de la liberación del neurotransmisor.

Recaptación y metabolismo de las catecolaminas

Cuando una molécula de catecolamina ya ha ejercido su efecto en un receptor postsináptico, la respuesta finaliza por uno de estos tres mecanismos: *1)* recaptación de la catecolamina en la neurona presináptica; *2)* conversión metabólica de la catecolamina a un metabolito inactivo, y *3)* difusión de la catecolamina fuera de la hendidura sináptica. Los dos primeros requieren proteínas de transporte o enzimas específicas que, por este motivo, son dianas farmacológicas.

La recaptación de catecolaminas en el citoplasma neuronal está mediada por un transportador selectivo para catecolaminas (p. ej., el **transportador de noradrenalina** o **TNA**) (fig. 10-2). Aproximadamente el 90 % de la noradrenalina liberada se capta (recicla) mediante este proceso; el resto se metaboliza a nivel local o se difunde en la sangre. El TNA es un simportador que aprovecha el gradiente de entrada de Na^+ para concentrar las catecolaminas en el citoplasma de las terminaciones nerviosas simpáticas, lo cual limita la respuesta postsináptica y permite a las neuronas reciclar el transmisor para liberarlo de nuevo. Dentro del terminal del nervio, las catecolaminas pueden luego concentrarse en las vesículas sinápticas mediante el VMAT, el mismo transportador con el que se transporta dopamina a la vesícula para sintetizar las catecolaminas. Por tanto, *la reserva de catecolaminas que se pueden liberar proviene de dos fuentes: moléculas sintetizadas* de novo, *y moléculas recicladas por medio de recaptación neuronal*.

En el metabolismo de las catecolaminas intervienen las enzimas **MAO** y **catecol-O-metiltransferasa (COMT)** (fig. 10-3). La MAO es una enzima mitocondrial que se expresa en la mayor parte de las neuronas. Hay dos isoformas: la MAO-A y la MAO-B. Ambas tienen cierto grado de especificidad en cuanto al sustrato: la MAO-A degrada sobre todo la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, mientras que la MAO-B degrada más rápido la dopamina que la serotonina y la noradrenalina. Como ya se apuntó en el caso introductorio, los inhibidores de la MAO resultan eficaces para tratar la depresión. La isoforma MAO-A se ocupa de eliminar ciertas sustancias nocivas del queso y el vino antes de que alcancen la circulación general. La COMT es una enzima citosólica que se expresa sobre todo en el hígado.

Receptores de catecolaminas

Los receptores adrenérgicos (a los que también se denomina **adrenorreceptores**) son selectivos para la noradrenalina y la adrenalina. También se pueden activar algunos adrenorreceptores cuando se alcanzan concentraciones suprafisiológicas de dopamina. Estos receptores se han dividido en tres clases principales, denominadas α_1, α_2 y β (tabla 10-1). Cada una de ellas

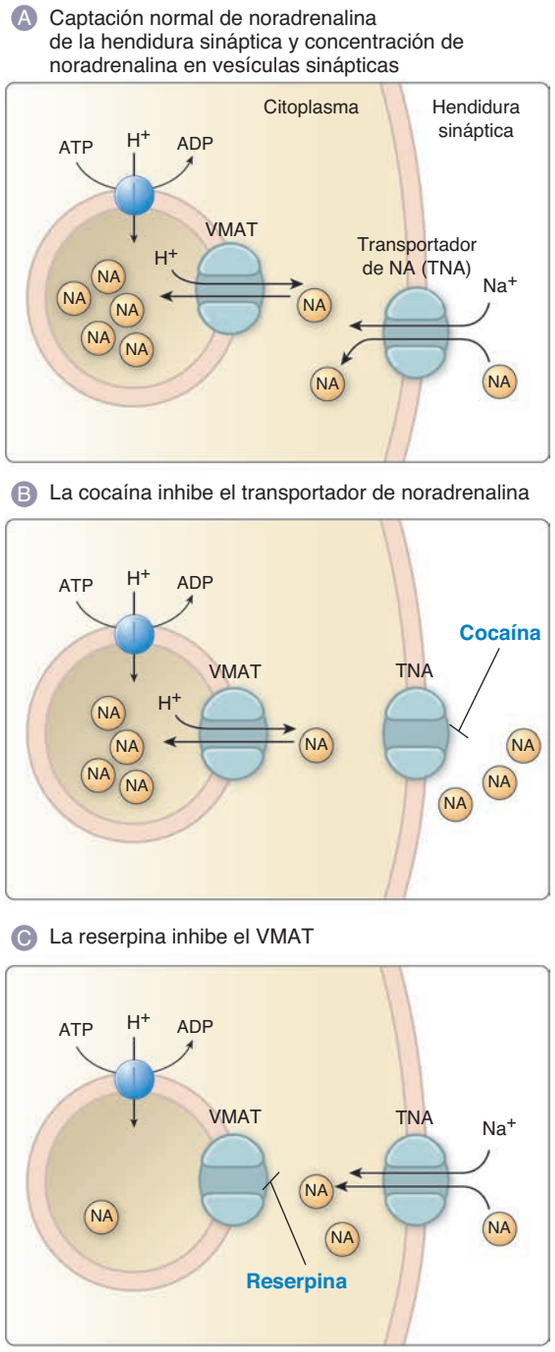


FIGURA 10-2. Mecanismos de acción de la cocaína y la reserpina. A) La noradrenalina (NA) liberada en la hendidura sináptica puede ser captada en el citoplasma de la neurona presináptica por el transportador selectivo de noradrenalina (TNA), un cotransportador de Na^+-NA. La NA citoplásmica es concentrada en vesículas sinápticas por el transportador vesicular no selectivo de monoaminas (VMAT), un antiportador de H^+-monoaminas. Una H^+-ATPasa utiliza la energía de la hidrólisis de ATP para concentrar los protones en vesículas sinápticas, con lo que genera un gradiente de H^+ transmembrana. Este gradiente lo aprovecha el VMAT como impulsor del transporte de monoaminas a las vesículas sinápticas. **B)** La cocaína inhibe el transportador de NA, con lo que la NA liberada puede permanecer en la hendidura sináptica durante un período mayor. Mediante este mecanismo, la cocaína potencia la neurotransmisión en las sinapsis adrenérgicas. **C)** La reserpina inhibe el transportador vesicular de monoaminas, de modo que impide que se rellenen las vesículas sinápticas con NA y termina por vaciar el terminal adrenérgico de neurotransmisor. Mediante este mecanismo, la reserpina inhibe la neurotransmisión en las sinapsis adrenérgicas.

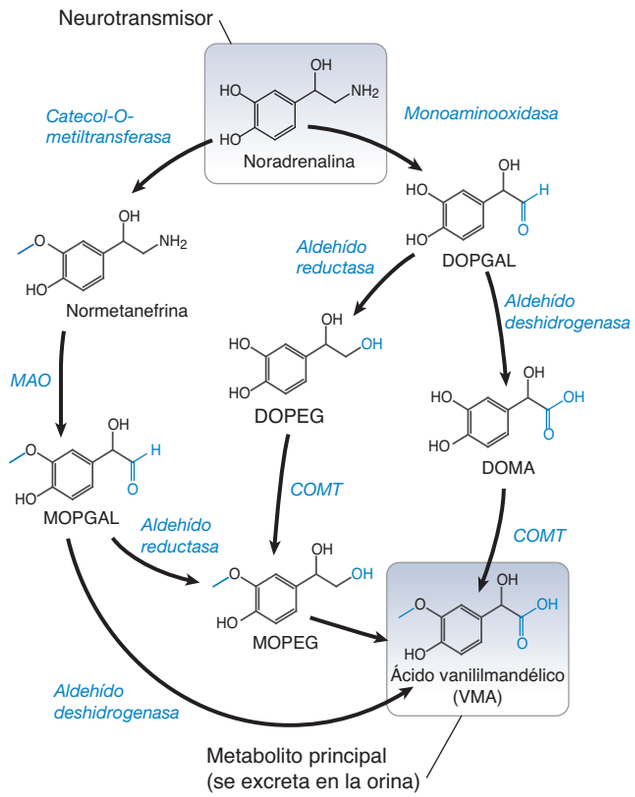


FIGURA 10-3. Metabolismo de la noradrenalina. Hay dos enzimas importantes que degradan la noradrenalina y la convierten en metabolitos. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima citosólica muy repartida por el organismo; la COMT del hígado es especialmente importante en el metabolismo de las catecolaminas circulantes. La monoaminooxidasa (MAO), que está en la superficie externa de las mitocondrias, se encuentra en muchas neuronas monoaminérgicas (incluidas las adrenérgicas). La COMT, la MAO, la aldehído reductasa y la aldehído deshidrogenasa metabolizan las catecolaminas en varios productos intermedios (abreviados DOPGAL, MOPGAL, DOPEG, DOMA y MOPEG) que al final se excretan. El ácido vanililmandélico es el metabolito principal de los que se excretan en la orina.

tiene tres subtipos: α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}; α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}, y β_1, β_2 y β_3. Todos los subtipos de receptores adrenérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (v. cap. 1).

Adrenorreceptores α_1 y α_2

El mecanismo de señalización prototípico de los receptores α_1 implica las vías mediadas por la G_q que activan la fosfolipasa C. Ésta escinde el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, generando inositol trifosfato (IP_3, que moviliza las reservas de Ca^{2+} intracelular) y diacilglicerol (que activa la proteína cinasa C). Estos receptores pueden señalizarse también a través de otras vías cercanas. Es más, las vías de señalización descendente activadas por estos receptores pueden ser tremendamente complejas en algunas células. Entre las dianas que siguen a la activación del receptor están los canales de calcio de tipo L, los canales de potasio, varias de las vías de las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*) y una serie de cinasas, entre ellas la fosfatidilinositol-3 cinasa. Los diversos subtipos de receptores α_1 probablemente difieran en su capacidad de activar las vías de señalización descendentes.

Los receptores α_1 se expresan en el músculo liso vascular, el tracto genitourinario, el músculo liso intestinal, la próstata, el corazón, el hígado y otros tipos de células. En las células del músculo liso vascular, la estimulación de los receptores α_1 aumenta la

TABLA 10-1. Acciones de los adrenorreceptores

SUBTIPO DE RECEPTOR	MEDIADORES DE SEÑALIZACIÓN	TEJIDO	EFECTOS
α_1	$G_q/G_i/G_0$	Músculo liso vascular	Contracción
		Músculo liso genitourinario	Contracción
		Músculo liso intestinal	Relajación
		Corazón	↑ Inotropismo y excitabilidad
		Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis
α_2	G_i/G_0	Células β del páncreas	↓ Secreción de insulina
		Plaquetas	Agregación
		Nervios	↓ Liberación de noradrenalina
		Músculo liso vascular	Contracción
β_1	G_s	Corazón	↑ Cronotropismo e inotropismo
		Corazón	↑ Velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular
		Células yuxtaglomerulares renales	↑ Secreción de renina
β_2	G_s	Músculo liso	Relajación
		Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis
		Músculo esquelético	Glucogenólisis y captación de K^+
β_3	G_s	Adiposo	Lipólisis

concentración de Ca^{2+} intracelular (por medio de la liberación de las reservas de Ca^{2+} endógeno y por el flujo de entrada de Ca^{2+} desde el líquido extracelular), con lo que se activa la calmodulina, se fosforila la cadena ligera de miosina, aumenta la interacción actina-miosina y se produce una contracción muscular (v. cap. 21). Por tanto, los receptores α_1 tienen un papel importante en los incrementos de la resistencia vascular periférica, que pueden aumentar la presión sanguínea y redistribuir el flujo sanguíneo. Si bien podría parecer que los receptores α_1 puedan ser útiles para tratar la hipertensión, su eficacia clínica para evitar las complicaciones de la hipertensión es dudosa. Cuando se activan los receptores α_1, el músculo liso genitourinario se contrae; se ha descubierto que los antagonistas de los receptores α_1 tienen eficacia clínica en el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna (HPB; v. a continuación).

Los adrenorreceptores α_2 activan la G_i, una proteína G inhibidora. La G_i tiene varias acciones de señalización, entre ellas la inhibición de la adenilato ciclasa (lo cual reduce los niveles de AMPc), la activación de los canales de potasio rectificadores de entrada acoplados a proteínas G (lo cual hace que se hiperpolarice la membrana) y la inhibición de los canales de calcio neuronales. Cada uno de estos efectos tiende a reducir la liberación de neurotransmisores de la neurona diana. Los receptores α_2 se encuentran tanto en neuronas presinápticas como en células postsinápticas. *Los receptores α_2 presinápticos actúan como autorreceptores al mediar la inhibición de la transmisión simpática por retroalimentación.* Los receptores α_2 también se expresan en las plaquetas y en las células β del páncreas, donde intervienen en la agregación plaquetaria e inhiben la liberación de insulina, respectivamente. En vista de esto último, se han desarrollado fármacos que actúan como inhibidores selectivos de los receptores α_2. No obstante, la principal aplicación farmacológica que se ha dado a los receptores α_2 ha sido en el tratamiento de la hipertensión. Los agonistas de los receptores α_2 actúan en varios sitios del SNC y reducen con ello la transmisión simpática hacia el sistema periférico, con lo que se libera menos noradrenalina en los terminales de los nervios simpáticos y por tanto se contrae menos el músculo liso vascular.

Adrenorreceptores β

Los adrenorreceptores β se dividen en tres subclases, denominadas β_1, β_2 y β_3 (tabla 10-1). Estas subclases activan una proteína G estimuladora, la G_s. Esta proteína activa la adenilato ciclasa, lo que hace aumentar la concentración de AMPc intracelular. Al producirse este aumento se activan las proteína cinasas (en especial la proteína cinasa A), que fosforilan las proteínas celulares, incluidos los canales iónicos. No está clara la naturaleza de las diferencias en la señalización entre los distintos subtipos de adrenorreceptores β, ya que parece que todos se acoplan con eficacia a la G_s. Se ha planteado que la especificidad puede conferirla la composición de las subunidades de la proteína G que hay en el complejo del receptor. Por tanto, la selectividad farmacológica parece estar en la distribución específica tisular de cada subtipo de adrenorreceptor β, y posiblemente en la activación de vías de señalización descendentes específicas de cada tejido.

Los adrenorreceptores β_1 se encuentran sobre todo en el corazón y el riñón. En el riñón suelen hallarse en las células yuxtaglomerulares renales, donde la activación del receptor provoca la liberación de renina (v. cap. 20). La estimulación de los receptores β_1 incrementa tanto el inotropismo (la fuerza de contracción) como el cronotropismo (frecuencia cardíaca). El efecto inótropo se produce por un aumento en la fosforilación de los canales de calcio, incluidos los canales de calcio del sarcolema y el fosfolambán del retículo sarcoplásmico (v. cap. 24). El aumento del cronotropismo se debe a un aumento en la velocidad de despolarización de la fase 4 de las células del marcapasos del nódulo sinoauricular, mediado por los receptores β_1. Ambos efectos contribuyen a aumentar el gasto cardíaco (recuérdese que gasto cardíaco = frecuencia cardíaca × volumen de latido). Cuando se activan los receptores β_1 también aumenta la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular (AV) debido a que el aumento de entrada de Ca^{2+} mediado por los receptores β_1 incrementa la velocidad de despolarización de las células de dicho nódulo.

Los adrenorreceptores β_2 se expresan en el músculo liso, el hígado y el músculo esquelético. En el músculo liso, la activación de los receptores estimula la G_s, la adenilato ciclasa, el AMPc y la proteína cinasa A. Esta última fosforila varias pro-

teínas contráctiles, en especial la cinasa de la cadena ligera de la miosina. La fosforilación de esta cinasa reduce su afinidad por la calcio-calmodulina, lo que hace que el sistema contráctil se relaje. Existen indicios de que la activación de los adrenorreceptores β_2 posiblemente relaje el músculo liso bronquial al activar los canales de potasio por un mecanismo independiente de la G_s. Al aumentar la salida de K^+ se hiperpolarizan las células del músculo liso bronquiales, fenómeno que se opone a la despolarización necesaria para que se produzca una contracción. En los hepatocitos, la activación de la cascada de señalización de G_s inicia una serie de fenómenos de fosforilación intracelulares que activan la glucógeno fosforilasa y el catabolismo del glucógeno. El resultado de la estimulación de los adrenorreceptores β_2 de los hepatocitos es, por tanto, un aumento de la glucosa en plasma. En el músculo esquelético, la activación de estas mismas vías de señalización estimula la glucogenólisis y promueve la captación de K^+.

Recientemente se ha descubierto que los adrenorreceptores β_3 se expresan de forma específica en el tejido adiposo. Cuando se estimulan los receptores β_3 aumenta la lipólisis. A la vista de este efecto fisiológico, se ha planteado la posibilidad de que los agonistas β_3 sean útiles en el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus independiente de insulina y otras indicaciones posibles, pero estos fármacos selectivos todavía no se han desarrollado para su uso clínico.

Regulación de la respuesta de los receptores

La capacidad de los agonistas de receptores de dar comienzo a una señalización descendente es proporcional al número de receptores activados. Por consiguiente, los cambios en la densidad de receptores en la superficie celular alterarán la eficacia aparente de un agonista. Así, tanto los cambios a corto plazo (desensibilización) como a largo plazo (regulación por disminución) en el número de adrenorreceptores funcionales son importantes en la regulación de la respuesta de los tejidos (v. fig. 10-1).

Cuando un agonista activa un adrenorreceptor, la disociación de las proteínas G heterotriméricas activa la señalización descendente y un mecanismo de retroalimentación negativo que reduce las respuestas de los tejidos. La acumulación de subunidades $\beta\gamma$ en la membrana recluta una **cinasa de receptores acoplados a proteína G** (**GRK**, *G protein receptor kinase*); esta cinasa fosforila el receptor en residuos del C-terminal que son dianas importantes de varias proteínas inactivadoras. De modo alternativo, las proteína cinasas A y C pueden fosforilar proteínas G. La forma fosforilada de una proteína G puede unirse a otra proteína denominada **arrestina β**, que inhibe de forma estérica la interacción receptor-proteína G, lo cual silencia la señalización del receptor. A una escala temporal mayor, el complejo receptor-arrestina β es secuestrado por un mecanismo dependiente de clatrina, en un compartimento endocítico para internalizarlo, proceso denominado **regulación por disminución.** Cada uno de estos procesos tiene su importancia en la regulación de la capacidad de respuesta de los tejidos a corto o a largo plazo. Aunque pueda resultar paradójico, recientemente se han encontrado indicios de que las arrestinas β pueden activar (más que inactivar) nuevas vías de señalización en las que interviene la activación de tirosina cinasas y proteínas de unión a GTP de pequeño tamaño molecular.

Efectos fisiológicos y farmacológicos de las catecolaminas endógenas

Las catecolaminas endógenas adrenalina y noradrenalina actúan como agonistas de los adrenorreceptores α y β. A concentraciones suprafisiológicas, la dopamina también puede actuar como agonista en los receptores α y β. El efecto global de cada catecolamina es complejo y depende de la concentración del agente y de la expresión específica del receptor en cada tejido.

Adrenalina

La adrenalina actúa como agonista tanto en los adrenorreceptores α como en los β. *A concentraciones bajas, los efectos de la adrenalina se dan sobre todo en los β_1 y los β_2, mientras que a concentraciones mayores sus efectos sobre los α_1 son más acusados.* Al actuar sobre los receptores β_1, la adrenalina aumenta la fuerza contráctil cardíaca y el gasto cardíaco, con los consiguientes incrementos del consumo de oxígeno cardíaco y la presión arterial sistólica. La vasodilatación que median los receptores β_2 hace que se reduzca la resistencia periférica y la presión arterial diastólica. La estimulación de los receptores β_2 también aumenta el flujo sanguíneo que llega al músculo esquelético, relaja el músculo liso bronquial y aumenta las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres en la sangre. Todos estos efectos de los β_1 y β_2 forman parte de las respuestas del tipo «lucha o huida». La adrenalina (denominada **epinefrina** [DCI] en sus formas farmacéuticas) se utilizó para tratar los ataques de asma poco después de su descubrimiento, hace ya más de 100 años; en la actualidad, para el tratamiento del asma es más común utilizar otros fármacos con mayor selectividad por los receptores β_2. La epinefrina sigue siendo el fármaco de elección para tratar la anafilaxia. Cuando se inyecta epinefrina localmente, se produce una vasoconstricción y se prolonga el efecto de los anestésicos locales; por ejemplo, en odontología se usa en muchos casos en combinación con un anestésico local. Es ineficaz por vía oral debido a su extenso metabolismo de primer paso. Cuando se inyecta epinefrina por vía intravenosa, el efecto aparece rápido y dura poco. Uno de los efectos adversos de las infusiones intravenosas rápidas es que producen un incremento en la excitabilidad cardíaca que puede causar arritmias y aumentar en exceso la presión sanguínea.

Noradrenalina

La noradrenalina es un agonista de los receptores α_1 y β_1, pero tiene relativamente poco efecto en los receptores β_2. Debido a la falta de acción en los receptores β_2, la administración sistémica de noradrenalina aumenta no sólo la presión arterial sistólica (efecto β_1) sino también la diastólica y la resistencia periférica total. La noradrenalina (denominada **norepinefrina** [DCI] en sus formas farmacéuticas) se emplea en el tratamiento farmacológico de la hipotensión en pacientes con shock distributivo, la mayoría de las veces causado por una sepsis.

Dopamina

Si bien la dopamina es un neurotransmisor destacado del SNC, su administración por vía sistémica tiene pocos efectos sobre él debido a que no atraviesa directamente la barrera hematoencefálica. La dopamina activa uno o varios subtipos de receptores de catecolaminas en los tejidos periféricos, y el efecto predominante depende de la concentración local del compuesto. A dosis bajas (<2 [μg/kg]/min), una infusión intravenosa continua de dopamina actúa sobre todo en los receptores dopaminérgicos D1 de los lechos vasculares, renales, mesentéricos y coronarios. Estos receptores dopaminérgicos activan la adenilato ciclasa en las células del músculo liso vascular, lo que aumenta los niveles de AMPc y la vasodilatación. A velocidades de infusión mayores (2-10 [μg/kg]/min), la dopamina tiene un efecto inótropo positivo al activar los receptores adrenérgicos β_1. A velocidades de infusión aún mayores (>10 [μg/kg]/min), la dopamina actúa sobre los receptores adrenérgicos α_1 vasculares causando

vasoconstricción. La dopamina se emplea en el tratamiento del shock, especialmente en estados de shock causados por un gasto cardíaco reducido y acompañado de insuficiencia renal causante de oliguria. No obstante, aún no se ha demostrado con claridad su eficacia en la protección de los riñones.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

En cada uno de los pasos principales de la síntesis, el almacenamiento, la recaptación, el metabolismo y la activación de los receptores de las catecolaminas se puede intervenir farmacológicamente. A continuación presentamos los distintos tipos de fármacos según el orden de acción sobre las vías adrenérgicas, desde la síntesis del neurotransmisor hasta la activación de los receptores.

Inhibidores de la síntesis de catecolaminas

Los inhibidores de la síntesis de catecolaminas tienen una utilidad clínica escasa, ya que estos agentes inhiben de forma inespecífica la formación de todas las catecolaminas (v. fig. 10-1). La **metirosina** es un análogo estructural de la tirosina que se transporta a los terminales de los nervios, donde inhibe la TH, la primera enzima de la vía de biosíntesis de las catecolaminas. Este fármaco se emplea ocasionalmente en el tratamiento de la hipertensión asociada al feocromocitoma (un tumor de las células enterocromafines de la médula suprarrenal que produce noradrenalina y adrenalina). No obstante, tiene poca aplicación clínica debido a que provoca una hipotensión ortostática y sedación marcadas, y a que hay otros muchos fármacos antihipertensores para esta indicación.

Inhibidores del almacenamiento de las catecolaminas

Las catecolaminas proceden de dos fuentes: síntesis *de novo* y reciclado del neurotransmisor. Los fármacos que inhiben la síntesis de las catecolaminas en las vesículas pueden tener dos efectos: a corto plazo, pueden aumentar la liberación neta de catecolamina del terminal sináptico, e imitar así la estimulación simpática (efecto **«simpaticomimético»**). No obstante, a una escala temporal mayor, el fármaco agota la reserva de catecolamina existente y actúa como **simpaticolítico** (inhibidor de la actividad simpática; fig. 10-4).

La **reserpina** se fija fuertemente al antiportador vesicular VMAT (v. figs. 10-1 y 10-2), inhibiéndolo de forma irreversible; en consecuencia, las vesículas pierden su capacidad de concentrar y almacenar noradrenalina y dopamina. A dosis bajas, la reserpina hace que el neurotransmisor salga al citoplasma, donde las MAO destruyen la catecolamina. A dosis altas, la velocidad de salida del transmisor puede ser lo bastante alta como para saturar las MAO de la neurona presináptica. En estas circunstancias, se alcanza una concentración elevada de transmisor en el citoplasma neuronal, y éste puede salir del citoplasma al espacio sináptico gracias a la acción del TNA en sentido inverso. La salida de la catecolamina tiene un efecto simpaticomimético pasajero. Como la inhibición del VMAT por parte de la reserpina es irreversible, se tienen que sintetizar nuevas vesículas de almacenamiento, que luego hay que transportar a los terminales de los nervios para que se restablezca el funcionamiento vesicular adecuado. El proceso de recuperación puede tardar entre días y semanas desde que una persona deja de tomar reserpina. La reserpina también puede utilizarse con fines experimentales para evaluar si un fármaco tiene que concentrarse en los terminales presinápticos para ejercer su efecto. Tiempo atrás, la hipertensión se trataba con reserpina. No obstante, vistos el carácter irreversible de su efecto y su relación con la depresión grave, este fármaco no tiene ningún interés, puesto que en la actualidad hay otros fármacos más seguros y eficaces para tratar la hipertensión. No obstante, ha habido cierto interés en la posibilidad de que la reserpina sirva para tratar la hipertensión al utilizarla a dosis inferiores a las asociadas a una depresión grave.

La **tiramina** es una amina alimentaria que normalmente metabolizan las MAO en el tubo digestivo y el hígado. En pacientes que toman inhibidores de las MAO (IMAO; v. a continuación), la tiramina se absorbe en el intestino, se transporta por la sangre y es captada por las neuronas simpáticas y transportada a las vesículas sinápticas por medio del VMAT. Con este mecanismo, la administración aguda de grandes cantidades de tiramina puede provocar un desplazamiento brusco de la noradrenalina vesicular

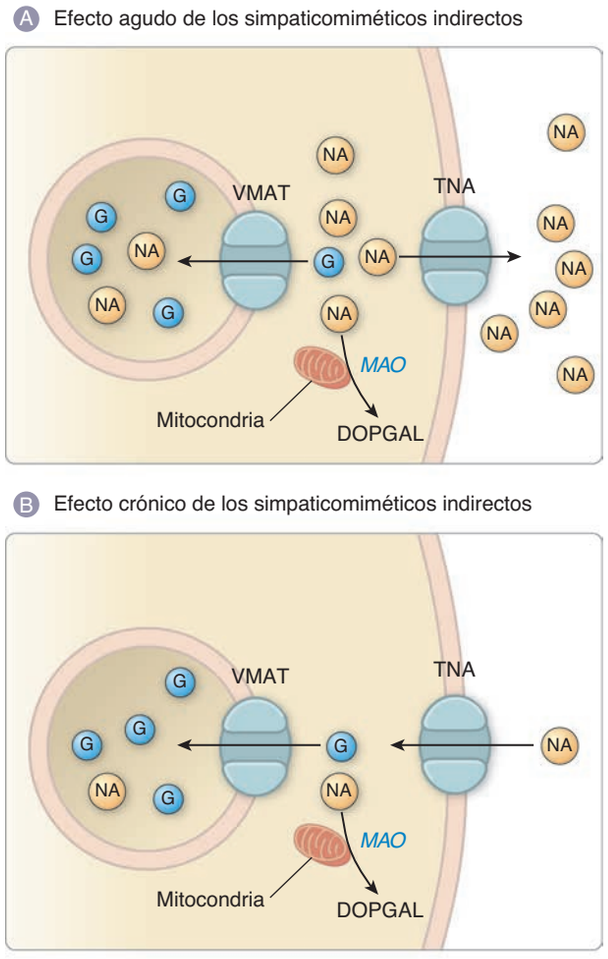


FIGURA 10-4. Efectos agudos y crónicos de los simpaticomiméticos indirectos. Los simpaticomiméticos indirectos tienen efectos diferentes sobre el tono simpático si se administran de forma puntual o crónica. **A)** Cuando se administran de forma puntual, los simpaticomiméticos indirectos como la guanetidina (G) desplazan la noradrenalina (NA) que se almacena en las vesículas sinápticas de las neuronas adrenérgicas. Esto provoca una salida masiva de NA por acción inversa del transportador de NA (TNA); al inundarse la sinapsis con NA tiene lugar una estimulación simpática marcada. **B)** Cuando se administran de forma prolongada, los simpaticomiméticos indirectos como la guanetidina (G) se concentran en vesículas sinápticas y sustituyen a la NA. Además, la monoaminooxidasa (MAO) degrada la pequeña reserva de NA que queda en el citoplasma. Ambos efectos contribuyen al descenso de la estimulación simpática. VMAT, trasportador vesicular de monoaminas.

y una liberación no vesicular masiva de noradrenalina del terminal neuronal mediante el TNA actuando en sentido inverso. Los alimentos fermentados, como el vino tinto y el queso curado, tienen concentraciones elevadas de tiramina; por eso, en el caso introductorio, la señora S. sufrió una crisis hipertensiva poco después de su fiesta con vino y queso. Si bien la tiramina es escasamente retenida en las vesículas sinápticas, su metabolito hidroxilado **octopamina** (formado a través de la dopamina-β-hidroxilasa vesicular) puede ser almacenado a concentraciones elevadas en las vesículas. En los tratamientos crónicos con IMAO y con una ingesta alimentaria modesta de tiramina, la noradrenalina puede ser reemplazada gradualmente por la octopamina en las vesículas de almacenamiento. Como la octopamina tiene poca actividad como agonista en la mayoría de los adrenorreceptores de los mamíferos, las respuestas postsinápticas a la estimulación simpática podrían disminuir de forma gradual, lo que en última instancia provoca una hipotensión ortostática.

Tal como ocurre con la tiramina, el TNA transporta activamente la **guanetidina** a las neuronas, donde se concentra en vesículas de transmisor y desplaza a la noradrenalina, lo que hace que ésta vaya desapareciendo gradualmente (fig. 10-4). Al igual que la octopamina, la guanetidina no actúa como agonista en los adrenorreceptores postsinápticos, por lo que al salir de las vesículas tras la estimulación simpática no provoca una respuesta postsináptica. Tiempo atrás se utilizaba guanetidina para tratar la hipertensión incontrolada. La guanetidina inhibe los nervios simpáticos cardíacos, lo cual hace descender el gasto cardíaco, y bloquea la vasoconstricción mediada por el sistema simpático, con lo que la precarga cardíaca es menor. La inhibición de estas respuestas simpáticas mediante la guanetidina puede provocar una hipotensión sintomática tras hacer ejercicio o ponerse en pie (hipotensión ortostática).

El **guanadrel** actúa asimismo como falso neurotransmisor. Al igual que la guanetidina, también puede utilizarse para tratar la hipotensión, pero ya no es un fármaco de primera línea. Los efectos adversos del guanadrel son parecidos a los de la guanetidina.

La **anfetamina** tiene varias acciones adrenérgicas: *1)* desplaza a las catecolaminas endógenas de las vesículas de almacenamiento (de forma similar a la tiramina); *2)* actúa como inhibidor débil de las MAO, y *3)* bloquea la recaptación de catecolaminas mediada por el TNA y el transportador de dopamina. Si bien la anfetamina se une a los receptores adrenérgicos postsinápticos, tiene poco efecto como agonista en los adrenorreceptores α y β. La anfetamina tiene unos efectos marcados en el comportamiento, entre ellos un mayor nivel del estado de alerta, reducción de la fatiga, disminución del apetito e insomnio. Por ello se ha utilizado para tratar la depresión y la narcolepsia (ataques recurrentes de somnolencia y sueño durante el día) y para suprimir el apetito. Sus efectos adversos pueden ser notables, como fatiga y depresión, entre otros, tras el período de estimulación central.

La **efedrina,** la **pseudoefedrina** y la **fenilpropanolamina** son fármacos con estructuras parecidas que tienen cierta capacidad de activar diversas respuestas adrenérgicas. La fenilpropanolamina se retiró del mercado de los medicamentos sin receta en Estados Unidos por el temor de su asociación con hemorragia cerebral. En el ámbito médico se ha venido utilizando la efedrina para tratar la hipotensión persistente. Durante al menos 2000 años se ha estado utilizando una fuente herbaria de efedrina (y varios isómeros), denominada *ma huang,* para tratar el asma en China. La pseudoefedrina se utiliza ampliamente como descongestionante sin receta, y es uno de los componentes de varios anticatarrales.

En psiquiatría se usa a menudo el **metilfenidato,** un análogo estructural de la anfetamina, para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños; se cree que su efecto más importante guarda relación con un aumento de la atención.

La anfetamina puede generar dependencia psicológica y fisiológica, así como tolerancia. Puede causar también paranoia y alucinaciones. La **metanfetamina** («crack», «cristal», «met») es una de las principales sustancias de abuso. Véase en el capítulo 14 una explicación más detallada de la farmacología de la anfetamina y otros agentes relacionados.

Inhibidores de la recaptación de catecolaminas

Los inhibidores de la recaptación de catecolaminas pueden ejercer un efecto simpaticomimético agudo y potente al alargar el tiempo que el neurotransmisor liberado permanece en la hendidura sináptica. La **cocaína** es un inhibidor potente del TNA; al contrario de lo que ocurre con otros inhibidores de la captación (como la imipramina y la fluoxetina), la cocaína básicamente suprime el transporte de catecolaminas (v. fig. 10-2). En ocasiones se usa cocaína como anestésico local por su actividad independiente como inhibidor de los potenciales de acción neuronales (v. cap. 11); además, en esta utilización, la cocaína favorece la vasoconstricción gracias a su capacidad de inhibir la captación de noradrenalina. La cocaína es una sustancia controlada muy adictiva, y ha supuesto un problema importante de salud pública por el uso que se le da como sustancia de abuso (v. cap. 18).

Los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** inhiben la recaptación de noradrenalina mediada por el TNA en los terminales presinápticos, lo que hace que la noradrenalina se acumule en la hendidura sináptica. Por su importancia en el tratamiento de la depresión, los ATC y otros inhibidores de la recaptación se describen con más detalle en el capítulo 14.

Inhibidores del metabolismo de las catecolaminas

Los **inhibidores de las monoaminooxidasas** (**IMAO**) impiden la desaminación secundaria de las catecolaminas que se transportan a los terminales presinápticos o que se captan en tejidos u órganos como el hígado. Si no hay metabolismo, la catecolamina se va acumulando en las vesículas presinápticas para su posterior liberación durante cada potencial de acción. Las MAO oxidan la mayor parte de los IMAO dando lugar a productos intermedios reactivos, que actúan como inhibidores irreversibles de las MAO. Entre los fármacos no selectivos de esta clase (es decir, los que inhiben tanto las MAO-A como las MAO-B) se encuentran la **fenelzina,** la **iproniazida** (el fármaco empleado en el caso introductorio) y la **tranilcipromina.** Entre los inhibidores selectivos se encuentran la **clorgilina,** que es selectiva de las MAO-A, y la **selegilina,** que lo es de las MAO-B. La **brofaromina,** la **befloxatona** y la **moclobemida** son otros inhibidores reversibles de la MAO-A más recientes.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, los IMAO se emplean para tratar la depresión. La selegilina también está autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; su mecanismo de acción incluye la potenciación de la dopamina en las neuronas nigroestriadas que quedan viables y la reducción de la formación de productos intermedios neurotóxicos. Como ya se ha indicado, los pacientes que toman IMAO tendrían que evitar comer ciertos alimentos fermentados que contienen grandes cantidades de tiramina y otras monoaminas, porque estos inhibidores bloquean la desaminación oxidativa de estas monoaminas en el tubo digestivo y el hígado, con lo que pueden pasar a la circulación y desencadenar una crisis hipertensiva. El uso concomitante de IMAO e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) también está contraindicado, ya que

puede precipitar el **síndrome serotoninérgico,** que cursa con agitación, temblores, convulsiones y posiblemente coma y la muerte. Lo mismo puede suceder con el uso concomitante de otros fármacos como la petidina. Los inhibidores reversibles de la MAO-A pueden presentar menos tendencia a efectos adversos e interacciones farmacológicas. De los IMAO y los ISRS también se habla en los capítulos 13 y 14.

Agonistas de receptores

Como los adrenorreceptores son importantes en el mantenimiento del tono vascular, el tono del músculo liso y la contractilidad cardíaca, los agonistas y antagonistas selectivos de estos receptores constituyen elementos centrales del tratamiento de la hipertensión, el asma, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y otras afecciones. En este apartado hemos organizado los agentes según su especificidad por el subtipo de receptor (la tabla 10-1 presenta una panorámica general de los subtipos de receptores relevantes).

Agonistas adrenérgicos α

Los agonistas adrenérgicos selectivos α_1 aumentan la resistencia vascular periférica y con ello mantienen o elevan la presión sanguínea. Estos fármacos también pueden causar bradicardia sinusal al activar respuestas vagales reflejas mediadas por barorreceptores. Los agonistas α_1 administrados por vía sistémica, como la **metoxamina,** tienen poca aplicación clínica, pero a veces se emplean para tratar el shock. Diversos agonistas α_1 de uso tópico, como la **fenilefrina,** la **oximetazolina** y la **tetrizolina,** se emplean en medicamentos sin receta para contraer el músculo liso vascular y aliviar con ello los síntomas de la congestión nasal y la hiperemia oftálmica. La oximetazolina también constituye un agonista eficaz de los receptores α_2. Por desgracia, el uso de estos medicamentos suele ir acompañado de lesiones en la mucosa nasal, una posible hipersensibilidad de rebote y la reaparición de los síntomas. La fenilefrina también se emplea por vía intravenosa para tratar el shock.

La **clonidina** es un agonista de los receptores α_2 que reduce la presión sanguínea al actuar en los centros vasomotores del tronco encefálico suprimiendo el tono simpático periférico. Existen muy pocas pruebas de su capacidad de disminuir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con hipertensión. La clonidina tiene escasa utilidad en el alivio de los síntomas de la abstinencia del etanol y los derivados del opio. Entre los efectos adversos se encuentran la bradicardia causada por una disminución de la actividad simpática y una mayor actividad vagal, así como sequedad bucal y sedación. Como la activación del sistema nervioso simpático es un mecanismo importante para mantener la presión sanguínea al levantarse, la hipotensión ortostática también puede complicar el tratamiento con este fármaco.

Otros agonistas α_2 con efecto sobre el sistema central, raramente utilizados, son el **guanabenzo** y la **guanfacina.** Estos fármacos tienen efectos adversos parecidos a los de la clonidina. La **dexmedetomidina** es un agonista de los receptores α_2 cuya capacidad de inducir sedación se ha explotado en beneficio de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, ya que lo hace sin depresión respiratoria adicional. La supresión de la actividad simpática por este fármaco contribuye a evitar las fluctuaciones de la presión sanguínea en pacientes quirúrgicos, que son controlados estrechamente por los anestesistas durante la intervención. La dexmedetomidina puede también presentar propiedades analgésicas. Obsérvese que estos efectos mediados por los α_2, sedación y disminución de la actividad simpática, se consideran efectos adversos de la clonidina en el caso de un tratamiento ambulatorio de pacientes hipertensos, pero a la vez son efectos beneficiosos de la dexmedetomidina en la situación controlada de los pacientes quirúrgicos.

La **α-metildopa** es un precursor (profármaco) del agonista α_2 α-metilnoradrenalina. Las enzimas endógenas catalizan la transformación de la metildopa en metilnoradrenalina y la -metilnoradrenalina es liberada posteriormente por el terminal adrenérgico, donde puede actuar en la zona presináptica como agonista α_2. Este efecto disminuye el tono simpático de salida del SNC, y con ello disminuye la presión sanguínea en pacientes con hipertensión. Como el uso de α-metildopa puede provocar una rara forma de hepatotoxicidad, anemia hemolítica autoinmunitaria y efectos adversos en el SNC, este fármaco es escasamente empleado en el tratamiento de la hipertensión en Estados Unidos, con una excepción: existe una gran experiencia de utilización de la metildopa como antihipertensor durante el embarazo, y sigue siendo en la actualidad uno de los fármacos más usados en ese contexto.

Agonistas adrenérgicos β

La estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la fuerza de contracción del músculo cardíaco, lo cual incrementa el gasto cardíaco, mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 hace que se relaje el músculo liso vascular, bronquial y gastrointestinal. La **isoprenalina** es un agonista no selectivo de los receptores adrenérgicos β. Este fármaco disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial diastólica (un efecto de los β_2), mientras que la presión arterial sistólica permanece inalterada o se eleva ligeramente (un efecto de los β_1). Como la isoprenalina tiene un efecto inótropo positivo (aumenta la contractilidad cardíaca) y un efecto cronótropo también positivo (acelera la frecuencia cardíaca), aumenta el gasto cardíaco. La isoprenalina puede utilizarse para aliviar la broncoconstricción del asma (efecto β_2). No obstante, como la isoprenalina es un activador no selectivo de los adrenorreceptores β_1 y β_2, al usarlo para aliviar la broncoconstricción suelen aparecer efectos adversos cardíacos. De ahí que para tratar el asma este fármaco se haya sustituido por agonistas selectivos β_2 más recientes (v. a continuación). La isoprenalina puede utilizarse en ocasiones para estimular la frecuencia cardíaca en situaciones de emergencia por bradicardia profunda, normalmente en previsión de la implantación de un marcapasos cardíaco eléctrico.

El efecto global de la **dobutamina** depende de los efectos diferenciados de los dos estereoisómeros que constituyen la mezcla racémica (v. en el capítulo 1 una explicación sobre los estereoisómeros). El isómero (–) actúa como agonista α_1 y como agonista débil β_1, mientras que el isómero (+) actúa como antagonista α_1 y como agonista potente β_1. Los efectos agonistas y antagonistas α_1 se contrarrestan al administrar la mezcla racémica, y el resultado clínico observado es el de un agonista selectivo β_1. Este fármaco tiene efectos inótropos más marcados que los cronótropos, lo cual hace que aumenten la contractilidad y el gasto cardíaco. La dobutamina puede usarse por vía intravenosa en el tratamiento urgente de la insuficiencia cardíaca grave. También se utiliza como agente diagnóstico, en combinación con las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíacas, en los estudios de cardiopatía isquémica.

Los agonistas selectivos β_2 son valiosos para el tratamiento del asma. Estos fármacos representan mejoras farmacológicas sobre la epinefrina (un agonista de todos los tipos de receptores adrenérgicos) y la isoprenalina (un agonista de los receptores β_1 y β_2), ya que sus efectos son menores en aquellos tejidos a los que no va dirigido. Es especialmente importante que es-

tos fármacos selectivos tengan poca capacidad de estimular los adrenorreceptores β_1 del corazón y, por tanto, poca capacidad de producir efectos adversos cardíacos. Para favorecer la especificidad por el pulmón en vez de por el corazón u otros tejidos periféricos, estos fármacos se administran generalmente mediante aerosoles que se inhalan en los pulmones. La administración de estos fármacos directamente en los pulmones mengua la cantidad de fármaco que alcanza la circulación general, lo que de nuevo reduce la activación de los receptores β_1 cardíacos y los receptores β_2 del músculo esquelético. Los efectos más importantes de estos fármacos son la relajación del músculo liso bronquial y un descenso de la resistencia de las vías respiratorias. No obstante, los agonistas selectivos de los β_2 no son del todo específicos de los receptores β_2 de las vías respiratorias, y entre los efectos adversos puede haber temblores del músculo esquelético (por la estimulación de los β_2) y taquicardia (por la estimulación de los β_1).

La **orciprenalina** es el agonista selectivo β_2 prototípico. Este fármaco se emplea para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva y los broncoespasmos agudos. La **terbutalina** y el **salbutamol** son dos fármacos más de esta clase, con eficacia y duración de su efecto parecidas. El **salmeterol** es un agonista β_2 de efecto prolongado; sus efectos duran unas 12 h. La utilidad clínica de los agonistas selectivos de los β_2 se explica con más detalle en el capítulo 47.

Antagonistas de receptores

Existe un amplio espectro de enfermedades que responden a la modulación de la actividad de los adrenorreceptores. Los antagonistas de los adrenorreceptores α y β están entre los fármacos más utilizados en el ámbito clínico.

Antagonistas adrenérgicos α

Los antagonistas adrenérgicos α impiden que las catecolaminas endógenas se unan a los adrenorreceptores α_1 y α_2. Estos fármacos provocan vasodilatación, disminución de la presión sanguínea y reducción de la resistencia periférica. El reflejo de los barorreceptores normalmente intenta compensar el descenso de presión sanguínea, lo cual provoca un aumento reflejo de la frecuencia y el gasto cardíacos.

La **fenoxibenzamina** constituye una herramienta de laboratorio importante desde la década de 1950, y es un agente alquilante que bloquea los receptores α_1 y α_2 de forma irreversible. Además, inhibe la captación de catecolaminas, tanto en los terminales de los nervios adrenérgicos como en los tejidos extraneuronales. Tiempo atrás se usaba en el tratamiento de la hipertensión y la HPB, pero debido a sus numerosos efectos directos e indirectos en el sistema nervioso simpático y los tejidos diana en la actualidad se usa muy poco en el ámbito clínico. Algunos médicos utilizan fenoxibenzamina preoperatoria para preparar a los pacientes con feocromocitoma antes de ser intervenidos quirúrgicamente, con la esperanza de reducir las complicaciones operatorias. Se ha observado que la fenoxibenzamina causa tumores en animales de laboratorio, si bien no están claras las implicaciones de estos hallazgos en humanos.

La **fentolamina** es un antagonista de los adrenorreceptores α no selectivo y reversible. Este fármaco también puede utilizarse en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma. Por sus características farmacológicas, la fentolamina era el fármaco ideal para el caso introductorio, ya que bloquea la vasoconstricción mediada por los receptores adrenérgicos α que causó la hipertensión de la señora S. No obstante, la mayoría de los médicos tienen muy poca experiencia clínica con la fentolamina, y hay otros fármacos que se emplean con mayor frecuencia en el tratamiento de la hipertensión grave.

La **prazosina** tiene un afinidad 1 000 veces mayor por los receptores α_1 que por los receptores α_2. Al bloquear de forma selectiva los receptores α_1 en las arteriolas y las venas reduce la resistencia vascular periférica y dilata los vasos (de capacidad) venosos. Este último efecto reduce el retorno venoso al corazón; dada esta reducción de la precarga cardíaca, la prazosina tiene poca tendencia a aumentar el gasto y la frecuencia cardíacos. La prazosina es un antihipertensor; dado que los pacientes pueden sufrir una hipotensión ortostática marcada y un síncope con la primera dosis, este fármaco por lo general se administra al principio a una dosis muy baja y luego se va aumentando en función de la respuesta clínica. De esta manera, es poco habitual que se produzca hipotensión ortostática, supuestamente por la aparición de tolerancia (por un mecanismo desconocido). Otros fármacos de esta clase son la **terazosina** y la **doxazosina;** éstos tienen una semivida mayor que la prazosina, por lo que las dosis pueden administrarse con menos frecuencia. En el ámbito clínico no suelen utilizarse antagonistas de los receptores α_1 en el tratamiento de la hipertensión, ya que los resultados de estudios comparativos han sugerido que otros antihipertensores, como los diuréticos, pueden ser más eficaces.

Como los adrenorreceptores α_1 median la contracción del músculo liso genitourinario igual que la del músculo liso vascular, algunos antagonistas α_1 tienen aplicación clínica en el tratamiento sintomático de la HPB. Los antagonistas de los adrenorreceptores α pueden ser más eficaces que la finasterida (un inhibidor de la 5α-reductasa; v. cap. 29) en el tratamiento médico de la HPB. Además, el inicio de su efecto es relativamente rápido, mientras que el de los inhibidores de la 5α-reductasa se retrasa, en general, unos meses o más. Como ya se ha señalado, existen tres subtipos del receptor α_1, concretamente α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. Hay indicios que apuntan a que el receptor α_{1A} se expresa sobre todo en el músculo liso genitourinario. La **tamsulosina** es un antagonista relativamente selectivo de los receptores α_{1A}; no obstante, la selectividad es modesta, ya que su afinidad por los receptores $_{1A}$ sólo es unas seis veces superior a su afinidad por los receptores $_{1B}$. Al ser la tamsulosina más selectiva con los receptores α_{1A} puede reducir la incidencia de hipotensión ortostática con respecto a la prazosina y otros antagonistas de los adrenorreceptores α_1 no selectivos de subtipos. No obstante, esta modesta ventaja sólo se ha observado con dosis bajas de tamsulosina.

El bloqueo selectivo de los autorreceptores α_2 mediante fármacos como la **yohimbina** incrementa la liberación de noradrenalina, con la consiguiente estimulación de los receptores β_1 cardíacos y los receptores α_1 de la vasculatura periférica. Los antagonistas selectivos $_2$ también aumentan la liberación de insulina al bloquear los receptores α_2 de los islotes pancreáticos, con lo que se suprime la secreción de insulina. Se ha empleado la yohimbina para tratar la disfunción eréctil, pero los datos que demuestran su eficacia clínica son escasos.

Antagonistas adrenérgicos β

Los antagonistas adrenérgicos β bloquean los efectos cronótropos e inótropos positivos de las catecolaminas endógenas en los receptores β_1, lo cual aminora la frecuencia cardíaca y reduce la contractilidad miocárdica. Estos fármacos reducen la presión sanguínea en pacientes hipertensos, pero generalmente no la reducen en los normotensos. El uso a largo plazo de antagonistas de los adrenorreceptores β hace descender la resistencia vascular periférica, si bien no está claro el mecanismo de este efecto. La disminución de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco contribuyen al efecto antihipertensor de estos fármacos.

Los antagonistas de los adrenorreceptores β no selectivos también bloquean los receptores β_2 en el músculo liso bronquial, lo cual puede causar una broncoconstricción mortal en pacientes con asma. Además, el bloqueo de los receptores β no selectivos puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en pacientes diabéticos. Por estos motivos se han desarrollado inhibidores selectivos de los adrenorreceptores β_1.

Los antagonistas farmacológicos de los receptores adrenérgicos β pueden dividirse en antagonistas adrenérgicos β no selectivos, antagonistas adrenérgicos β no selectivos con efecto concomitante como antagonistas α_1, agonistas adrenérgicos β parciales y antagonistas selectivos adrenérgicos β_1 (tabla 10-2). No se han desarrollado antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_2 para el ámbito clínico, ya que no hay ninguna indicación evidente para el antagonismo selectivo de estos receptores.

El **propranolol,** el **nadolol** y el **timolol** no distinguen entre los receptores β_1 y β_2 en sus afinidades de unión. De ahí viene el término «antagonistas o bloqueantes adrenérgicos β no selectivos». A dosis clínicas, estos fármacos no bloquean los receptores α. Los antagonistas adrenérgicos β no selectivos se han venido utilizando durante muchos años en el tratamiento de la hipertensión y la angina. Aunque los antagonistas adrenérgicos β no selectivos están relativamente contraindicados en pacientes con asma, suelen ser bien tolerados por los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se pueden empezar a administrar con cierta prudencia en muchos de estos pacientes si tienen una indicación imperiosa (p. ej., enfermedad de las arterias coronarias). El nadolol también es eficaz en la prevención de hemorragias de varices esofágicas en pacientes con cirrosis. Desde el punto de vista farmacológico parece ser muy útil para esta indicación gracias a que tiene una semivida larga, lo que permite su administración una vez al día. Y dado que el fármaco se excreta sobre todo por el riñón sin sufrir metabolismo hepático, no hay que ajustar la dosis a causa de una insuficiencia hepática. El **penbutolol** es otro fármaco de esta clase. Para tratar el glaucoma se utiliza el timolol en forma de colirio; incluso cuando se administra en el ojo, la absorción sistémica del fármaco puede ser lo bastante alta como para causar efectos adversos en pacientes sensibles. El **levobunolol** y el **carteolol** son otros antagonistas adrenérgicos β no selectivos, indicados para tratar el glaucoma en forma de colirio.

El **labetalol** y el **carvedilol** bloquean los receptores α_1, β_1 y β_2. El labetalol tiene dos centros quirales; el fármaco que se emplea en el ámbito clínico es una combinación de cuatro estereoisómeros que tienen propiedades farmacológicas diferentes. Como el efecto y el metabolismo de estos isómeros puede variar entre distintos pacientes, la proporción relativa de bloqueo de receptores α_1 frente al de receptores β es variable. El bloqueo de los receptores α_1 tiende a reducir la resistencia periférica; el antagonismo también contribuye, como ya se ha indicado, al descenso de la presión sanguínea. Existe una presentación intravenosa de labetalol para reducir la presión sanguínea en pacientes en situación de emergencia por hipertensión. Un efecto adverso impredecible e idiosincrásico del labetalol es una hepatitis inducida por el fármaco. Mientras que el carvedilol también es eficaz en el tratamiento de pacientes ambulatorios con hipertensión, gran parte del interés en este fármaco reside en su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con reducción de la función sistólica.

El **pindolol** es un agonista parcial de los receptores β_1 y β_2. Este fármaco impide la acción de la noradrenalina endógena sobre los receptores β_1 y es útil para tratar la hipertensión. Como agonista parcial, el pindolol también estimula parcialmente los receptores β_1, con lo que aminora la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en reposo en menor medida que los antagonistas puros de los receptores β. El **acebutolol** actúa como agonista parcial en los adrenorreceptores β_1, pero no tiene efecto en los receptores β_2. Este fármaco también sirve para tratar la hipertensión. Se ha planteado la posibilidad de que los agonistas parciales tengan menos probabilidades de causar efectos adversos en pacientes con bradicardia, si bien las ventajas clínicas de los fármacos de esta categoría siguen sin estar claras.

El **esmolol,** el **metoprolol,** el **atenolol** y el **betaxolol** son antagonistas selectivos adrenérgicos β_1. La semivida de eliminación es la característica principal por la que estos fármacos se diferencian entre sí: el esmolol tiene una semivida extremadamente corta (3 min a 4 min), mientras que el metoprolol y el atenolol tienen semividas intermedias (4 h a 9 h). Al tener una semivida tan breve, el esmolol puede resultar más seguro en pacientes inestables que precisen bloqueo β. El esmolol es rápidamente metabolizado por esterasas. En varios ensayos clínicos se ha observado que algunos antagonistas adrenérgicos β, incluido el metoprolol, prolongan la esperanza de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca entre leve y moderada, y en pacientes que han sobrevivido a su primer infarto de miocardio (v. cap. 25). El **nebivolol** es un nuevo antagonista adrenérgico selectivo β_1 que tiene la propiedad complementaria de favorecer la vasodilatación gracias a la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales.

Muchos de los principales efectos adversos de los antagonistas adrenérgicos β son una extensión predecible de sus efectos farmacológicos. Entre estos efectos se encuentran el empeora-

TABLA 10-2. Selectividad de algunos antagonistas de adrenorreceptores β

FÁRMACO	NOTAS
Antagonistas adrenérgicos β no selectivos	
Propranolol	Semivida corta
Nadolol	Semivida larga
Timolol	Lipófilo, gran penetración en el SNC
Antagonistas adrenérgicos β y α_1 no selectivos	
Labetalol	También actúa como agonista parcial en los receptores β_2
Carvedilol	Semivida intermedia
Agonistas parciales adrenérgicos β	
Pindolol	No selectivo β
Acebutolol	Selectivo β_1
Antagonistas adrenérgicos selectivos β_1	
Esmolol	Semivida corta (3 min a 4 min)
Metoprolol	Semivida intermedia
Atenolol	Semivida intermedia
Celiprolol	También actúa como agonista en los receptores β_2

SNC, sistema nervioso central.

miento de la broncoconstricción en pacientes con asma, la disminución del gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o la posible falta de recuperación de una hipoglucemia en pacientes diabéticos que estén recibiendo insulina. Mientras que los antagonistas adrenérgicos selectivos β_1 posiblemente tengan menos tendencia a bloquear los receptores β_2 en el músculo liso bronquial, la selectividad de estos fármacos es modesta y podría no ser una garantía clínica fiable frente a efectos adversos. Con la administración crónica de antagonistas de los receptores β podrían producirse adaptaciones farmacológicas que hagan que las células se vuelvan hipersensibles a las catecolaminas en caso de interrupción súbita de la administración del fármaco.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La farmacología del sistema adrenérgico abarca fármacos que actúan básicamente en cada paso de la neurotransmisión adrenérgica, desde la síntesis de catecolaminas hasta la estimulación de los receptores α y β. Hay otros fármacos, como los inhibidores de los canales L de calcio, que interfieren en las respuestas efectoras activadas por estos receptores. Se están desarrollando nuevos fármacos que inhiben selectivamente las vías efectoras descendentes activadas por los receptores adrenérgicos. Los fármacos que hemos visto en este capítulo constituyen elementos centrales del tratamiento de la hipertensión, la angina, la insuficiencia cardíaca, el shock, el asma, el feocromocitoma y otras afecciones. Las acciones farmacológicas beneficiosas de estos fármacos, así como también muchos de sus efectos adversos importantes, se pueden prever a partir de lo que sabemos de sus mecanismos moleculares y celulares de acción y del modo en que estas acciones afectan a los procesos de neurotransmisión adrenérgica. Si bien se han identificado nueve subtipos de receptores adrenérgicos (tres en cada una de las grandes clases), es posible que no se hayan aprovechado plenamente las consecuencias farmacológicas de estos hallazgos en lo que se refiere al desarrollo de nuevos fármacos selectivos de subtipos. Por tanto, aún no se ha determinado del todo la relevancia clínica de estos subtipos; el desarrollo de agonistas y antagonistas más selectivos puede permitirnos disponer de tratamientos más efectivos (y menos tóxicos).

Agradecimientos

Agradecemos a Timothy J. Turner sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Beta-arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2007;69:483–510. *(Análisis de los mecanismos novedosos de señalización a través de receptores con siete dominios transmembrana.)*

Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G protein-coupled receptors. *Nature* 2009;459:356–363. *(Información detallada sobre la estructura de los receptores adrenérgicos.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del sistema adrenérgico

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS *Mecanismo: inhiben la tirosina hidroxilasa, enzima limitante de la vía de biosíntesis de catecolaminas*				
Metirosina	Hipertensión asociada al feocromocitoma	Hipotensión ortostática, sedación	Hipersensibilidad a la metirosina	Se usa en raras ocasiones
INHIBIDORES DEL ALMACENAMIENTO DE LAS CATECOLAMINAS *Mecanismo: inhiben el almacenamiento de catecolaminas en vesículas, con lo que aumenta a corto plazo la liberación de catecolaminas del terminal sináptico, pero a largo plazo se vacía la reserva disponible de catecolaminas*				
Reserpina	Hipertensión	*Arritmias cardíacas, hemorragia gastrointestinal, trombocitopenia, trastorno del sueño por ansiedad, impotencia, depresión psicótica* Mareos, congestión nasal	Enfermedad gastrointestinal activa Depresión, tratamiento con electroshock Insuficiencia renal	Inhibe de forma irreversible el trasportador vesicular de monoaminas, con lo que las vesículas pierden la capacidad de concentrar y almacenar noradrenalina y dopamina Uso con fines experimentales para determinar si para que un fármaco tenga efecto tiene que concentrarse en los terminales presinápticos Usada raramente en terapéutica por su acción irreversible y su relación con la depresión psicótica
Guanetidina **Guanadrel**	Hipertensión	*Nefropatía, apnea* Hipotensión ortostática, retención de líquidos, mareos, visión borrosa, impotencia	Tratamiento con IMAO Insuficiencia cardíaca Feocromocitoma	La guanetidina se concentra en vesículas de neurotransmisor y desplaza a la noradrenalina, por lo que ésta se agota gradualmente; el guanadrel tiene un mecanismo de acción similar al de la guanetidina La inhibición de los nervios simpáticos cardíacos hace descender el gasto cardíaco; la inhibición de la respuesta simpática provoca hipotensión sintomática tras el ejercicio
Anfetamina **Metilfenidato**	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) Narcolepsia (sólo la anfetamina)	*Hipertensión, taquiarritmia, síndrome de Gilles de la Tourette, convulsiones, trastorno psicótico con un uso prolongado* Inquietud, disforia, fatiga de rebote, posible adicción, pérdida de apetito, irritabilidad, disfunción eréctil	Enfermedad cardiovascular avanzada Glaucoma Hipertiroidismo Tratamiento con IMAO Hipertensión grave	La anfetamina y el metilfenidato desplazan las catecolaminas endógenas de las vesículas de almacenamiento, inhiben débilmente la MAO y bloquean la captación de catecolaminas mediada por el TNA y el TAD; pueden aparecer dependencia y tolerancia
Pseudoefedrina	Rinitis alérgica Congestión nasal	*Fibrilación auricular, extrasístole ventricular, isquemia miocárdica* Hipertensión, taquiarritmia, congestión de rebote, insomnio	Enfermedad cardiovascular avanzada Tratamiento con IMAO Hipertensión grave	Empleada como descongestionante sin receta; suele ir en anticatarrales y supresores del apetito En Estados Unidos está limitado el uso de efedrina y fenilpropanolamina
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE CATECOLAMINAS *Mecanismo: inhiben la recaptación de las catecolaminas mediada por el transportador de noradrenalina (TNA), lo cual potencia la acción de éstas*				
Cocaína **Imipramina** **Amitriptilina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 11 V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			

Golan3e_CH10_cast.indd 144 18/03/12 19:53

Golan3e_CH10_cast.indd 145

INHIBIDORES DE LAS MONOAMINOOXIDASAS (IMAO) *Mecanismo: inhiben las MAO y aumentan la cantidad de catecolaminas al bloquear la degradación de éstas*				
Fenelzina **Iproniazida** **Tranilcipromina** **Clorgilina** **Brofaromina** **Befloxatona** **Moclobemida** **Selegilina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			
AGONISTAS ADRENÉRGICOS α_1 *Mecanismo: activan selectivamente los receptores adrenérgicos α_1 para aumentar la resistencia vascular periférica*				
Metoxamina	Hipotensión, shock	*Bradicardia (reflejo vagal), extrasístole ventricular* Hipertensión, vasoconstricción, náuseas, cefalea, ansiedad	Hipertensión grave	Uso clínico muy limitado en el tratamiento del shock
Fenilefrina **Oximetazolina** **Tetrizolina**	Hiperemia oftálmica Congestión nasal Hipotensión (fenilefrina solamente)	*Arritmia cardíaca, hipertensión* Cefalea, insomnio, nerviosismo, congestión nasal de rebote	Glaucoma de ángulo cerrado Taquicardia o hipertensión graves (contraindicación de la forma i.v. de la fenilefrina)	Se usa en algunos medicamentos sin receta (y otros en Estados Unidos) para aliviar la congestión nasal y la hiperemia oftálmica; son habituales fenómenos de rebote con el uso de estos fármacos La fenilefrina también se usa por vía intravenosa para tratar el shock
AGONISTAS ADRENÉRGICOS α_2 *Mecanismo: activación selectiva de los autorreceptores adrenérgicos α_2 centrales, con la consiguiente inhibición del tono simpático procedente del sistema nervioso central*				
Clonidina **Dexmedetomidina** **Guanabenzo** **Guanfacina** **Metildopa**	Hipertensión Abstinencia de derivados del opio (sólo la clonidina) Dolor asociado al cáncer (sólo la clonidina) Sedación en pacientes quirúrgicos y de UCI (sólo la dexmedetomidina)	*Bradicardia, insuficiencia cardíaca, hepatotoxicidad (metildopa), anemia hemolítica autoinmunitaria (metildopa)* Hipotensión, estreñimiento, xerostomía, sedación, mareo	Tratamiento con IMAO y hepatopatía activa (contraindicaciones para el uso de metildopa)	La clonidina se emplea en el tratamiento de la hipertensión y los síntomas de la abstinencia de los derivados del opio La metildopa es el fármaco que más se usa para tratar la hipertensión durante el embarazo
AGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: activan los receptores adrenérgicos β*				
Isoprenalina **Dobutamina** **Orciprenalina** **Terbutalina** **Salbutamol** **Salmeterol**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 24 V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 47			
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α *Mecanismo: impiden la unión de las catecolaminas endógenas a los adrenorreceptores α_1 y α_2, lo cual provoca vasodilatación, reducción de la presión sanguínea y reducción de la resistencia periférica*				
Fenoxibenzamina **Fentolamina**	Hipertensión y sudoración en pacientes con feocromocitoma	*Convulsiones* Hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, xerostomía, sedación, miosis, ausencia de eyaculación	Hipotensión grave Coronariopatía (fentolamina)	La fenoxibenzamina bloquea tanto los receptores α_1 como los α_2 de forma irreversible La fentolamina es un antagonista de los adrenorreceptores α no selectivo y reversible Se emplea en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma

Continúa

18/03/12 19:53

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del sistema adrenérgico *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Prazosina **Terazosina** **Doxazosina**	Hipertensión Hiperplasia prostática benigna	*Pancreatitis, hepatotoxicidad, lupus eritematoso generalizado* Hipotensión ortostática marcada con la primera dosis, palpitaciones, dispepsia, mareos, sedación, micciones más frecuentes, congestión nasal	Hipersensibilidad a la prazosina, la terazosina o la doxazosina	La prazosina, la terazosina y la doxazosina son antagonistas de los receptores α_1 no selectivos de subtipo en arteriolas y venas No es normal que se dé una taquicardia refleja Como puede aparecer una hipotensión ortostática grave, generalmente la primera dosis es pequeña y se administra antes de acostarse (para que esté garantizado que el paciente permanezca en decúbito supino) La terazosina y la doxazosina tienen una semivida más prolongada que la prazosina Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de hipotensión ortostática
Tamsulosina	Hiperplasia prostática benigna	Los mismos que la prazosina, salvo que la hipotensión ortostática es menor	Hipersensibilidad a la tamsulosina	La tamsulosina es un antagonista selectivo de receptores α_{1A} con más especificidad hacia el músculo liso del tracto genitourinario; de ahí que la tamsulosina presente una incidencia menor de hipotensión ortostática
Yohimbina	Impotencia orgánica y psicógena	Broncoespasmo, nerviosismo, temblores, ansiedad, agitación, aumento de la presión sanguínea, antidiuresis	Inflamación crónica de los órganos sexuales o la próstata Uso concomitante de psicoactivos Úlcera gástrica y duodenal Pacientes psiquiátricos Nefropatía y hepatopatía	La yohimbina es un antagonista selectivo de los α_2 que aumenta la liberación de noradrenalina, lo cual estimula los receptores β_1 cardíacos y los receptores α_1 vasculares periféricos También aumenta la liberación de insulina al bloquear los receptores α_{2-} de los islotes pancreáticos
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: bloquean los receptores adrenérgicos β; esta clase de fármacos puede dividirse en antagonistas no selectivos β, antagonistas no selectivos β y antagonistas α_1, agonistas parciales y antagonistas selectivos β_1*				
Propranolol **Nadolol** **Timolol** **Penbutolol** **Levobunolol** **Carteolol**	Hipertensión Angina Insuficiencia cardíaca Feocromocitoma Glaucoma (timolol, levobunolol y carteolol en presentaciones oculares)	*Broncoespasmo, bloqueo auriculoventricular, bradiarritmia* Sedación, pérdida de libido, enmascaramiento de los síntomas de la hipoglucemia, depresión, disnea, sibilancias	Asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica Shock cardiógeno Insuficiencia cardíaca descompensada Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado Bradicardia sinusal grave	El propranolol, el nadolol y el timolol bloquean los receptores β_1 y β_2 en la misma medida El propranolol es muy lipófilo; su concentración en el SNC es lo bastante alta como para inducir una sedación y disminuir la libido Para tratar el glaucoma se emplea una presentación ocular de timolol
Labetalol **Carvedilol**	Hipertensión Angina	Los mismos que el propranolol Además, el labetalol puede causar hepatotoxicidad	Los mismos que el propranolol	El labetalol y el carvedilol bloquean los receptores α_1, β_1 y β_2 El labetalol puede causar lesión hepática; hay que realizar controles de pruebas funcionales hepáticas
Pindolol **Acebutolol**	Hipertensión Angina	Los mismos que el propranolol	Los mismos que el propranolol	El pindolol es un agonista parcial de los receptores β_1 y β_2; uso preferente en pacientes hipertensos con bradicardia o menores reservas cardíacas El acebutolol es un antagonista parcial de los adrenorreceptores β_1 pero no tiene efecto en los receptores β_2
Esmolol **Metoprolol** **Atenolol** **Betaxolol** **Nebivolol**	Hipertensión Angina Insuficiencia cardíaca Crisis hipertiroidea	Los mismos que el propranolol, salvo que los broncoespasmos son menores	Los mismos que el propranolol	El esmolol, el metoprolol y el atenolol son antagonistas adrenérgicos selectivos de β_1 El esmolol tiene una semivida muy corta (3 min a 4 min), y por ello se usa para el bloqueo adrenérgico β de emergencia, por ejemplo, en las crisis hipertiroideas El nebivolol tiene la propiedad adicional de favorecer la vasodilatación gracias a la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales

Golan3e_CH10_cast.indd 146 18/03/12 19:53

11

Farmacología de los anestésicos locales

Joshua M. Schulman y Gary R. Strichartz

INTRODUCCIÓN Y CASO 147-148
FISIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN 147
Transmisión de la sensación de dolor 149
Primer dolor y segundo dolor 149
Percepción del dolor 149
Analgesia y anestesia 150
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 151
Características químicas de los anestésicos locales 151
Grupo aromático 151
Grupo amino 151
Mecanismo de acción de los anestésicos locales 152
Consideraciones anatómicas 152
Canal de sodio dependiente de voltaje 153
Otros receptores de los anestésicos locales 155
Farmacocinética de los anestésicos locales 155
Absorción sistémica 155
Distribución 156
Metabolismo y excreción 156
Administración de anestésicos locales 156
Anestesia tópica 156
Anestesia por infiltración 156
Bloqueo nervioso periférico 156
Bloqueo nervioso central 157
Anestesia regional intravenosa 157
Efectos adversos importantes 157
Fármacos 158
Anestésicos locales de tipo éster 158
Anestésicos locales de tipo amida 158
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 159
Lecturas recomendadas 160

INTRODUCCIÓN

La palabra *anestesia* viene directamente del griego: «an» significa *sin*, mientras que «aisthesis» significa *percepción o sensación*. Los **anestésicos locales (AL)** son un conjunto de sustancias químicas de aplicación local, con estructuras moleculares semejantes, que pueden inhibir la percepción de sensaciones (y lo que es más importante, la percepción del dolor) e impedir los movimientos. Se utilizan en diversas situaciones: desde aplicación tópica para quemaduras y pequeños cortes hasta inyecciones durante tratamientos dentales, pasando por anestesia epidural e intradural («raquídea») durante intervenciones obstétricas y de cirugía mayor.

La **cocaína,** que fue el primer AL, procede de las hojas del arbusto de la coca *(Erythroxylon coca)*. La primera persona en aislarla fue Albert Niemann, en 1860, quien observó sus propiedades de adormecimiento. En 1886, Carl Koller introdujo la cocaína en la práctica clínica como anestésico oftálmico tópico. No obstante, en vista de sus propiedades adictivas y sus efectos adversos se empezaron a buscar sustitutos: el primero fue la **procaína,** que se sintetizó en 1905, y aún se utiliza en la actualidad, si bien con menos frecuencia que otros AL de desarrollo más reciente.

Los AL ejercen su efecto bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje, con lo que inhiben la propagación de los potenciales de acción a lo largo de las neuronas (v. cap. 7). Al inhibir la propagación de los potenciales de acción, los AL impiden que se transmita la información con destino al sistema nervioso central (SNC) y la procedente de éste. Las acciones de los AL no son selectivas para las fibras del dolor, ya que también pueden bloquear otras fibras sensitivas, las fibras motoras y autónomas y los potenciales de acción del músculo esquelético y cardíaco. Este bloqueo no selectivo puede servir para otras funciones útiles (v. cap. 23) o bien puede ser causa de toxicidad.

FISIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN

La **nocicepción** es la activación de fibras nerviosas sensitivas primarias (nociceptores) por parte de estímulos nocivos, es decir, estímulos que pueden dañar los tejidos. Estos estímulos pueden ser, entre otros, temperaturas elevadas, perturbaciones mecánicas intensas y productos químicos agresivos. Los nociceptores tienen terminales nerviosos libres en la piel, los somas profundos y las vísceras. Los somas de los nociceptores se hallan en los ganglios de las raíces dorsales, cerca de la médula espinal, o en el ganglio trigémino de inervación del rostro (fig. 11-1). Los nociceptores transmiten los impulsos de la periferia al asta dorsal de la médula espinal, donde posteriormente se procesa la información en los circuitos sinápticos y se transmite a diversas partes del cerebro. Por tanto, los nociceptores son los primeros eslabones de una cadena de neuronas encargada de la percepción del dolor. Como los nociceptores (entre otras fibras sensi-

Golan3e_CH11_cast.indd 147 18/03/12 19:53

CASO

E. M. es un estudiante de posgrado de química orgánica de 24 años. Una tarde que está trabajando en el laboratorio derrama un vaso de precipitados que contiene ácido fluorhídrico en la campana de humos. A pesar de que aparta la mano de forma refleja, le cae algo de líquido en las yemas de los dedos de la mano izquierda. Unos minutos después, E. M. siente un dolor punzante, que aumenta de intensidad y va seguido de otro dolor urente y pulsante. Sabiendo lo corrosivo que es el ácido, E. M. empieza a lavarse la mano con agua y una solución de sulfato de magnesio (el magnesio quela los iones de flúor tóxicos). También llama al teléfono de emergencias, y una ambulancia lo lleva al servicio de urgencias.

La médica residente observa que el ácido ha penetrado en los lechos ungueales de los dedos afectados y que E. M. está padeciendo un dolor intenso. Le ensalza su pertinente y pronta actuación y decide tratarle con gluconato de calcio (otro quelante del flúor) para neutralizar el ácido fluorhídrico restante, en combinación con un *bloqueo nervioso digital* para reducir el dolor. Le inyectan lidocaína sin epinefrina en los dedos, y después gluconato de calcio. E. M. nota primero cómo remite la sensación de pinchazo, si bien el dolor tarda un poco más en remitir. En el momento en que le vendan las heridas, ya no puede sentir nada en los dedos. En las 2 semanas siguientes, las heridas de E. M. curan espontáneamente, y el dolor, que ahora se mantiene a raya con ibuprofeno, se va calmando. Ya puede volver a sumergirse en el trabajo de laboratorio, pero esta vivencia de una lesión grave le afecta de un modo imprevisto: empieza a plantearse solicitar el ingreso en la facultad de medicina.

Preguntas

1. ¿Por qué sintió E. M. un dolor punzante antes que un dolor sordo, y por qué remitió el dolor punzante más rápido que el dolor sordo cuando se le administró lidocaína?
2. ¿Por qué a veces se administra epinefrina junto con la lidocaína, y por qué no se coadministraron las dos en este caso?
3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la lidocaína? ¿A qué clase mayor de fármacos pertenece?

tivas) transmiten información hacia el cerebro, se les denomina **neuronas aferentes.**

La lesión tisular es el principal estímulo de activación de los nociceptores. Los nociceptores no transmiten información sobre una brisa que roza la piel o un toque fuerte, por citar algunos ejemplos (los nervios encargados de esto se denominan **táctiles** o **mecanorreceptores de umbral bajo**); más bien se activan cuando una persona toca un horno caliente, se pilla los

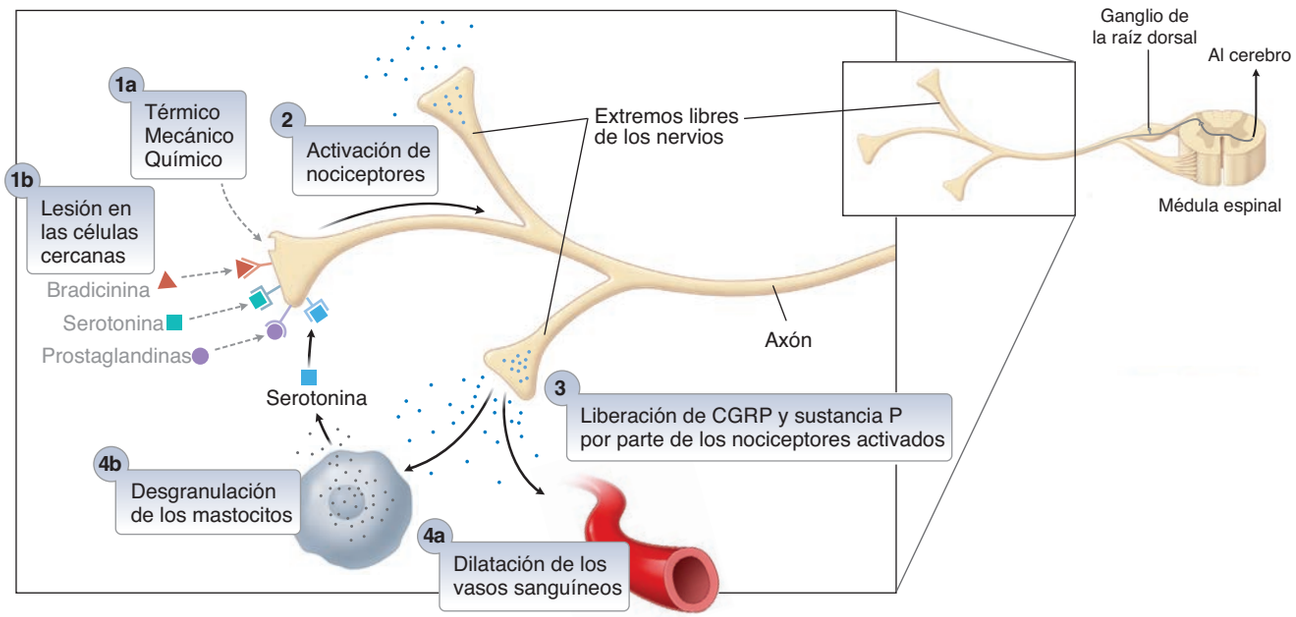


FIGURA 11-1. Activación de nociceptores. Los nociceptores transmiten información sobre el dolor mediante varios mecanismos. Algunos receptores transforman los estímulos nocivos (térmicos, mecánicos o químicos) en potenciales eléctricos. Otros receptores se estimulan con las sustancias que se liberan cuando las células cercanas sufren daño (bradicinina, serotonina, prostaglandinas). La liberación de K^+ de las células cercanas dañadas despolariza directamente las membranas de los nociceptores. Todos estos estímulos provocan la «sensibilización» de los nociceptores, lo cual desciende el umbral de activación. (1a) Un estímulo nocivo hace que se activen los nociceptores y se generen potenciales de acción (2). (1b) La lesión que sufren a la vez las células cercanas hace que los nociceptores se sensibilicen. (3) Los nociceptores activados liberan ciertas sustancias, entre ellas sustancia P y el péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*), que hacen que los nociceptores se sensibilicen aún más y den comienzo a las respuestas inflamatorias para que tenga lugar la reparación. Por ejemplo: la dilatación de los vasos sanguíneos favorece el reclutamiento de glóbulos blancos en la zona (4a), y la desgranulación de los mastocitos libera histamina y serotonina, lo cual aumenta la sensibilización (4b).

dedos con una puerta o si le cae ácido en los dedos, por ejemplo. Los nociceptores tienen receptores en sus membranas celulares para sustancias como la **bradicinina,** que se liberan cuando se lesionan las células cercanas. Estos receptores de transducción convierten los estímulos nocivos en «corrientes generadoras» que despolarizan las neuronas y pueden generar potenciales de acción (fig. 11-1; v. también cap. 7).

Cuando se producen estímulos sensitivos por encima del umbral del nociceptor (p. ej., por encima de una temperatura determinada), la frecuencia de generación de potenciales de acción aumenta a medida que aumenta la intensidad del estímulo. Si los impulsos en los aferentes nociceptivos son lo bastante frecuentes, se perciben como «dolorosos». En las respuestas de los circuitos locales (o segmentarios), los axones aferentes nociceptivos también conectan indirectamente, mediante las interneuronas de la médula espinal, con las neuronas eferentes (motoras) que discurren luego hacia la periferia y hacen que los músculos se muevan. No obstante, el gesto de retirar bruscamente la mano después de tocar un horno caliente, que es una respuesta más compleja que la respuesta del circuito local antes descrita, lo inician de esta manera los nociceptores y se transmite por circuitos espinales.

Transmisión de la sensación de dolor

En su forma más sencilla, las neuronas están compuestas de dendritas, un soma y un axón. Los axones transmiten información desde el soma a lo largo de la neurona, o desde terminaciones nerviosas libres hasta las dendritas, que forman sinapsis con otras neuronas. Según el diámetro de los axones y su estado de mielinización, los axones se clasifican como **fibras A, fibras B** y **fibras C.** Las fibras A y B están mielinizadas, mientras que las fibras C no lo están (tabla 11-1). La mielina se compone de las membranas celulares de las células auxiliares del sistema nervioso, incluidas las células de Schwann del sistema nervioso periférico (SNP) y los oligodendrocitos del SNC. Estas membranas celulares auxiliares envuelven varias veces los axones neuronales y forman una vaina de aislamiento eléctrico que cubre un 99 % del axón, salvo donde se interrumpe por la presencia de los nódulos de Ranvier, y aumenta enormemente la velocidad de transmisión de los impulsos.

Las fibras más importantes para la percepción del dolor son los axones de los nociceptores aferentes, incluidas las **fibras Aδ** y **C** según la clasificación anatómica. Los nociceptores constan de aferentes *térmicos* que normalmente se activan a temperaturas superiores a 45 °C (calor nocivo, fibras C), o por debajo de 5 °C (frío nocivo, fibras Aδ), nociceptores *mecánicos de umbral alto* que transmiten exclusivamente información sobre fuerzas lesivas en la piel (fibras Aδ y algunas Aβ) y nociceptores *polimodales* que se activan con estímulos térmicos, químicos y mecánicos (fibras C).

Primer dolor y segundo dolor

Las fibras Aδ mielinizadas transmiten los impulsos mucho más rápido que las fibras C sin mielinizar (fig. 11-2). Una fibra Aδ transmite impulsos a lo largo de su axón a una velocidad de 5-25 m/s, mientras que las fibras C transmiten impulsos a aproximadamente 1 m/s. La transmisión de impulsos es más lenta en las fibras C, sobre todo porque no están mielinizadas.

Las fibras Aδ transmiten lo que se denomina **primer dolor.** El primer dolor se transmite rápidamente, es de carácter agudo («como un pinchazo»), y se percibe como muy localizado en el cuerpo. La densidad de fibras Aδ es alta en las yemas de los dedos, el rostro y los labios, mientras que en la espalda es relativamente baja. Las fibras Aδ se excitan con estímulos más débiles que las fibras C.

Los nociceptores de las fibras C suelen ser polimodales, lo cual implica que una sola fibra pueda activarse con estímulos nocivos térmicos, químicos y mecánicos. Los impulsos de estas fibras transmiten lo que se denomina **segundo dolor.** Éste aparece más lentamente pero dura más; se percibe como un dolor sordo, pulsátil o urente, se localiza sólo de forma difusa, y persiste después de cesar el estímulo. En el caso introductorio, E. M.  experimentó un dolor punzante inicial transmitido por las fibras Aδ, y después un segundo dolor urente y pulsátil que transmitieron las fibras C amielínicas. Es posible que estos impulsos se generaran con la activación directa de los canales iónicos sensibles a ácidos de los nociceptores y mediante las sustancias liberadas de la piel que activaron de forma secundaria los receptores de los terminales de los nociceptores.

Percepción del dolor

Los impulsos que genera en la piel la activación de los nociceptores se transmiten al asta dorsal de la médula espinal. En el asta

TABLA 11-1. Tipos de fibras de nervios periféricos

TIPO DE FIBRA	MIELINIZADA	DIÁMETRO (μm)	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (m/s)	FUNCIÓN	SENSIBILIDAD A LA LIDOCAÍNA
Aα, Aβ	Sí	6-22	10-85	Motora y cinestésica (presión, tacto, posición)	+, ++
Aγ	Sí	3-6	15-35	Tono muscular	++++
Aδ	Sí	1-4	5-25	Primer dolor y temperatura	++++
B	Sí	<3	3-15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	+++
C (simpáticas)	No	0,3-1,3	0,7-1,3	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	++
C (raíz dorsal)	No	0,4-1,2	0,1-2,0	Segundo dolor y temperatura	++

Cada tipo de fibra nerviosa periférica es responsable de la transmisión de una o más modalidades de impulso. Por ejemplo, los nociceptores (fibras del asta dorsal de tipo Aδ y C) son los responsables de transmitir el dolor y las sensaciones térmicas. Estas fibras no se activan por la presión, los contactos ligeros o los cambios posturales. La mielina es un aislante que permite una rápida conducción de los impulsos a lo largo de los axones. Las fibras amielínicas de tipo C tienen una velocidad de conducción más lenta que las fibras mielinizadas. Los distintos tipos de fibras responden a los anestésicos locales con sensibilidades diferentes.

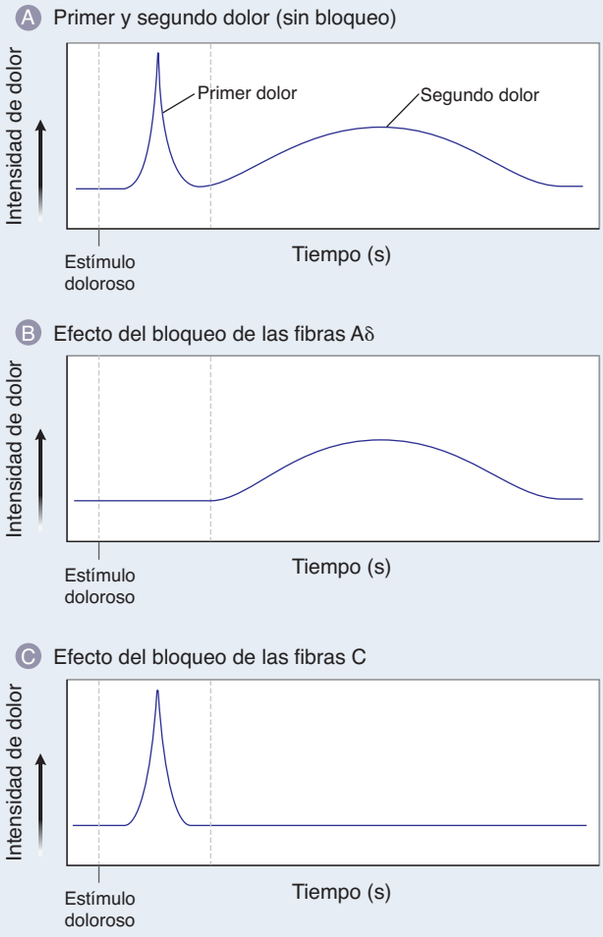


FIGURA 11-2. Primer y segundo dolor. El primer dolor, que se transmite mediante las fibras Aδ, es agudo y muy localizable. El segundo dolor, que se transmite mediante las fibras C, llega más despacio, es más sordo y dura más **(A).** El primer dolor puede evitarse mediante el bloqueo selectivo de las fibras Aδ **(B),** mientras que el segundo dolor puede evitarse mediante el bloqueo selectivo de las fibras C **(C).** Como las fibras Aδ son más sensibles que las fibras C al bloqueo con anestésicos locales, el primer dolor desaparece a concentraciones de anestésico inferiores a las necesarias para suprimir el segundo dolor.

dorsal, los nociceptores forman sinapsis con las interneuronas y las neuronas de segundo orden. Éstas discurren por las áreas laterales de la médula espinal y tienen proyecciones que van sobre todo al tálamo, una estructura compuesta de sustancia gris que queda justo encima del tronco encefálico. El tálamo tiene células con proyecciones hacia la corteza somatosensorial del lóbulo parietal y otras zonas de la corteza (fig. 11-3). La percepción del dolor es un proceso complejo que normalmente se da por la activación de los aferentes no nociceptivos, así como también de los nociceptivos, y que puede alterarse según la situación, el estado mental de la persona y otros factores. El SNC utiliza proyecciones eferentes dentro del cerebro y la médula espinal para modular las señales nociceptivas entrantes y modificar con ello la percepción del dolor (v. cap. 17). Por ejemplo, un atleta centrado en una prueba deportiva importante puede no sentir con intensidad el dolor de una lesión hasta haber terminado la prueba. Su cerebro modula el efecto de la señal de entrada de una forma tal que el mismo estímulo es menos doloroso en unos momentos determinados que en otros.

Analgesia y anestesia

Los términos «analgésico» y «anestésico» tienen significados diferentes. Los **analgésicos** son inhibidores específicos de las vías del *dolor,* mientras que los **anestésicos locales** son inhibidores *no específicos* de las vías sensitivas periféricas (incluidas las del dolor), motoras y autónomas. Los analgésicos actúan sobre receptores concretos de los nociceptores primarios y en el SNC (v. cap. 17). Por ejemplo, los analgésicos opioides activan los receptores opioides, que señalizan a las células para que aumenten la conductancia del potasio en las neuronas postsinápticas y reduzcan la entrada de calcio en las neuronas presinápticas. Mediante estos mecanismos se reducen la excitabilidad postsi-

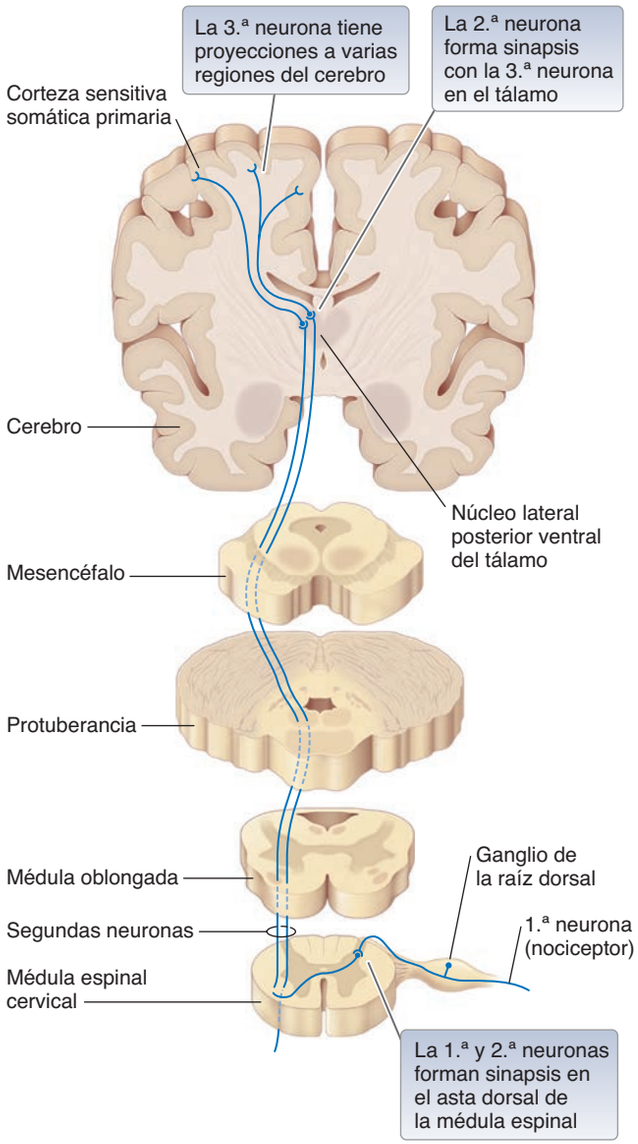


FIGURA 11-3. Vías del dolor. Los nociceptores primarios (1.ª) tienen los somas en el ganglio de la raíz dorsal y forman sinapsis con las neuronas aferentes secundarias (2.ª) del asta dorsal de la médula espinal. Los aferentes primarios emplean glutamato como neurotransmisor. Los aferentes secundarios discurren por las áreas laterales de la médula espinal y terminan por alcanzar el tálamo, donde forman sinapsis con neuronas aferentes terciarias (3.ª). El procesamiento del dolor es complejo, y los aferentes terciarios (3.ª) tienen muchos destinos diferentes, entre ellos la corteza somatosensorial (localización del dolor) y el sistema límbico (aspectos emocionales del dolor).

náptica y la liberación de transmisores presinápticos, y no se transmiten las sensaciones de dolor de forma tan eficaz al cerebro (o dentro de él). Y lo que es más importante: la transmisión de otras sensaciones y de la información motora no se ve afectada.

Los AL actúan mediante un mecanismo diferente. Éstos inhiben la conducción de los potenciales de acción en todas las fibras nerviosas aferentes y eferentes, normalmente en el SNP. Por tanto, el dolor y otras modalidades sensitivas no se transmiten de forma eficaz al cerebro, y los impulsos motores y autónomos no lo hacen a los músculos y los órganos finales de la periferia.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Los AL pueden clasificarse según su estructura como **AL de tipo éster** o **AL de tipo amida.** Como todos los AL tienen propiedades similares, en el apartado siguiente destacaremos los principios generales de la farmacología de los AL. Al final de este capítulo hablaremos de AL concretos.

Características químicas de los anestésicos locales

Todos los AL tienen tres dominios estructurales: un grupo aromático, un grupo amino y un enlace de tipo éster o amida que une ambos grupos (fig. 11-4). Como se explica más adelante, la estructura del grupo aromático influye en la hidrofobia del fármaco, mientras que la naturaleza del grupo amino influye en la carga del fármaco. Ambos elementos definen la velocidad de aparición, la potencia y la duración del efecto, y los efectos adversos de cada AL.

Grupo aromático

Todos los AL contienen un grupo aromático que confiere a la molécula gran parte de su carácter hidrófobo. La adición de sustituyentes de alquilo en el anillo aromático o en el nitrógeno amino aumenta la hidrofobia de estos fármacos.

Las membranas biológicas tienen un interior hidrófobo por su estructura de bicapa lipídica. La hidrofobia de un AL afecta a la facilidad con la que el fármaco pasa por las membranas de las células nerviosas y alcanza la diana, que es el *lado citoplásmico del canal de sodio dependiente de voltaje* (fig. 11-5). Las moléculas con poca hidrofobia se reparten muy poco en la membrana porque su solubilidad en la bicapa lipídica es muy escasa; dichas moléculas se concentran mayoritariamente en el medio acuoso polar. A medida que los compuestos de una serie son más hidrófobos, aumenta su permeabilidad en la membrana y se concentran más en ella. No obstante, a partir de un determinado grado de hidrofobia esta relación se invierte, y si sigue aumentando la hidrofobia, baja la permeabilidad. Este comportamiento, que resulta algo paradójico, se debe a que las moléculas que son muy hidrófobas se reparten tanto en la membrana celular que se quedan ahí. Las mismas fuerzas hidrófobas fuertes que concentran dichas moléculas en la membrana celular hacen que se disocien muy despacio de ese compartimento. *Para que un AL sea eficaz, debe repartirse en la membrana, difundirse a su través y por último disociarse de ella y pasar al citoplasma; los compuestos con más probabilidad de actuar de esta manera presentan una hidrofobia moderada.*

El sitio de unión de los AL en el canal de sodio contiene también residuos hidrófobos. Por tanto, los fármacos más hidrófobos se unen de forma más intensa al sitio diana, lo cual aumenta la potencia del fármaco. No obstante, como ya hemos señalado antes, por la necesidad práctica que tiene el fármaco de difundirse a través de varias membranas para poder alcanzar el sitio diana, los AL con hidrofobia moderada son los más eficaces en el ámbito clínico. Además, los fármacos demasiado hidrófobos tienen una solubilidad limitada en el entorno acuoso que hay alrededor de un nervio, e incluso las moléculas que llegan a disolverse permanecen en la primera membrana que se encuentran, con lo que nunca alcanzan el sitio diana (a pesar de su gran afinidad por ese sitio).

Grupo amino

El grupo amino de una molécula de AL puede estar tanto en forma protonada (con carga positiva) como en forma desprotonada (neutra) o básica.

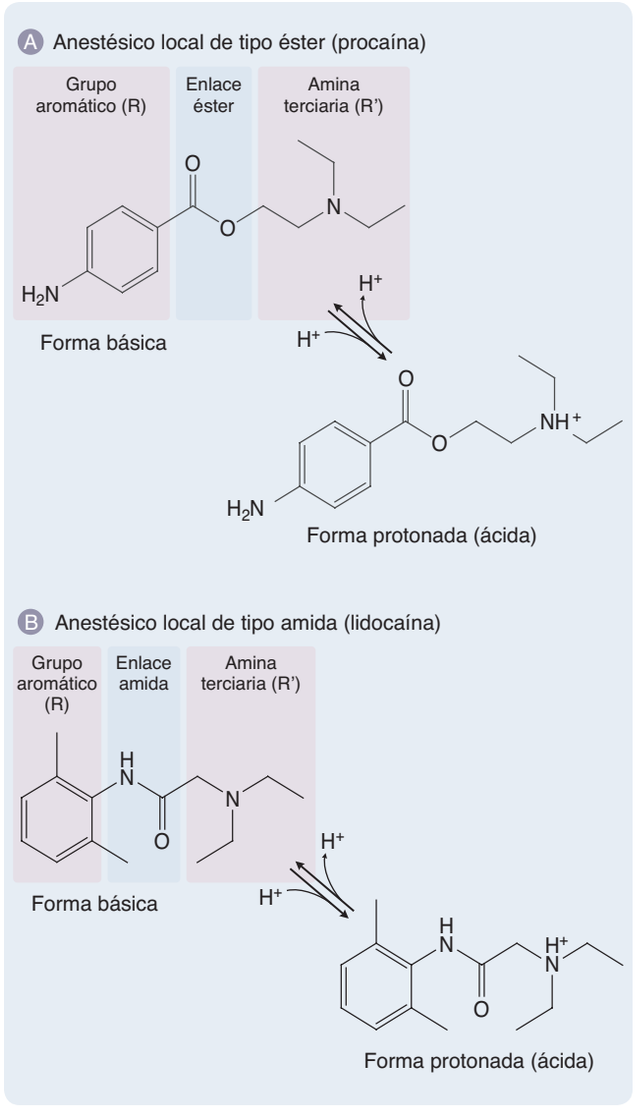


FIGURA 11-4. Anestésicos locales prototípicos. La procaína **(A)** y la lidocaína **(B)** son anestésicos locales (AL) prototípicos de tipo éster y amida, respectivamente. Los AL tienen un grupo aromático en un extremo y una amina en el otro extremo de la molécula; estos dos grupos van unidos por un enlace éster (-RCOOR') o amida (-RHNCOR'). En soluciones con un pH alto, el equilibrio entre las formas básica (neutra) y ácida (cargada) favorece la presencia de la forma básica. A valores bajos de pH, el equilibrio favorece la presencia de la forma ácida. A valores intermedios de pH, las concentraciones de las formas básica y ácida son casi iguales. Por lo general, en presencia de agua y esterasas, los AL de tipo éster se hidrolizan fácilmente originando un ácido carboxílico (RCOOH) y un alcohol (HOR'). En comparación, las amidas son mucho más estables en solución. En consecuencia, el efecto de los AL de tipo amida dura más en general que el de los anestésicos de tipo éster.

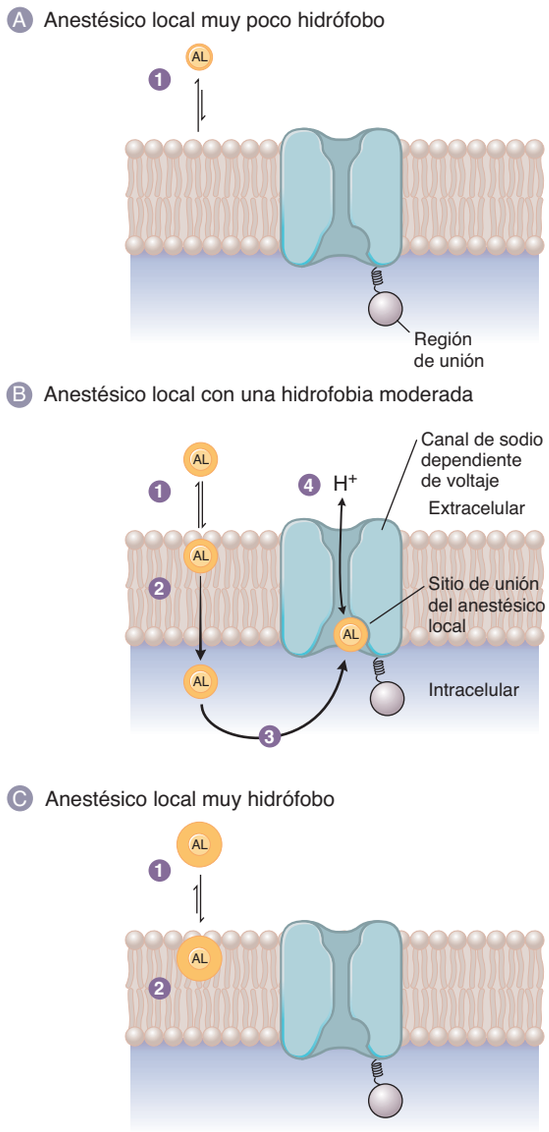


FIGURA 11-5. Hidrofobia, difusión y unión de los anestésicos locales. Los anestésicos locales (AL) se unen al lado citoplásmico (intracelular) del canal de sodio dependiente de voltaje. La hidrofobia de un anestésico local determina la eficacia con la que se difunde por las membranas lipídicas y la fuerza con que se une al canal de sodio, con lo que determina su potencia. **A)** Los AL muy poco hidrófobos no pueden atravesar bien la bicapa lipídica: (1) los AL neutros no pueden adsorberse ni entrar en la membrana de las neuronas, ya que el AL es muy estable en la solución extracelular y tiene una energía de activación muy alta para entrar en la membrana hidrófoba. **B)** Los AL con una hidrofobia moderada son los agentes más eficaces: (1) los AL neutros se adsorben en el lado extracelular de la membrana neuronal; (2) el AL se difunde por la membrana celular al lado citoplásmico; (3) el AL se difunde y se une a su sitio de unión en el canal de sodio dependiente de voltaje, y (4) una vez unido, el AL puede variar entre la forma neutra y protonada fijando y liberando protones. **C)** Los AL muy hidrófobos quedan atrapados en la bicapa lipídica: (1) los AL neutros se adsorben en la membrana neuronal (2) donde se estabilizan hasta tal punto que no pueden disociarse de ella ni atravesarla.

La pK_a es el pH al que las concentraciones de una base y de su ácido conjugado son iguales. Los AL son bases débiles; los valores de su pK_a oscilan entre 8 y 10. Por tanto, al pH fisiológico de 7,4, coexisten en la solución grandes cantidades tanto de la forma protonada como de la forma neutra. A medida que aumenta la pK_a de un fármaco y a un pH fisiológico, hay más moléculas en la solución en la forma protonada (v. cap. 1). Las reacciones de protonación y desprotonación son muy rápidas en solución (10^3 s^{-1}), pero los fármacos en las membranas o unidos a proteínas se protonan y desprotonan más despacio.

Las formas neutras de los AL atraviesan las membranas con mayor facilidad que las formas con carga positiva. No obstante, estas últimas se unen con mucha más afinidad al sitio de unión del fármaco. Este sitio se encuentra en el poro del canal de sodio dependiente de voltaje, y puede accederse a él por la entrada citoplásmica intracelular del canal. De ahí que las bases moderadamente hidrófobas sean tan eficaces como AL. A un pH fisiológico, una parte importante de las moléculas de bases débiles están en la forma neutra, las cuales, por su hidrofobia moderada, pueden atravesar con rapidez las membranas y entrar en las células nerviosas. Una vez que el fármaco está dentro de la célula puede ganar de inmediato un protón, con lo que adquiere carga positiva y se une al canal de sodio.

Sorprendentemente, la vía principal por la que los protones alcanzan los AL es a través del poro del canal de sodio. A medida que el pH extracelular se vuelve más ácido hay una mayor probabilidad de que el fármaco pase a la forma protonada en su sitio de unión del canal. Una vez protonado, el fármaco se disocia mucho más lentamente del canal. El pH del interior de la célula no tiene un efecto importante en el estado de protonación de las moléculas de fármaco que ya están unidas al canal; se cree que esta falta de efecto puede deberse a la orientación del fármaco, que impide de forma eficaz el acceso de iones H^+ desde el interior de la célula. Algunos fármacos no ionizables, como la benzocaína, son neutros siempre, pero aun así son capaces de bloquear los canales de sodio. No obstante, con estos fármacos el bloqueo es débil, se puede revertir rápidamente y no depende del pH extracelular.

Mecanismo de acción de los anestésicos locales

Consideraciones anatómicas

El nervio periférico se compone de un haz de varios tipos de fibras nerviosas (fibras A, B y C), rodeadas de tres membranas protectoras o «vainas»; el epineuro, el perineuro y el endoneuro. Las moléculas de AL deben pasar por estas vainas, que representan las mismas barreras para la permeación que las membranas de las células nerviosas (que hemos visto anteriormente), antes de poder alcanzar las membranas neuronales e impedir la conducción (fig. 11-6). Las vainas se componen de tejido conectivo y membranas celulares. Los AL se inyectan fuera de la vaina más externa, el epineuro, para no causar lesiones mecánicas con la aguja en el nervio; no obstante, la barrera más importante para la penetración del AL en el nervio es el perineuro, un tejido similar a los epitelios que reúne los axones en fascículos separados. Recuérdese que los AL no sólo afectan a los nociceptores, sino también a otras fibras nerviosas eferentes, somáticas y autónomas. Todas estas fibras pueden estar contenidas en un nervio periférico, y la conducción en todas las fibras puede bloquearse mediante AL. Si nos imaginamos el nervio periférico como una carretera con varios carriles, cada tipo de fibra sería un carril de esta carretera. Si se bloquea toda la carretera (el bloqueo de un AL), se estará interrumpiendo el tráfico de todos los carriles en ambos sentidos. Éste es el motivo por el cual, en el caso introductorio, E. M. experimentó no sólo una pérdida de la sensación de dolor, sino también un bloqueo más completo de todas las sensaciones en los dedos de la mano.

En general, las regiones más proximales del cuerpo (los hombros, los muslos) están inervadas por axones que discurren más o menos por la superficie de los nervios periféricos, mientras que las regiones más distales (las manos, los pies) están inervadas por axones que discurren más cerca del núcleo del nervio. Como

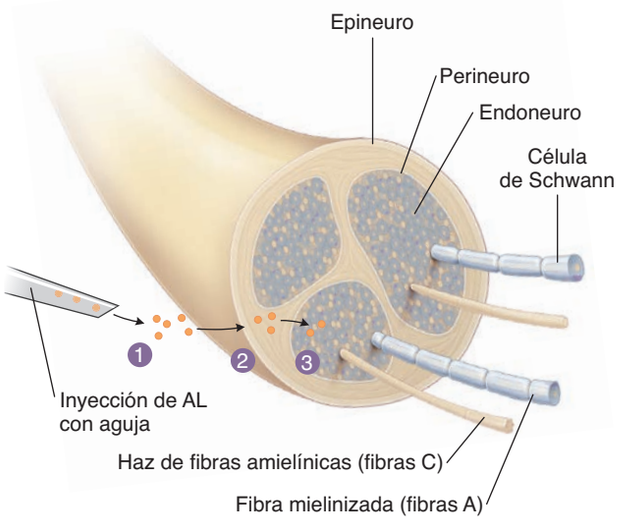


FIGURA 11-6. Características anatómicas de los nervios periféricos. (1) Los anestésicos locales (AL) se inyectan o bien se aplican de alguna otra forma fuera del epineuro del nervio periférico (la capa más externa del tejido conectivo, donde hay vasos sanguíneos, tejido adiposo, fibroblastos y mastocitos). (2) Las moléculas de AL tienen que atravesar el epineuro para alcanzar el perineuro, otra membrana epitelial, que organiza las fibras nerviosas en fascículos. El perineuro es la capa más difícil de atravesar para los AL, porque las uniones intercelulares son muy densas. (3) Los AL atraviesan luego el endoneuro, que envuelve las fibras mielinizadas y las amielínicas, las células de Schwann y los capilares. Sólo los AL que han pasado por estas tres vainas pueden alcanzar las membranas neuronales, que es donde están los canales de sodio dependientes de voltaje. En el ámbito clínico, hay que aplicar una concentración alta de anestésico local, ya que sólo una fracción de las moléculas alcanza la diana.

los AL se aplican a la parte externa de un nervio periférico, fuera del epineuro, por lo general los axones que inervan las áreas más proximales son los que alcanza primero el AL que se va difundiendo radialmente en el nervio. Por consiguiente, *en la progresión anatómica del bloqueo funcional, las áreas proximales se adormecen antes que las distales.* Por ejemplo, si se aplica un bloqueo neural del plexo braquial, el hombro y el brazo se anestesian antes que el antebrazo, la mano y los dedos.

Mientras empieza a hacer efecto la anestesia local, los distintos tipos de fibras del interior de un nervio periférico se adormecen también en momentos diferentes debido a su sensibilidad intrínseca a la anestesia. El orden general en el que se van produciendo los déficits funcionales es el siguiente: primer dolor, segundo dolor, temperatura, tacto, o cinestesia (presión, posición o elasticidad), y finalmente el tono del músculo esquelético y la tensión voluntaria. Este fenómeno se denomina **bloqueo funcional diferencial.** Recuérdese que, en el caso introductorio, el primer dolor de E. M. desapareció antes que el segundo dolor, y que la desaparición de ambas sensaciones precedió a la pérdida de las demás modalidades sensitivas. En el ámbito clínico, si un paciente aún es capaz de sentir el dolor agudo de un pinchazo, es improbable que el grado de anestesia sea suficiente como para impedir la transmisión de un segundo dolor duradero.

Como el funcionamiento motor suele ser la última capacidad en perderse, es posible que algunos AL bloqueen la nocicepción con relativamente poco efecto sobre la transmisión motora. La concentración de AL necesaria para bloquear los impulsos sensitivos sin inducir un gran bloqueo motor difiere entre los distintos agentes. Con la lidocaína, por ejemplo, es difícil bloquear las fibras Aδ sin bloquear también las fibras Aγ (v. tabla 11-1); por el contrario, la bupivacaína epidural puede conseguir un bloqueo sensitivo a concentraciones bajas sin un gran bloqueo motor. Por este motivo es frecuente utilizar bupivacaína epidural diluida durante el parto, ya que alivia el dolor a la vez que permite deambular a la parturienta.

Canal de sodio dependiente de voltaje

Los AL evitan la transmisión de impulsos mediante un bloqueo de los canales de sodio individuales en las membranas neuronales. El canal de sodio puede adoptar tres estados de conformación principales: abierto, inactivado y en reposo. Al pasar del estado de reposo al estado abierto, el canal también pasa por varias conformaciones «cerradas» transitorias. El potencial de las membranas neuronales en reposo va de –60 mV a –70 mV; a ese potencial, los canales están en equilibrio entre el estado de reposo (la mayoría) y el estado inactivado (una minoría). Durante un potencial de acción, los canales en reposo pasan por las conformaciones cerradas y terminan por abrirse brevemente para que los iones de sodio puedan entrar en las células. Esta entrada de sodio hace que se despolarice la membrana. Transcurridos unos milisegundos, el canal abierto pasa de manera espontánea por un cambio conformacional al estado inactivado. Esto detiene la entrada de sodio, con lo que la membrana se repolariza.

El estado inactivado del canal vuelve lentamente al estado de reposo de la membrana repolarizada. El tiempo necesario para esta transición determina en gran medida la duración del período refractario. Durante el período refractario absoluto, hay tan pocos canales de sodio en estado de reposo que, aun cuando se activaran simultáneamente todos los canales en estado de reposo y pasaran al estado abierto, no se alcanzaría el umbral. En consecuencia, no se pueden generar nuevos potenciales de acción durante este período (fig. 11-7 A).

Hipótesis del receptor modulado

Los distintos estados conformacionales del canal de sodio (en reposo, varios cerrados, abierto e inactivado) se unen a los AL con distintas afinidades. Esta noción se denomina **hipótesis del receptor modulado** (fig. 11-7 B y tabla 11-2).

Los AL tienen una afinidad mayor por los estados abierto e inactivado del canal de sodio que por el estado de reposo. Aunque el AL se une a un sitio del poro del canal, en el mecanismo molecular de inhibición no sólo se cierra físicamente el poro, sino que están limitados los pasos conformacionales subyacentes a la activación del canal. Parece ser que en los estados cerrados que se dan durante el proceso de activación secuencial, la unión del fármaco limita los cambios conformacionales del canal de sodio, con lo que un canal unido a un fármaco no puede pasar por la serie completa de movimientos necesarios para abrir el canal.

Para que un canal unido a un fármaco vuelva a abrirse, el AL tiene que disociarse del canal de modo que éste pueda volver a su estado de reposo. Esta disociación del fármaco (cuya rapidez varía entre los distintos AL) es más lenta que la recuperación normal desde la conformación inactivada del canal al estado de reposo en ausencia de AL. Por tanto, al retrasar el retorno del canal inactivado al estado de reposo, los AL prolongan el período refractario de la neurona entre 50 y 100 veces más. A concentraciones altas de AL, hay un número lo bastante alto de canales en reposo unidos a un fármaco (bloqueados) como para impedir por completo la conducción de impulsos. De hecho, esto es casi con toda certeza lo que ocurre durante el bloqueo clínico completo de un nervio periférico.

Inhibición tónica y fásica

La distinta afinidad de los AL por los distintos estados del canal de sodio dependiente de voltaje tiene una consecuencia farmacológi-

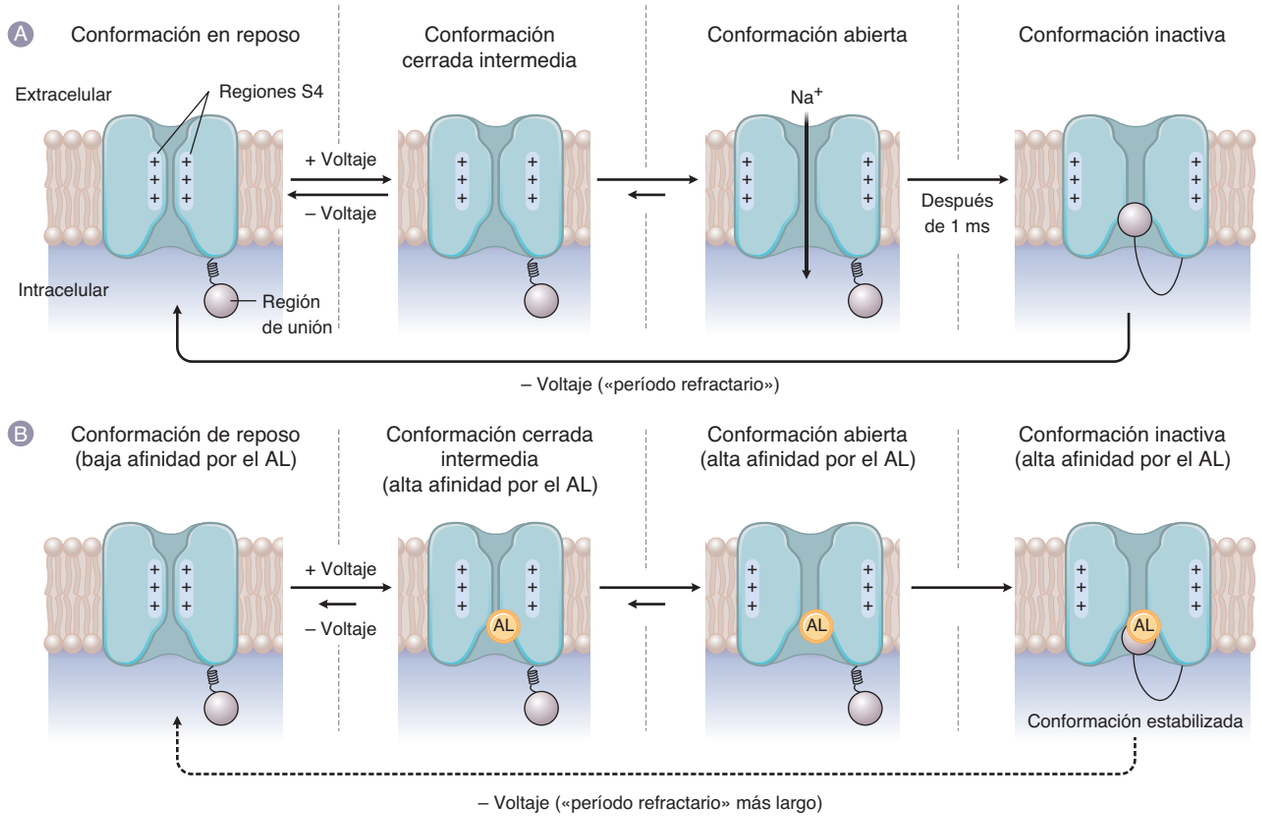


FIGURA 11-7. Unión de los anestésicos locales a las distintas conformaciones (estados) del canal de sodio. A) El canal de sodio se compone de una cadena polipeptídica que tiene cuatro unidades repetidas. Una de estas regiones, la denominada región S4, tiene muchos aminoácidos con carga positiva (lisina y arginina). Estos residuos confieren dependencia de voltaje al canal. En reposo, el poro está cerrado. Cuando la membrana se despolariza, los residuos cargados se mueven en respuesta al cambio en el campo eléctrico. Esto hace que se produzcan varios cambios conformacionales (estados cerrados intermedios) que culminan en la apertura del canal. Después de más o menos 1 ms (el tiempo de apertura del canal), la «región de unión» de 3-4 aminoácidos tapona el canal abierto, creando la conformación inactiva. Esta conformación inactiva vuelve al estado de reposo sólo cuando se repolariza la membrana; este cambio de conformación implica que la región S4 vuelva a su posición original y se expulse la región de unión. El tiempo necesario para que el canal pase del estado inactivo al de reposo se denomina *período refractario;* durante este período, el canal de sodio no puede activarse. **B)** La unión de anestésico local (AL) altera las propiedades de las formas intermedias que adopta el canal de sodio. Los canales de sodio en cualquiera de las conformaciones (en reposo, cerrada, abierta o inactiva) pueden unirse a las moléculas de AL, si bien el estado de reposo tiene una afinidad baja por el AL, mientras que los otros tres estados tienen una afinidad alta. El AL puede disociarse del complejo canal-AL en cualquier estado conformacional, o bien el canal puede pasar por varios cambios conformacionales mientras está unido a la molécula de AL. Al final, el complejo canal-AL tiene que disociarse, y el canal de sodio debe volver al estado de reposo para activarse. La unión al AL prolonga el período refractario, incluidos el tiempo necesario para la disociación de la molécula de AL del canal de sodio y el tiempo necesario para que el canal vuelva al estado de reposo.

ca importante: el grado de inhibición de la corriente de sodio por parte del AL depende de la frecuencia de impulsos en el nervio. Cuando hay un intervalo prolongado entre potenciales de acción, la magnitud de la inhibición de cada impulso es el mismo, y se dice que la inhibición es «tónica». Sin embargo, cuando el intervalo entre potenciales de acción es breve, la disociación del fármaco entre impulsos será incompleta, y el número de canales unidos al fármaco aumentará con cada impulso sucesivo; se dice entonces que la inhibición es fásica, o dependiente del uso (fig. 11-8).

La **inhibición tónica** se da cuando el período entre los potenciales de acción es prolongado en comparación con el tiempo de disociación de los AL del canal de sodio. Supongamos, por ejemplo, que antes de que llegue un potencial de acción se ha establecido un equilibrio en el que el 5 % de los canales de sodio están unidos a moléculas de AL. Cuando llega un potencial de acción, el 95 % restante de los canales pueden abrirse e inactivarse después. Durante el impulso breve, algunos de estos canales se unen a moléculas de AL. No obstante, en el lapso de tiempo relativamente prolongado que transcurre antes de que llegue el siguiente impulso a la región expuesta al AL, el AL unido puede disociarse del canal de sodio, lo cual permite que estos canales vuelvan al estado de reposo. Por tanto, antes de que llegue el siguiente potencial de acción, se habrá restablecido el equilibrio de unión del 5 %. Ésta es la razón por la que el siguiente potencial de acción se bloquea en el mismo grado que el anterior.

La **inhibición fásica** se produce cuando no transcurre suficiente tiempo entre los potenciales de acción como para que se restablezca el equilibrio. Los potenciales de acción que llegan rápido hacen que los canales de sodio en reposo se abran y luego se inactiven, y algunos de estos canales estarán unidos a AL. No obstante, como no pasa suficiente tiempo entre impulsos como para que todos los complejos AL-canal de sodio recién formados se disocien, sólo algunos de los canales pueden volver al estado de reposo. Con cada potencial de acción que llega se bloquean cada vez más canales, hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio estacionario de unión AL-canal de sodio. Éste es el fenómeno de la inhibición fásica o dependiente del uso. A medida que va habiendo más canales unidos a los AL, cada vez hay menos canales que puedan abrirse cuando llega el siguiente potencial de acción. Esto tiene como consecuencia que *la conducción*

TABLA 11-2. Hipótesis del receptor modulado

ESTADO DEL CANAL	AFINIDAD POR EL ANESTÉSICO LOCAL	EFECTO RELATIVO SOBRE EL CANAL
En reposo	Baja	Impide la apertura del canal (sólo a concentraciones altas de anestésico local)
Cerrado (varios)	Alta	Impide la apertura del canal (efecto principal)
Abierto	Alta	Bloquea el poro del canal (efecto menos importante)
Inactivo	Alta	Prolonga el período refractario (efecto principal)

El canal de sodio dependiente de voltaje puede adoptar diferentes conformaciones. Los anestésicos locales presentan afinidades distintas para las diferentes conformaciones del canal; estas diferencias en la afinidad alteran la cinética de activación del canal (v. fig. 11-7).

de potenciales de acción se inhiba cada vez más a frecuencias mayores de impulsos.

La importancia clínica de este fenómeno estriba en que las lesiones o los traumatismos tisulares hacen que los nociceptores de la zona de la lesión se activen de manera espontánea. Por tanto, la aplicación de un AL tenderá a bloquear los nociceptores locales de forma fásica, lo cual inhibirá la transmisión del dolor en un grado mayor que la transmisión de otros impulsos sensitivos o motores locales que sólo se bloquean de forma tónica.

Otros receptores de los anestésicos locales

Además de bloquear los canales de sodio, los AL pueden presentar una amplia gama de efectos bioquímicos y fisiológicos. Los AL pueden interactuar con los canales de potasio, los canales de calcio, los canales dependientes de ligando (como son los de los receptores de acetilcolina nicotínicos), los canales de potencial de receptor transitorio (PRT) y varios receptores acoplados a proteínas G (incluidos receptores colinérgicos muscarínicos, receptores adrenérgicos β y receptores de sustancia P). Los AL también pueden desacoplar algunas proteínas G de sus receptores de superficie celular, e inhibir con ello la transducción de señales. En la mayoría de los casos, estos efectos no son notables porque los AL tienen una afinidad menor por estos otros receptores que por el canal de sodio. Sin embargo, en algunos tipos de AL en ciertas situaciones clínicas, estas dianas alternativas pueden tener consecuencias terapéuticas y tóxicas importantes.

Por ejemplo, en la anestesia raquídea se inyecta una concentración elevada de AL en el líquido cefalorraquídeo, desde el que el AL se difunde en la médula espinal. Los neuropéptidos (como la **sustancia P**) y los neurotransmisores orgánicos pequeños (como el **glutamato**) median la transmisión de impulsos nociceptivos entre las neuronas aferentes primarias y secundarias en el asta dorsal de la médula espinal (como ya se ha visto). Se han encontrado indicios en estudios *in vivo* e *in vitro* de que los receptores de la sustancia P (NK-1) y la bradicinina (B2) y los receptores ionotrópicos del glutamato dependientes de ligando (receptores de AMPA y NMDA; v. cap. 12) se inhiben directamente con AL. Combinados con la acción analgésica que provoca el efecto de bloqueo de los canales de sodio del AL, el resultado global es una enorme elevación del umbral del dolor.

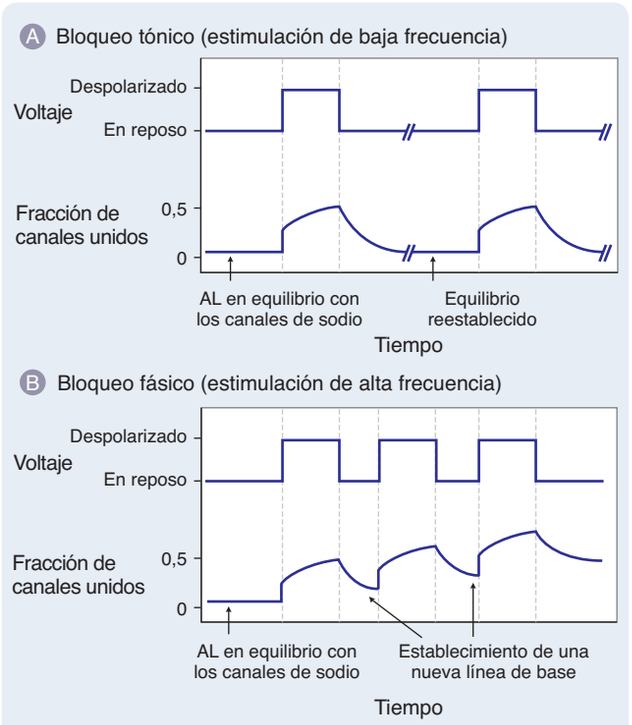


FIGURA 11-8. Inhibición tónica y fásica (dependiente del uso). A) En un bloqueo tónico, las despolarizaciones se dan a baja frecuencia, y hay suficiente tiempo entre las despolarizaciones como para que se restablezca el equilibrio de unión entre las moléculas de anestésico local (AL) y los distintos estados de los canales de sodio. Cuando se produce una despolarización, los canales en reposo (que tienen poca afinidad por los AL) se convierten en canales abiertos y canales inactivados (ambos tienen una afinidad alta por los AL). En consecuencia, aumenta la cantidad de canales unidos al AL. Una vez que termina la despolarización, hay suficiente tiempo antes de la siguiente despolarización como para que se restablezca el equilibrio entre las moléculas de AL y los canales de sodio, y prácticamente todos los canales vuelven al estado de reposo y sin unión. **B)** En un bloqueo fásico, las despolarizaciones ocurren con una frecuencia elevada, y no transcurre el tiempo suficiente entre las despolarizaciones como para que se restablezca el equilibrio. Después de cada despolarización, se establece una nueva línea de base en la que cada vez hay más canales unidos a AL con respecto al momento anterior, con lo que al final se interrumpe la conducción. Como la estimulación de alta frecuencia de los nociceptores se da en zonas con tejidos lesionados, el bloqueo fásico (dependiente del uso) provoca una elevada activación de los nociceptores que, de esta manera, son inhibidos más eficazmente que las fibras nerviosas que sólo se activan de vez en cuando. La dependencia de la frecuencia del bloqueo fásico depende de la velocidad con la que se disocia el AL del sitio de unión en el canal.

Farmacocinética de los anestésicos locales

Absorción sistémica

Después de la administración mediante inyección o aplicación tópica, los AL se difunden a sus sitios de acción. Las moléculas de AL también son captadas por los tejidos locales y retiradas del sitio de administración por la circulación general. La cantidad

de AL que entra en la circulación general y la potencia del AL determinan la toxicidad general del fármaco. Lo ideal es reducir al mínimo la absorción sistémica para evitar que se produzca una toxicidad innecesaria. La vascularidad del sitio de inyección, la concentración de fármaco, la coadministración de un vasoconstrictor y las propiedades de la solución inyectada (como la viscosidad) influyen en la velocidad y el grado de absorción sistémica de los AL. La absorción es mayor donde hay tejidos muy vascularizados o tras varias administraciones. Por ejemplo, al administrar un AL vaporizado por vía intratraqueal, su absorción general es rápida y casi completa gracias a que el AL entra en contacto con el parénquima del pulmón, que está muy vascularizado.

Los vasoconstrictores (como la epinefrina) suelen administrarse junto con anestésicos de corta duración o de duración media. Estos agentes complementarios reducen el flujo sanguíneo que llega a la zona de la inyección, haciendo que el músculo liso de los vasos se contraiga, con lo que ralentizan la retirada del AL. De esta forma, los vasoconstrictores aumentan la concentración de anestésico alrededor del nervio y reducen la concentración máxima que se alcanza en la circulación general. El primero de estos efectos aumenta la duración de los efectos del AL y el otro reduce la toxicidad sistémica. No obstante, la vasoconstricción también puede causar hipoxia y lesión en los tejidos si el suministro de oxígeno a la zona se reduce en exceso. Por este motivo *no se utilizan vasoconstrictores cuando se administran AL en las extremidades, ya que la circulación que llega a estas zonas es menor.* En el caso introductorio, a E. M. se le administró lidocaína sin epinefrina para no causarle una hipoxia tisular en los dedos de las manos.

Distribución

Los AL desviados a la circulación general van, mediante el sistema venoso, al fondo capilar de los pulmones. Los tejidos pulmonares tienen una gran capacidad de unión a los AL, y en ellos se expresan sistemas de biotransformación que pueden metabolizar los AL de tipo amida, con lo que reducen los efectos de los AL en el cerebro y otros órganos.

En la circulación, los AL se unen de forma reversible a dos proteínas plasmáticas importantes: la glucoproteína ácida α_1 (una proteína de fase aguda) y la albúmina. Los AL también pueden unirse a eritrocitos. La unión a proteínas disminuye a medida que lo hace el pH, lo cual indica que la forma neutra se une a las proteínas con mayor afinidad. La unión a los tejidos, que viene dada sobre todo por la captación y el reparto de las moléculas en las membranas, se produce en el sitio de inyección y también en otros puntos. Cuanto más hidrófobo sea un agente, mayor será el grado de unión a un tejido.

El volumen de distribución (V_d) indica el grado de distribución de un fármaco a los tejidos desde la circulación general. A cantidades iguales de fármaco administrado, un AL menos hidrófobo (p. ej., la procaína) alcanza una concentración en plasma mayor (es decir, se almacena menos en los tejidos) y por tanto presenta un V_d menor, mientras que un AL más hidrófobo (p. ej., la bupivacaína) alcanza una concentración en plasma menor (es decir, se almacena más en los tejidos) y por tanto tiene un V_d mayor. Los AL con un V_d mayor se eliminan más despacio. (V. en el cap. 3 una explicación detallada de la relación inversa entre V_d y la semivida de eliminación de un fármaco.)

Metabolismo y excreción

Los AL de tipo éster se metabolizan mediante las esterasas de los tejidos y del plasma (seudocolinesterasas). Este proceso es rápido (del orden de minutos) y los productos obtenidos se excretan por el riñón.

Los AL de tipo amida se metabolizan sobre todo en el hígado mediante enzimas del citocromo P450. Las tres principales vías de metabolismo hepático son: hidroxilación aromática, N-desalquilación e hidrólisis de amidas. Los metabolitos de los AL de tipo amida se devuelven a la circulación y se excretan por el riñón. Si se producen alteraciones en el aporte sanguíneo al hígado o en la velocidad máxima de las enzimas hepáticas, puede cambiar la velocidad a la que se metabolizan estos agentes. El metabolismo es menor en pacientes con cirrosis u otras hepatopatías, y una dosis normal de un AL de tipo amida puede provocar toxicidad en uno de esos pacientes. Parte del metabolismo de los AL de tipo amida puede darse también fuera del hígado: por ejemplo, en el pulmón y el riñón.

Administración de anestésicos locales

El método de administración de los AL puede determinar tanto el efecto terapéutico como el grado de toxicidad sistémica. A continuación veremos una presentación general de los métodos más comunes de administración de AL.

Anestesia tópica

Los anestésicos tópicos alivian el dolor a corto plazo al aplicarlos en las mucosas o la piel. El fármaco tiene que atravesar la barrera epidérmica (de la que la capa córnea, la más externa de la epidermis, representa el mayor obstáculo) para alcanzar los extremos de las fibras Aδ y C de la epidermis. Una vez que han atravesado la epidermis, los AL se absorben rápidamente en la circulación, lo cual aumenta el riesgo de toxicidad sistémica. A veces se utiliza una mezcla de tetracaína, adrenalina (epinefrina) y cocaína (conocida como **TAC**) antes de suturar pequeños cortes. Como la toxicidad de la cocaína y la adicción a esta forma de presentación suelen ser motivo de preocupación, en la actualidad se usan otras opciones, como la **EMLA** (que veremos a continuación). Se puede aplicar una dosis diaria de **lidocaína** con un parche cutáneo para suprimir el dolor localizado en zonas cutáneas y el músculo subyacente.

Anestesia por infiltración

La anestesia por infiltración sirve para insensibilizar una zona de la piel (o la superficie de una mucosa) con una inyección. El AL se inyecta por vía intradérmica o subcutánea, a menudo en varios puntos cercanos a la zona que se quiera anestesiar. Esta técnica induce un adormecimiento mucho más rápido que la anestesia tópica, puesto que el agente no tiene que atravesar la epidermis. No obstante, la inyección puede ser dolorosa por el pinchazo de la solución, que normalmente se mantiene a un pH ácido para que el fármaco permanezca en una forma ionizada y soluble. Si se neutraliza la solución añadiendo bicarbonato de sodio, el dolor de la inyección puede ser menor. Los AL que más se emplean para la anestesia de infiltración son la **lidocaína,** la **procaína** y la **bupivacaína.** Los usos de la inyección de AL para intervenciones dentales se recogen en el cuadro 11-1.

Bloqueo nervioso periférico

El bloqueo nervioso periférico puede subdividirse en bloqueo nervioso mayor y menor. Por ejemplo, el bloqueo nervioso menor de una extremidad distal puede afectar sólo al nervio radial, mientras que el bloqueo nervioso mayor del brazo entero afectaría al plexo braquial. En ambos casos, los AL suelen inyectarse percutáneamente. La cantidad inyectada es muy superior a la necesaria para bloquear los impulsos de un nervio aislado sin vaina *in vitro,* ya que el anestésico debe atravesar varias capas de membranas antes de alcanzar el sitio diana (como hemos

CUADRO 11-1. Anestésicos locales en odontología

La odontología moderna se basa en el efecto de los anestésicos locales (AL): si no se pudiera mantener a raya el dolor, los pacientes no podrían someterse a la mayor parte de las intervenciones dentales sin sufrir. Por ello no resulta sorprendente que los AL sean los fármacos más empleados en odontología.

Al efectuar intervenciones dentales es habitual utilizar tanto un anestésico inyectado como uno tópico; el anestésico inyectado bloquea la sensación de dolor durante la intervención (y a veces también después), mientras que el tópico permite que la aguja penetre sin causar dolor a la hora de administrar el fármaco inyectado.

Los anestésicos tópicos se aplican sobre las mucosas y penetran hasta una profundidad de entre 2 mm y 3 mm. Como los anestésicos tópicos tienen que difundirse por este tramo, se utilizan concentraciones relativamente altas de fármaco, y tienen que tomarse precauciones para que no aparezcan efectos tóxicos locales ni generalizados. La benzocaína y la lidocaína (dos anestésicos tópicos muy usados) son insolubles en el agua y se absorben muy poco en la circulación, con lo que hay menos probabilidades de que produzcan efectos tóxicos generalizados.

Los anestésicos inyectados se administran en forma de infiltraciones locales o de bloqueo nervioso o regional. En las infiltraciones locales, se deposita la solución anestésica en el sitio donde se efectuará la intervención dental. La solución baña las terminaciones libres de los nervios de la zona, de modo que se bloquea la percepción del dolor. En los bloqueos nerviosos y regionales, la solución anestésica se deposita en un punto más proximal del nervio, lejos del punto de incisión. Se emplean estas técnicas cuando tienen que anestesiarse regiones más grandes de la boca.

Actualmente, en odontología se usan numerosos anestésicos inyectados, y la elección del fármaco para cada intervención depende de factores como la velocidad de aparición del efecto, la duración de éste y las propiedades vasodilatadoras del fármaco. La lidocaína es el anestésico inyectado más empleado, y destaca por la rapidez de aparición de su efecto, la larga duración de éste y la ínfima incidencia de reacciones alérgicas. La mepivacaína es menos vasodilatador que la mayoría de los AL, de modo que puede administrarse sin un vasoconstrictor. Esta propiedad hace de la mepivacaína el anestésico perfecto para la odontología pediátrica, ya que «se elimina» de la zona de administración más rápido que otros fármacos administrados con vasoconstrictores. Esto tiene como consecuencia que la mepivacaína induzca una anestesia de los tejidos blandos relativamente breve, con lo que disminuye el riesgo de que el paciente se inflinja a sí mismo alguna lesión por morder o masticar el tejido anestesiado. La bupivacaína es un anestésico más potente y tiene un efecto más prolongado que la lidocaína o la mepivacaína; se emplea para procedimientos dentales largos y para tratar el dolor postoperatorio.

visto antes) y la mayor parte del fármaco se reparte en otros puntos, en la grasa perineural y el músculo, o bien se elimina a través de la circulación local. Por tanto, sólo una pequeña parte del fármaco inyectado llega a alcanzar la membrana del nervio. La elección del anestésico suele depender de la duración deseada de la acción. La epinefrina ayuda a prolongar la duración de los bloqueos de nervios periféricos (pero también puede causar hipoxia de los tejidos, como ya se ha descrito).

Los bloqueos del plexo braquial son especialmente útiles en las extremidades superiores, ya que puede anestesiarse todo el brazo. Otros tipos de bloqueos periféricos útiles son los bloqueos intercostales para la pared abdominal anterior, los bloqueos del plexo cervical para intervenciones quirúrgicas del cuello y los bloqueos ciáticos y femorales para zonas distales de la pierna. En el caso introductorio, a E. M. se le aplicó un bloqueo de los nervios digitales, un tipo de bloqueo periférico.

Bloqueo nervioso central

Este tipo de bloqueo, en el que el fármaco se administra cerca de la médula espinal, abarca tanto la anestesia epidural como la intradural (raquídea). Los primeros efectos de estos procedimientos se deben sobre todo al bloqueo de los impulsos en las raíces espinales, pero en las fases posteriores el anestésico penetra en la médula espinal y puede actuar dentro de ella. La **bupivacaína** es especialmente útil como anestésico epidural durante el parto ya que, a concentraciones bajas, alivia el dolor sin inducir un gran bloqueo motor. Ha habido casos de cardiotoxicidad por bupivacaína, y por ello en la actualidad este fármaco se utiliza menos a concentraciones elevadas (>0,5 % peso/volumen), si bien las soluciones diluidas empleadas en obstetricia raramente son tóxicas. Puede que otros fármacos más recientes con estructuras químicas parecidas, como la **ropivacaína** y la **levobupivacaína,** sean más seguros.

Anestesia regional intravenosa

Este tipo de anestesia local se denomina también bloqueo de Bier. Se aplica un torniquete y una banda de goma elástica distal en una extremidad elevada, con lo que se exanguina parcialmente la extremidad. Se infla el torniquete y se retira la banda de goma. Se inyecta entonces el AL en una vena de la extremidad para inducir una anestesia local. Con el torniquete se evita la aparición de efectos tóxicos generalizados, ya que con él descenderá el flujo sanguíneo que va a la extremidad y que sale de ésta. En ocasiones se usa anestesia regional intravenosa para intervenciones quirúrgicas del brazo y la mano.

Efectos adversos importantes

Los AL pueden provocar muchos efectos adversos, que pueden afectar a los tejidos locales, la vasculatura periférica, el corazón y el SNC, entre otros. También pueden darse reacciones de hipersensibilidad. Cuando se administra un fármaco en una zona limitada, los efectos adversos generalizados suelen ser menores, pero hay que tenerlos en cuenta siempre que se administre un AL.

Los AL pueden causar irritación local. El músculo esquelético parece ser altamente sensible a este tipo de irritación. Tras una inyección intramuscular de AL se elevan las concentraciones de creatina cinasa en plasma, lo cual es un signo de lesión en las células musculares. Este efecto suele ser reversible, y el músculo se regenera por completo a las pocas semanas de la inyección.

Los AL pueden producir efectos graves en el SNC, ya que son moléculas anfipáticas pequeñas que pueden atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica. Al principio, los AL producen signos de excitación del SNC, incluidos temblores, acúfenos (zumbido en los oídos), escalofríos, sacudidas y a veces convulsiones generalizadas. La excitación del SNC va seguida de depresión. Existe la hipótesis de que, inicialmente, los AL

bloquean de forma selectiva las vías de inhibición de la corteza cerebral, lo que provoca la fase de excitación de los efectos adversos en el SNC. A medida que aumenta la concentración de AL en el SNC, todas las vías neuronales (de excitación, así como también de inhibición) se bloquean, con lo que sobreviene una depresión del SNC. Al final puede producirse la muerte por una insuficiencia respiratoria.

Los AL tienen efectos complejos en los vasos periféricos. La lidocaína, por ejemplo, al principio causa una vasoconstricción, pero después provoca vasodilatación. Estas acciones bifásicas pueden atribuirse a efectos independientes en el músculo liso vascular y los nervios simpáticos que inervan las arteriolas de resistencia. El músculo liso bronquial también se afecta de forma bifásica. Inicialmente, los AL causan una broncoconstricción, y después una broncorrelajación. El primer efecto puede reflejar la liberación de iones de calcio de las reservas intracelulares en el citoplasma que induce el AL, mientras que el segundo efecto puede deberse a que el AL inhibe los canales de sodio y calcio de la membrana plasmática (v. a continuación).

Los efectos cardíacos de los AL son complejos por las acciones de éstos en distintas dianas moleculares, incluidos los canales de sodio, potasio y calcio. Uno de los primeros efectos cardíacos es que ralentizan la velocidad de conducción de los potenciales de acción cardíacos por los tejidos conductores y nodales. A concentraciones muy bajas, los AL pueden actuar como antiarrítmicos gracias a su capacidad de impedir que se produzcan taquicardia y fibrilación ventriculares (este es un ejemplo de bloqueo dependiente del uso; v. lo anterior). La lidocaína, por ejemplo, actúa como anestésico y como antiarrítmico de clase I (v. cap. 23). Los AL también causan una disminución de la contractilidad cardíaca dependiente de la dosis (un efecto inótropo negativo). El mecanismo de este efecto no se conoce por completo, pero posiblemente se deba a la liberación lenta del calcio del retículo sarcoplásmico mediada por los AL, con la consiguiente disminución de las reservas de calcio disponibles para impulsar las contracciones posteriores. Los AL también inhiben directamente los canales de calcio de la membrana plasmática. El descenso de las reservas de calcio intracelular y de la entrada de calcio puede disminuir la contractilidad miocárdica.

Recientemente se ha demostrado que las emulsiones lipídicas inyectadas en la circulación pueden revertir rápidamente la toxicidad cardíaca de los AL presentes en la circulación general, como la bupivacaína. Esto se ha visto en modelos animales de toxicidad con AL y en varios casos clínicos de reanimación eficaz tras una parada cardíaca causada por una sobredosis de AL.

La hipersensibilidad a los AL es poco común. Este efecto adverso suele manifestarse en forma de dermatitis alérgica o asma. La hipersensibilidad inducida por AL se da casi de forma exclusiva con los de tipo éster. Por ejemplo, uno de los metabolitos de la procaína, el ácido paraaminobenzoico (PABA), es un alérgeno conocido (y también un agente activo de muchos filtros solares).

Fármacos

Ahora que ya hemos comentado las propiedades generales de los AL, en este apartado presentaremos los distintos anestésicos que se están usando en el ámbito clínico. Haremos especial hincapié en las diferencias que presentan los fármacos en cuanto a potencia y semivida.

Anestésicos locales de tipo éster

Procaína

La **procaína** es un AL con efecto de corta duración. Al ser poco hidrófoba, la procaína desaparece del punto de administración a través de la circulación, y es escasamente retenida en el tejido local que rodea al nervio. En la circulación sanguínea, la procaína se degrada rápidamente por las seudocolinesterasas del plasma, y sus metabolitos se excretan en la orina. La baja hidrofobia de la procaína también hace que se disocie rápidamente del sitio de unión del canal de sodio, lo cual explica la baja potencia de este agente.

La procaína se usa sobre todo en anestesia por infiltración y en intervenciones dentales. Ocasionalmente se usa también en bloqueos diagnósticos de los nervios. Por su baja potencia, la lenta aparición de su efecto y la corta duración de éste, es menos frecuente utilizarla en bloqueos de los nervios periféricos. No obstante, su homólogo de hidrólisis rápida y acción breve, la **2-cloroprocaína**, es un anestésico obstétrico popular, y a veces se administra por vía epidural justo antes del parto para mantener a raya el dolor.

Uno de los metabolitos de la procaína es el PABA, un compuesto que necesitan algunas bacterias para sintetizar purina y ácidos nucleicos. Las sulfamidas antibacterianas son análogos estructurales del PABA que inhiben de forma competitiva la síntesis de un aminoácido esencial en la biosíntesis de folato (v. cap. 32). El exceso de PABA puede disminuir la eficacia de las sulfamidas y agravar con ello las infecciones bacterianas. Como ya hemos mencionado, el PABA es también un alérgeno.

Tetracaína

La **tetracaína** es un AL con efecto de larga duración muy potente. La larga duración de su efecto se debe a su alto grado de hidrofobia (tiene un grupo butilo acoplado a su grupo aromático), que permite que la tetracaína permanezca en el tejido que rodea el nervio durante un período prolongado. La hidrofobia de la tetracaína también favorece la interacción prolongada del sitio de unión del canal de sodio, lo cual explica que su potencia sea mayor que la de la lidocaína y la procaína. Se usa sobre todo en anestesia raquídea y tópica. Su metabolismo efectivo es lento a pesar de que las esterasas pueden hidrolizarlo rápidamente: esto se debe a que sólo se libera de forma gradual de los tejidos al torrente sanguíneo.

Cocaína

La **cocaína,** el AL prototípico y el único natural, tiene una potencia media (la mitad de la de la lidocaína) y su efecto tiene una duración media. La estructura de la cocaína resulta un poco inusual entre los AL; su amina terciaria forma parte de una estructura cíclica compleja a la que se acopla un grupo éster secundario.

Los principales usos terapéuticos de la cocaína son para anestesia oftálmica y como parte del TAC anestésico tópico. Al igual que la prilocaína (que veremos más adelante), la cocaína tiene un efecto vasoconstrictor marcado que viene de la inhibición de la captación de catecolaminas en los terminales sinápticos tanto del SNC como del SNP (v. cap. 10). La inhibición de este sistema de captación es también el mecanismo mediante el cual se producen los efectos cardiotóxicos marcados de la cocaína y el «subidón» que se experimenta con su uso. La cardiotoxicidad y la euforia que provoca menguan el valor de la cocaína como AL.

Anestésicos locales de tipo amida

Lidocaína y prilocaína

La **lidocaína,** el AL más utilizado y el que se usó en el caso de E. M., presenta un grado de hidrofobia moderado. Su efecto aparece rápido, tiene una duración media (alrededor de 1 h a 2 h) y es moderadamente potente. La lidocaína tiene dos grupos metilo en el anillo aromático, que la hacen más hidrófoba que la procaína y lentifican su velocidad de hidrólisis.

La lidocaína tiene una pK_a relativamente baja, y al pH fisiológico una gran parte del fármaco se encuentra en la forma neutra. Esta propiedad hace posible que el fármaco se difunda rápidamente por las membranas y ejerza un bloqueo rápido. La duración del efecto de la lidocaína se debe a dos factores: su hidrofobia moderada y su enlace de tipo amida. Este tipo de enlace impide que las esterasas degraden el fármaco, y su hidrofobia hace posible que el fármaco permanezca cerca de la zona de administración (es decir, en el tejido local) durante un período prolongado. La hidrofobia también hace que la lidocaína forme una unión más intensa que la procaína con el sitio de unión del AL del canal de sodio, lo cual la hace más potente. Los efectos de vasoconstricción de la epinefrina coadministrada pueden prolongar la duración del efecto de la lidocaína de forma notable.

La lidocaína se utiliza en anestesia por infiltración, bloqueo de nervios periféricos, anestesia epidural, raquídea y tópica. También se utiliza como antiarrítmico de clase I. El mecanismo del efecto antiarrítmico consiste en el bloqueo de los canales de sodio de los cardiomiocitos. El lento metabolismo de la lidocaína en la circulación hace de ella un antiarrítmico útil (v. cap. 23). Los AL con enlace de tipo amida más potentes, como la bupivacaína, se unen de forma demasiado intensa a los canales de sodio cardíacos como para ser útiles como antiarrítmicos; estos fármacos provocan tanto bloqueos de la conducción como taquiarritmias (v. más adelante).

La lidocaína se metaboliza en el hígado, donde primero experimenta una desalquilación del N-terminal mediante enzimas del citocromo P450 (v. cap. 4). A continuación se hidroliza e hidroxila. Los metabolitos de la lidocaína tienen una actividad anestésica débil.

Los efectos tóxicos de la lidocaína se manifiestan principalmente en el SNC y el corazón. Estos efectos adversos pueden ser mareos, acúfenos, espasmos e incluso convulsiones. Las concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco provocan depresión del SNC y cardiotoxicidad.

La **prilocaína** es parecida a la lidocaína, salvo porque tiene actividad vasoconstrictora además de actividad anestésica. Como la prilocaína no precisa la administración concomitante de epinefrina para prolongar su efecto, este fármaco es una buena opción en pacientes en los que la epinefrina esté contraindicada.

Bupivacaína

La **bupivacaína** es un AL de efecto prolongado. Es muy hidrófoba (y por tanto muy potente) gracias a un grupo butilo unido al nitrógeno terciario. La bupivacaína diluida, administrada por vía epidural, tiene más efecto sobre la nocicepción que sobre la actividad locomotora. Esta propiedad, combinada con la larga duración del efecto del fármaco y su elevada potencia, ha hecho de la bupivacaína un fármaco útil en los bloqueos raquídeos, epidurales y de nervios periféricos, y en la anestesia por infiltración. La bupivacaína se metaboliza en el hígado, donde las enzimas del citocromo P450 la someten a una desalquilación del N-terminal. Se ha utilizado mucho a concentraciones bajas para anestesia en el parto y postoperatoria porque alivia el dolor durante 2 h a 3 h sin inducir un bloqueo motor inmovilizante. No obstante, dada su cardiotoxicidad a concentraciones mayores, ya no es tan común usar la bupivacaína para estos fines. (El fármaco bloquea los canales de sodio de los cardiomiocitos durante la sístole, pero se disocia muy despacio durante la diástole, por lo que puede desencadenar arritmias al favorecer las vías de reentrada.)

Como la bupivacaína tiene un centro quiral, está disponible en forma de mezcla racémica de los enantiómeros S y R. Ambos enantiómeros tienen distintas afinidades por el canal de sodio y, en consecuencia, distintos efectos cardiovasculares. Se ha separado y comercializado el enantiómero S como **levobupivacaína,** más segura y menos cardiotóxica. También existe su homólogo estructural **ropivacaína.**

Articaína

La **articaína** es un AL relativamente nuevo que tiene varias características estructurales interesantes. En primero lugar, junto con la **prilocaína,** la articaína es única entre los AL por su grupo amino secundario. (Prácticamente todos los demás AL tienen un grupo amino terciario.) En segundo lugar, la articaína tiene una estructura única porque contiene un grupo éster unido a un anillo de tiofeno; la presencia del grupo éster hace que la articaína pueda metabolizarse parcialmente en el plasma mediante colinesterasas, así como también en el hígado. Su rápido metabolismo en el plasma puede reducir su posible toxicidad. Este anestésico se está utilizando en odontología, donde se ha ido convirtiendo en un agente cada vez más popular, y puede que en el futuro tenga más aplicaciones a medida que se realicen más estudios sobre sus propiedades clínicas.

EMLA

La **EMLA** (mezcla eutéctica de AL) es una combinación de lidocaína y prilocaína que se administra por vía tópica en forma de crema o parche. La EMLA tiene utilidad clínica gracias a que alcanza una concentración mayor de AL por cada gota que entra en contacto con la piel que las preparaciones tópicas normales. Es eficaz en varias situaciones, entre ellas la venopunción, la canulación arterial, la punción lumbar e intervenciones dentales, especialmente en niños que tienen miedo a las inyecciones.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los AL son imprescindibles para la práctica de la medicina y las intervenciones quirúrgicas por su capacidad de bloquear las sensaciones de dolor en una región corporal. Entre sus efectos clínicos se cuenta el bloqueo de las neuronas del dolor denominadas nociceptores. Los nociceptores son neuronas aferentes cuyos axones se clasifican como fibras Aδ o C. Los AL bloquean todos los tipos de fibras nerviosas de los nervios periféricos, incluidos los de los nociceptores, al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje de las membranas neuronales. Los AL actúan sobre los canales de sodio por el lado citoplásmico de la membrana.

En general, los AL tienen un grupo aromático unido a una amina ionizable mediante un enlace de tipo éster o amida. Esta estructura es común a casi todos los AL y contribuye a su función. Tanto la hidrofobia, atribuible en gran parte al anillo aromático y sus sustituyentes, como la ionización (pK_a) de la amina, determinan la potencia del AL y la cinética del efecto anestésico local. Las moléculas cuyos valores de pK_a se encuentran entre 8 y 10 (bases débiles) son las más eficaces como AL. La forma neutra puede atravesar las membranas y alcanzar el sitio de unión del AL en el canal de sodio, mientras que la forma protonada puede unirse con gran afinidad al sitio de unión.

Los canales de sodio pueden estar en tres formas: abiertos, inactivados y en reposo. Hay varias formas «cerradas» transitorias entre los estados abierto y en reposo. Los AL se unen fuertemente a las conformaciones cerrada, abierta e inactivada del canal de sodio. Esta intensa unión inhibe el retorno del canal a su estado de reposo, prolonga el período refractario e inhibe la transmisión de potenciales de acción.

Los AL parecen tener efectos que van más allá de la inhibición de los canales de sodio en las fibras nerviosas. Algunos de estos efectos adicionales parecen prometedores y podrían aumentar las aplicaciones de los AL. Por ejemplo, se sabe que los AL afectan a la curación de heridas, la inflamación, la trombosis, las lesiones cerebrales inducidas por hipoxia/isquemia y la hiperactividad bronquial. También se están investigando los AL con vistas a utilizarlos en el tratamiento del dolor crónico y neuropático, como el que sufren pacientes con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, quemaduras, cáncer e ictus. Se sigue investigando el desarrollo de AL de efecto ultralargo (cuyos efectos podrían durar días); entre otras cosas, en estos estudios se trabaja en la modificación de la estructura del AL a escala molecular, en el desarrollo de varios sistemas de administración, y en el descubrimiento de nuevas clases de bloqueadores de impulsos neuronales.

Por último, un área prometedora de los descubrimientos actuales es la de los AL específicos de nociceptores. Algunos de estos agentes experimentales se unen a subtipos concretos de canales de sodio que se expresan sobre todo en las fibras Aδ o C. Otros son anestésicos cargados que normalmente no pueden difundirse a través de las membranas neuronales; la coadministración de estos anestésicos con fármacos que activan los canales iónicos que hay sobre todo en los nociceptores (como el TRPV1) permite a las moléculas del anestésico atravesar la membrana del nociceptor a través de estos canales abiertos de forma específica para cada modalidad de canal. Los AL específicos del nociceptor tienen la capacidad de bloquear la percepción del dolor sin afectar a la señalización motora, autónoma o neuronal de ningún tipo, de modo que puede ser útil en varios ámbitos clínicos.

Lecturas recomendadas

Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, et al, eds. *Miller's anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. *(Un resumen más completo, centrado en mecanismos y sobre todo clínico.)*

Crystal CS, McArthur TJ, Harrison B. Anesthetic and procedural sedation techniques for wound management. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:41–71. *(Artículo orientado al ámbito clínico que explica cómo administrar AL en varios sitios anatómicos.)*

McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anestesiol* 2005;71:59–74. *(Explicación clara tanto de conceptos generales como de fármacos individuales.)*

Suzuki S, Gerner P, Colvin AC, Binshtok AM. C-fiber-selective peripheral nerve blockade. *Open Pain J* 2009;2:24–29. *(Investigación reciente sobre agentes que pueden ser selectivos con las fibras C.)*

Golan3e_CH11_cast.indd 161

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los anestésicos locales

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANESTÉSICOS LOCALES DE TIPO ÉSTER *Mecanismo: inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje en las membranas de células excitables*				
Procaína **2-cloroprocaína**	Anestesia por infiltración Anestesia obstétrica, administrada por vía epidural antes del parto (2-cloroprocaína)	*Parada cardíaca e hipotensión por un exceso de absorción generalizada, depresión o excitación del SNC, parada respiratoria* Dermatitis de contacto	Utilizar anestesia epidural con mucho cuidado en pacientes con neuropatías, deformidades espinales, septicemia o hipertensión grave	La escasa hidrofobia de la procaína determina su rápida eliminación del sitio de administración hacia la circulación, pero también le confiere poca potencia y una semivida corta El exceso de PABA (un metabolito de la procaína) puede reducir la eficacia de las sulfamidas
Tetracaína	Anestesia tópica Anestesia raquídea	*Los mismos que los de la procaína* *También, queratoconjuntivitis medicamentosa*	Infección localizada en el sitio propuesto de aplicación tópica	Su elevada hidrofobia le confiere un efecto más prolongado y una potencia mayor; la tetracaína es más potente que la lidocaína y la procaína No inyectar grandes dosis en pacientes con bloqueo cardíaco
Cocaína	Anestésico local oftálmico y de las mucosas Diagnóstico del síndrome de Horner pupilar	*Acelera la ateroesclerosis coronaria, taquicardia, convulsiones* Depresión o excitación del SNC, ansiedad	Hipersensibilidad a los productos con cocaína	Potencia media (la mitad de la de la lidocaína), duración media del efecto, efecto vasoconstrictor marcado, cardiotóxica La cardiotoxicidad y la euforia le quitan valor como anestésico local
ANESTÉSICOS LOCALES DE TIPO AMIDA *Mecanismo: inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje en las membranas de células excitables*				
Lidocaína	Anestesia por infiltración Bloqueo nervioso periférico Anestesia epidural, raquídea y tópica Antiarrítmico de clase I	*Parada cardíaca y respiratoria, arritmias, descenso de la contractilidad miocárdica, metahemoglobinemia, convulsiones* Acúfenos, mareos, parestesia, temblores, somnolencia, hipotensión, irritación cutánea, estreñimiento	Hipersensibilidad a los anestésicos de tipo amida Metahemoglobinemia congénita o idiopática	La lidocaína tiene un efecto de aparición rápida y duración media (entre 1 h y 2 h) y una potencia moderada, gracias a su hidrofobia moderada Quizá tenga que coadministrarse epinefrina para prolongar el efecto
Prilocaína	Anestesia dental por infiltración o bloqueo nervioso	*Los mismos que los de la lidocaína*	Los mismos que los de la lidocaína	Con la prilocaína no hay que coadministrar epinefrina para prolongar el efecto, lo cual hace de ésta una buena opción para pacientes en los que esté contraindicada la epinefrina

Continúa

18/03/12 19:54

Golan3e_CH11_cast.indd 162

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los anestésicos locales *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANESTÉSICOS LOCALES DE TIPO AMIDA *(cont.)*				
Bupivacaína	Anestesia por infiltración, regional, epidural y raquídea Bloqueo de los nervios simpáticos	*Los mismos que los de la lidocaína* *También, cardiotoxicidad a concentraciones mayores*	Infección localizada en el sitio propuesto de la anestesia raquídea Su uso en anestesia raquídea está contraindicado en caso de septicemia, hemorragia grave, shock, o arritmias como el bloqueo AV completo	Muy hidrófoba, potencia alta, gran duración del efecto La cardiotoxicidad a concentraciones más altas limita su uso El enantiómero R y el S tienen afinidades diferentes por el canal de sodio y, por tanto, distintos efectos cardiovasculares; el enantiómero S es la levobupivacaína, y su homólogo estructural es la ropivacaína
Articaína	Anestesia dental Anestesia epidural, raquídea y regional	*Los mismos que los de la lidocaína*	Infección en el lugar de la punción (especialmente en zonas de punción lumbares) Shock	En el ámbito clínico, la articaína se usa sobre todo en odontología
EMLA (mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína)	Anestésico local tópico para piel intacta normal, mucosas e intervenciones dentales	*Los mismos que los de la lidocaína*	Hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida	Administración tópica en forma de crema, torunda o parche Útil en el ámbito clínico gracias a que las concentraciones de anestésico local por cada gota que entra en contacto con el tejido son mayores que las de las preparaciones tópicas normales

18/03/12 19:54

IIC

Principios de farmacología del sistema nervioso central

12

Farmacología de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica

Stuart A. Forman, Janet Chou, Gary R. Strichartz y Eng H. Lo

INTRODUCCIÓN Y CASO 164-165
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA 164
FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GABAérgica 165
Metabolismo del GABA 166
Receptores de GABA 166
Receptores de GABA ionotrópicos: $GABA_A$ y $GABA_C$ 166
Receptores de GABA metabotrópicos: $GABA_B$ 168
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA NEUROTRANSMISIÓN GABAérgica 169
Inhibidores del metabolismo del GABA 169
Agonistas y antagonistas de los receptores $GABA_A$ 170
Moduladores de los receptores $GABA_A$ 170
Benzodiazepinas 170
Barbitúricos 173
Etomidato, propofol y alfaxalona 175
Agonistas y antagonistas de los receptores $GABA_B$ 176
Consumo de sustancias de abuso que alteran la fisiología del GABA 176
Etanol 176
Hidrato de cloral, ácido γ-hidroxibutírico y flunitrazepam 176
FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA 176
Metabolismo del glutamato 177
Receptores de glutamato 177
Receptores de glutamato ionotrópicos 177
Receptores de glutamato metabotrópicos 178
FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA 178
Enfermedades neurodegenerativas 179
Ictus y traumatismos 179
Hiperalgesia 180
Epilepsia 180
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 181
Lecturas recomendadas 181

INTRODUCCIÓN

Los neurotransmisores inhibidores y excitadores regulan casi todos los procesos comportamentales, incluidos la consciencia, el sueño, el aprendizaje, la memoria y todas las sensaciones. Intervienen también en procesos patológicos como la epilepsia y la neurotoxicidad asociada a ictus. Las interacciones entre canales iónicos, los receptores que regulan estos canales y los aminoácidos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) constituyen la base molecular de estos procesos. En este capítulo hablaremos de la fisiología, la fisiopatología y la farmacología de la neurotransmisión del **ácido γ-aminobutírico (GABA,** *γ-aminobutiric acid*) y del **glutamato.** Juntas, estas moléculas son los dos aminoácidos neurotransmisores más importantes del SNC.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA

En el SNC hay concentraciones elevadas de determinados aminoácidos que se unen a los receptores postsinápticos y actúan como neurotransmisores inhibidores o excitadores. De las dos clases más importantes de aminoácidos neuroactivos, el GABA es el principal aminoácido inhibidor, mientras que el glutamato es el principal aminoácido excitador.

Los aminoácidos neurotransmisores provocan respuestas inhibidoras o excitadoras al alterar la conductancia de uno o varios canales selectivos de iones. Los neurotransmisores inhibidores inducen una corriente neta de salida, lo cual generalmente hiperpolariza la membrana. Por ejemplo, los neurotransmisores inhibidores pueden abrir los canales de potasio o los canales de

Golan3e_CH12_cast.indd 164 18/03/12 19:54

CASO

A S.B., un hombre de 70 años, le está costando dormir. Recuerda que a su hermana le han recetado fenobarbital, un barbitúrico, para mantener a raya sus convulsiones epilépticas, y que los barbitúricos se recetan también ocasionalmente como pastillas para dormir. Decide tomar «sólo unas pocas» con alcohol para dormirse. Al poco rato, el señor B. tiene que ser trasladado al servicio de urgencias después de que su hermana descubre que apenas responde. Durante la exploración cuesta despertarlo y se le ve disártrico, camina con paso vacilante y presenta déficit de atención y memoria. Su frecuencia respiratoria es de aproximadamente seis respiraciones superficiales por minuto. Lo intuban para que no aspire el contenido gástrico, y se le administra carbón activado por medio de una sonda nasogástrica para que no absorba más fenobarbital. También se le administra bicarbonato de sodio intravenoso para alcalinizarle la orina hasta un pH de 7,5, lo cual facilitará la excreción renal del fármaco. A los 3 días se ha recuperado lo suficiente como para volver a casa.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los signos de la intoxicación por barbitúricos, y cómo se explican estos signos según el mecanismo de acción de estos fármacos?
2. ¿Cómo controlan los barbitúricos las convulsiones epilépticas y cómo inducen el sueño?
3. ¿De qué modo afecta la edad del paciente al grado de depresión del SNC que causan los barbitúricos?
4. ¿Cuál es la interacción de los barbitúricos y el etanol que provoca una depresión profunda respiratoria y del SNC?

cloro para inducir la salida de K^+ o la entrada de Cl^-, respectivamente. Cualquiera de los dos tipos de movimiento iónico (la pérdida de cationes intracelulares o la ganancia de aniones intracelulares) hace que la membrana se hiperpolarice y pierda resistencia (fig. 12-1), con lo que el potencial de la membrana desciende por debajo del valor umbral y las corrientes de entrada pierden parte de su capacidad de despolarizar la membrana.

Por el contrario, un neurotransmisor excitador puede abrir un canal específico de cationes, como un canal de sodio, y provocar una entrada neta de iones de sodio que despolarizan la membrana. Otra opción es que una respuesta excitadora (despolarizante) sea debida a que un neurotransmisor cierra los «canales de fuga» de potasio y reduzca con ello el flujo de salida de los iones de potasio (v. cap. 7). Obsérvese que, en ambos ejemplos, los aminoácidos neurotransmisores excitadores generan una corriente neta de entrada.

Los agentes farmacológicos que modulan la neurotransmisión GABAérgica, incluidos las **benzodiazepinas** y los **barbitúricos,** son clases farmacológicas de gran importancia clínica. Por el contrario, los agentes farmacológicos dirigidos a la neurotransmisión glutamatérgica siguen siendo en gran parte experimentales. Por consiguiente, el grueso de este capítulo estará centrado en las características fisiológicas y farmacológicas de la transmisión GABAérgica; trataremos las características fisiopatológicas y farmacológicas de la neurotransmisión glutamatérgica al final del capítulo.

FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GABAérgica

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el SNC maduro de los mamíferos. En las membranas celulares de la mayor parte de las neuronas y los astrocitos del SNC de los vertebrados se expresan receptores de GABA, que disminuyen la excitabilidad neuronal mediante varios mecanismos. Por su amplia distribución, los receptores de GABA influyen en muchos circuitos y funciones neuronales. Los fármacos que modulan los receptores de GABA afectan a la activación cerebral y la atención, la formación de recuerdos, la ansiedad, el sueño y el tono muscular. La modulación de la señalización del GABA es tam-

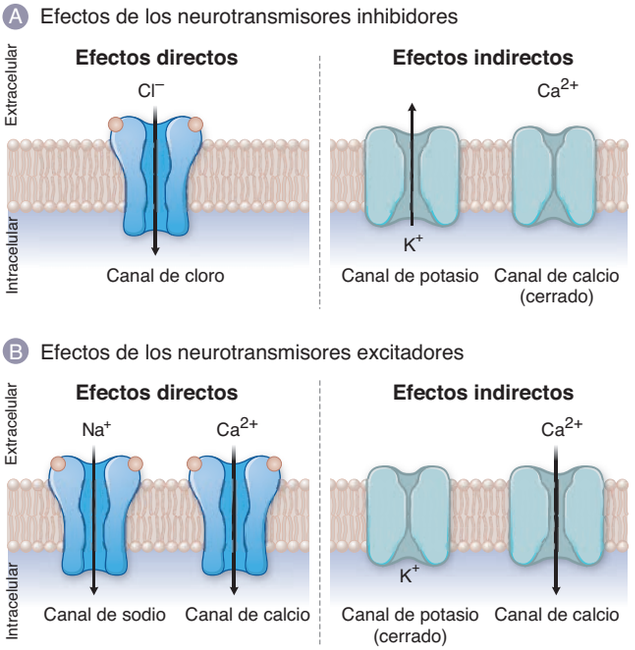


FIGURA 12-1. Efectos de los neurotransmisores inhibidores y excitadores sobre las conductancias de iones. A) Los neurotransmisores inhibidores *hiperpolarizan* las membranas mediante la inducción de una corriente neta de salida, ya sea mediante la facilitación de un flujo de entrada de aniones (p. ej., abriendo un canal de cloro) o de un flujo de salida de cationes (p. ej., abriendo un canal de potasio). La apertura de los canales de cloro o potasio también reduce la resistencia de la membrana y disminuye así el ΔV_m de respuesta a las corrientes excitadoras, proceso denominado «cortocircuitado». Al ser menor la resistencia de la membrana, también disminuye la capacidad de respuesta (es decir, un cambio menor en V_m por cada cambio en la corriente), debido a que $\mathbf{\Delta V_m = \Delta i_m \times r_m}$, donde V_m es el potencial de la membrana, i_m es la corriente excitadora, y r_m es la resistencia de la membrana. **B)** Los neurotransmisores excitadores *despolarizan* las membranas mediante la inducción de una corriente neta de entrada, ya sea potenciando la corriente de entrada (p. ej., abriendo un canal de sodio o de calcio) o reduciendo la corriente de salida (p. ej., cerrando un canal de potasio). El cierre del canal de potasio, independiente de los cambios del potencial de reposo de la membrana, aumenta también la resistencia de la membrana en reposo y hace que la célula gane capacidad de respuesta a las corrientes postsinápticas excitadoras.

bién un mecanismo importante de tratamiento de la hiperactividad neuronal focal o dispersa en la epilepsia.

Metabolismo del GABA

La síntesis de GABA está mediada por la **descarboxilasa del ácido glutámico** (**GAD,** *glutamic acid descarboxylase*), que cataliza la descarboxilación del glutamato, transformándolo en GABA, en los terminales de los nervios GABAérgicos (fig. 12-2 A). Por consiguiente, la cantidad de GABA que hay en el tejido cerebral está relacionada con la cantidad de GAD funcional. La GAD necesita piridoxal fosfato (vitamina B_6) como cofactor. Un transportador denominado **VGAT** introduce el GABA en vesículas presinápticas; este transportador es el mismo que se expresa en los terminales nerviosos que liberan glicina, otro neurotransmisor inhibidor. En respuesta a un potencial de acción y a la elevación presináptica del Ca^{2+} intracelular, se libera GABA en la hendidura sináptica mediante la fusión de las vesículas de almacenaje de GABA con la membrana presináptica.

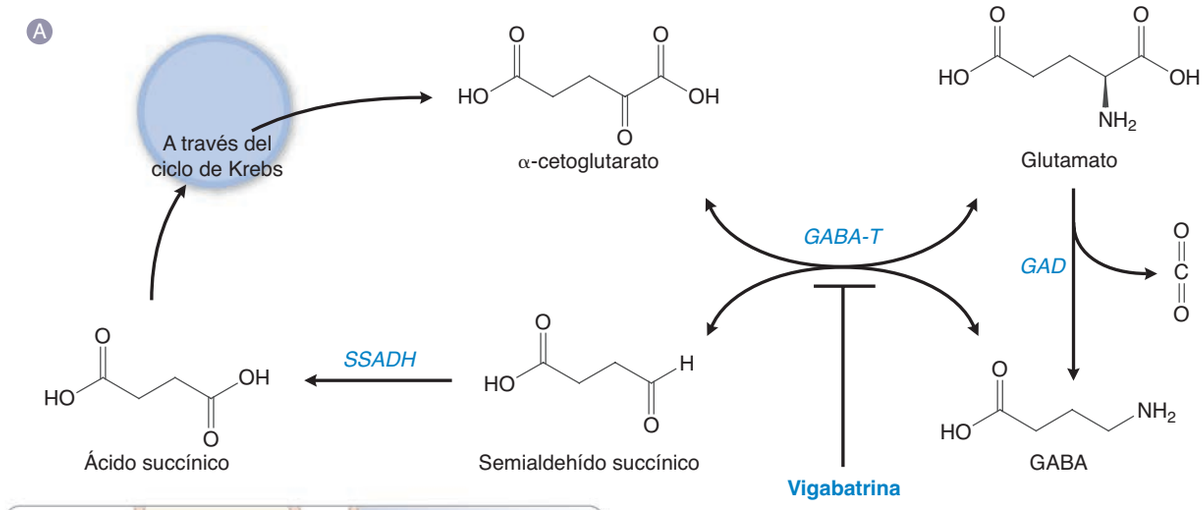
La finalización de la acción del GABA en las sinapsis depende de la retirada del GABA del espacio extracelular. Las neuronas y la neuroglia captan GABA por medio de **transportadores de GABA (GAT)** específicos. Se conocen cuatro GAT, de GAT-1 a GAT-4, cada uno con una distribución característica en el SNC. Dentro de las células, la **GABA transaminasa (GABA-T)** es una enzima mitocondrial ampliamente repartida que cataliza la conversión de GABA en semialdehído succínico (SSA), que a continuación se oxida a ácido succínico en una reacción que cataliza la SSA deshidrogenasa, y luego se incorpora al ciclo de Krebs y se convierte en α-cetoglutarato. La GABA-T regenera el glutamato a partir del α-cetoglutarato (fig. 12-2 A).

Receptores de GABA

El GABA produce sus efectos neurofisiológicos uniéndose a los receptores de GABA. Hay dos tipos de receptores de GABA: los **receptores de GABA ionotrópicos** (**$GABA_A$** y **$GABA_C$**) son proteínas de membrana con varias subunidades que se unen al GABA y abren un canal iónico de cloro intrínseco, mientras que los **receptores de GABA metabotrópicos ($GABA_B$)** son receptores acoplados a proteínas G heterodiméricas que influyen en las corrientes iónicas neuronales por medio de segundos mensajeros.

Receptores de GABA ionotrópicos: $GABA_A$ y $GABA_C$

Los receptores de GABA más abundantes en el SNC son los receptores **$GABA_A$** ionotrópicos, que pertenecen a la superfamilia de canales iónicos rápidos dependientes de neurotransmisores. Esta superfamilia incluye los receptores de acetilcolina nicotínicos periféricos y neuronales (nAChR, *nicotinic acetylcholine receptors*), los receptores del tipo 3A/B de la serotonina ($5\text{-}HT_{3A/B}$)



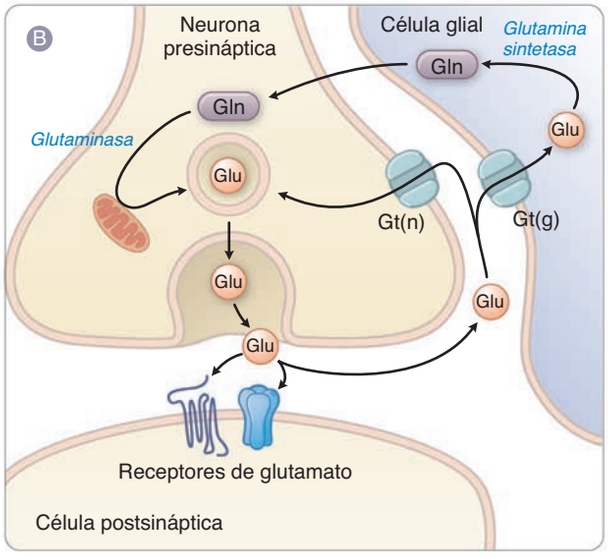


FIGURA 12-2. Síntesis y metabolismo de glutamato y GABA. A) La síntesis y el metabolismo de glutamato van ligados a la síntesis y el metabolismo del GABA. En una de las vías de síntesis de glutamato, el α-cetoglutarato que produce el ciclo de Krebs sirve de sustrato para la enzima GABA transaminasa (GABA-T), que transamina mediante reducción el α-cetoglutarato a glutamato en la neurona. La misma enzima convierte también el GABA en semialdehído succínico. Otra opción es que el glutamato se convierta en GABA mediante la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD, *glutamic acid decarboxylase*), con lo que el principal neurotransmisor excitador se convierte en el principal neurotransmisor inhibidor. La vigabatrina inhibe de forma irreversible la GABA-T; al bloquear la conversión del GABA a semialdehído succínico, este fármaco aumenta la cantidad de GABA disponible para su liberación en las sinapsis inhibidoras. **B)** Los transportadores de glutamato (Glu) que hay en las neuronas [Gt(n)] y las células gliales [Gt(g)] secuestran el Glu de la hendidura sináptica y lo incorporan a sus células respectivas. En la célula glial, la enzima glutamina sintetasa transforma el Glu en glutamina (Gln). Ésta se transfiere a la neurona, que la convierte de nuevo en Glu por medio de la glutaminasa mitocondrial. SSADH, deshidrogenasa del semialdehído succínico.

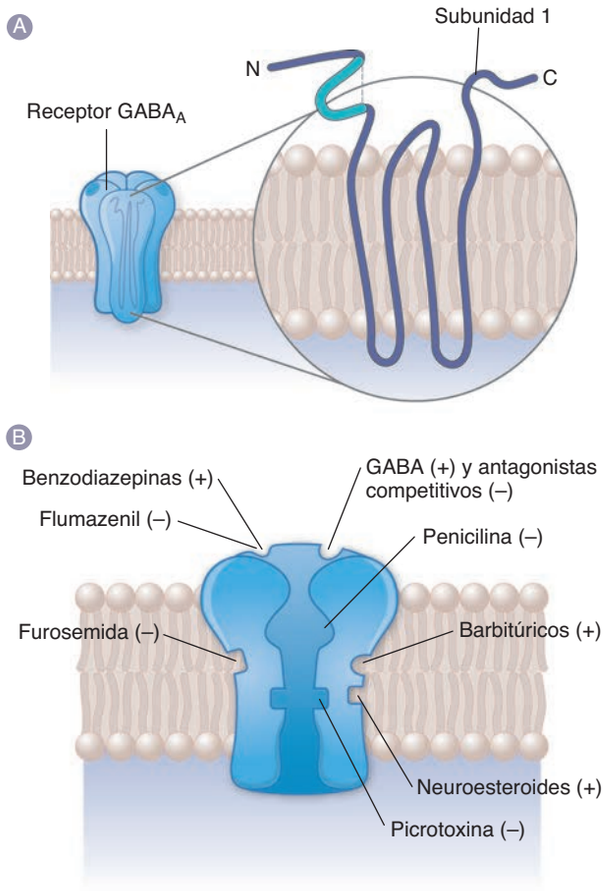


FIGURA 12-3. Representación esquemática del receptor GABA$_A$. A) Estructura pentamérica del receptor GABA$_A$. Cada una de las cinco subunidades pertenece a uno de los tres subtipos predominantes: α, β o γ. Para que se active el receptor es necesaria la unión simultánea de dos moléculas de GABA al receptor, una a cada uno de los dos sitios de unión que hay en la interfase de las subunidades α y β. Cada subunidad del receptor GABA$_A$ tiene cuatro regiones transmembrana y un bucle de cisteína en el dominio del N-terminal extracelular *(esto está representado con el segmento azul y la línea punteada).* **B)** Sitios de unión de fármacos en el receptor GABA$_A$. Para la mayoría de las localizaciones exactas que se indican esquemáticamente en este diagrama, los datos actuales son sobre todo indirectos; (+) indica actividad moduladora alostérica positiva o agonista en el receptor GABA$_A$; (–) indica actividad antagonista competitiva o no competitiva.

y los receptores de glicina. Al igual que otros miembros de esta superfamilia, los receptores GABA$_A$ son glucoproteínas pentaméricas transmembrana acopladas de tal forma que dan lugar a un poro iónico central rodeado de cinco subunidades, cada una de las cuales tiene cuatro dominios transmembrana (fig. 12-3 A). En la actualidad se conocen 16 subunidades diferentes de receptores GABA$_A$ (α_1 a α_6, β_1 a β_3, γ_1 a γ_3, δ, ε, π, θ). El número de canales iónicos pentaméricos que podrían formarse con las posibles combinaciones de las 16 subunidades es muy grande, pero sólo se han identificado unas 20 combinaciones de subunidades diferentes en receptores GABA$_A$ naturales. Y lo que es más importante: los receptores que contienen combinaciones diferentes de subunidades tienen también distribuciones diferentes según células y tejidos, y cada vez hay más datos que indican que los distintos subtipos de receptores GABA$_A$ tienen funciones diferentes en circuitos neuronales específicos. La mayoría de los receptores GABA$_A$ sinápticos constan de dos subunidades α, dos β y una γ. Se han hallado también receptores GABA$_A$ «extrasinápticos» en las dendritas, los axones y los somas neuronales. En este caso es normal que contengan una subunidad δ o ε en vez de una γ.

Las cinco subunidades de los receptores GABA$_A$ rodean un poro iónico selectivo para el cloro que se abre en presencia de GABA. Éste y otros agonistas se unen a dos sitios que se encuentran en las zonas extracelulares del complejo receptor-canal que hay en la interfase entre las subunidades α y β. Los receptores GABA$_A$ también tienen varios sitios moduladores a los que se unen otros ligandos endógenos o fármacos (fig. 12-3 B). En muchos casos, la presencia de estos sitios y el impacto de la unión de un ligando dependen de las subunidades de que se compone el receptor.

Los canales de los receptores GABA$_A$ se activan tras la unión de dos moléculas de GABA, una a cada uno de los sitios del agonista del receptor (fig. 12-3). Las **corrientes postsinápticas inhibidoras** son respuestas que aparecen cuando hay aumentos muy breves (de alta frecuencia) de la liberación de GABA en las sinapsis. La captación del GABA por el GAT lo retira de la sinapsis en menos de 1 ms; estas corrientes se desactivan en unos 12-20 ms, una velocidad que está determinada tanto por el cierre del canal iónico del receptor GABA$_A$ como por la disociación del GABA del receptor. La ocupación prolongada de los sitios del agonista con GABA también provoca la **desensibilización** del receptor GABA$_A$, una transición a un estado inactivo por la unión del agonista (fig. 12-4). Durante un pico de activación (o «fásica»), la membrana del nervio presináptico libera cuantos (de aproximadamente 1 mM) de GABA mediante la exocitosis de las vesículas sinápticas, de modo que se generan **potenciales postsinápticos inhibidores** de gran amplitud. Con valores bajos de GABA también puede generarse una corriente inhibidora basal en muchas neuronas. En estudios recientes se ha observado que estas corrientes tienen su origen en la activación de receptores GABA$_A$ extrasinápticos, que se activan con concentraciones de GABA, en el rango micromolar bajo, que se difunden al líquido cefalorraquídeo y los espacios intersticiales.

Como la concentración de cloro interna $[Cl^-]_{in}$ de las neuronas maduras es muy inferior a la concentración de Cl^- extracelular $[Cl^-]_{out}$, la activación de canales selectivos de cloro (que aumentan la conductancia) hace derivar el voltaje transmembrana hacia el potencial de equilibrio de Cl^- ($E_{Cl} \sim -70$ mV). Este

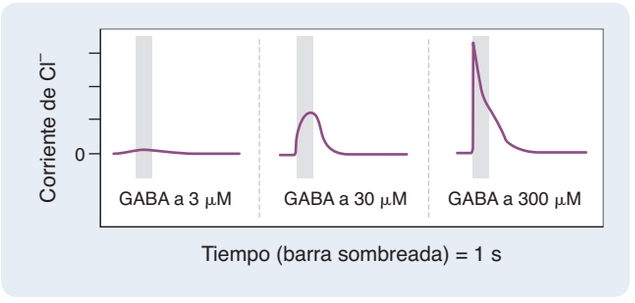


FIGURA 12-4. Efectos del GABA sobre la conductancia de cloro mediada por los receptores GABA$_A$. Los aumentos en las concentraciones de GABA inducen tanto corrientes mayores de Cl^- como una desensibilización más rápida de los receptores. Este último fenómeno puede observarse en el rápido descenso de la corriente pico durante una exposición continua a 300 μM de GABA (panel derecho). En cada panel, la barra sombreada indica el período de 1 s durante el cual se aplica el GABA. Si bien las terminales presinápticas liberarán GABA durante períodos mucho más cortos, el GABA liberado que se acumula de muchos elementos presinápticos, estimulado por la invasión de trenes de potenciales de acción, puede persistir unos segundos.

flujo de Cl^- *hiperpolariza* o estabiliza la célula postsináptica cerca de su potencial de membrana en reposo ($V_m \sim -65$ mV), lo cual reduce la probabilidad de que los estímulos excitadores generen potenciales de acción. Los canales de cloro abiertos atenúan las variaciones en el potencial de membrana que causan las corrientes sinápticas excitadoras, un efecto denominado **cortocircuitado.** Éstos son los fundamentos moleculares de los efectos inhibidores de la señalización del GABA mediante receptores $GABA_A$. (En neuronas inmaduras, como puede verse en neonatos, el gradiente de Cl^- se revierte por una diferencia en las bombas de transporte del ion, de tal manera que los iones Cl^- fluyen hacia fuera de la célula, con lo que se genera una *corriente de entrada* y, por ende, *despolarizante* de la membrana en vez de *hiperpolarizante.* Y lo que es más importante: a consecuencia de esto, los fármacos que activan o potencian los receptores $GABA_A$ tendrán un efecto excitador en los niños más pequeños en vez del efecto inhibidor que tienen en etapas posteriores del desarrollo.)

El papel molecular de los receptores $GABA_A$ en las neuronas concuerda con sus funciones fisiológicas en las enfermedades del SNC y sus características farmacológicas. Los fármacos que inhiben los receptores $GABA_A$ provocan convulsiones en animales, y las mutaciones en las subunidades de los receptores $GABA_A$ que impiden su activación a escala molecular están asociadas a formas heredadas de epilepsia humana. Por el contrario, las sustancias endógenas o exógenas que potencian la activación de los receptores $GABA_A$ disminuyen la excitabilidad neuronal y pueden afectar a numerosas funciones del SNC. Hay datos recientes que apuntan a que los receptores $GABA_A$ también se expresan en el epitelio de las vías respiratorias. La activación de estos receptores puede favorecer la relajación del músculo liso (broncodilatación) y podría aprovecharse en el futuro para tratar el asma.

Ciertos esteroides endógenos, conocidos como **neuroesteroides,** modulan de forma alostérica la actividad de los receptores $GABA_A$. Las hormonas esteroideas desoxicorticosterona y progesterona se metabolizan en el cerebro y producen pregnenolona, deshidroepiandrosterona (DHEA), 5α-dihidrodesoxicorticosterona (DHDOC), 5α-tetrahidrodesoxicorticoesterona (THDOC) y alopregnanolona. Más que activar los receptores nucleares, como hacen la mayoría de hormonas esteroideas, los neuroesteroides alteran el funcionamiento de los receptores $GABA_A$ uniéndose a los sitios alostéricos de la proteína receptora, con lo que aumentan la activación de los receptores $GABA_A$. Se piensa que la DHDOC y la THDOC modulan la actividad cerebral durante el estrés. Las variaciones menstruales de la alopregnanolona, un metabolito de la progesterona, contribuyen a la epilepsia perimenstrual (catamenial). La sulfatación de la pregnenolona y la DHEA produce neuroesteroides que *inhiben* los receptores $GABA_A$. Otra sustancia endógena que potencia la actividad de los receptores $GABA_A$ es la **oleamida,** una amida de ácido graso presente en el líquido cefalorraquídeo de los animales privados de sueño. Cuando se inyecta oleamida en animales normales se les induce el sueño, en parte gracias a que con ella se potencian los receptores $GABA_A$.

Otro grupo de receptores GABA ionotrópicos, los **$GABA_C$,** está formado por tres subunidades que no existen en los receptores $GABA_A$ (1-3). Los receptores $GABA_C$ también son canales de cloro pentaméricos dependientes de ligando, pero su distribución en el SNC está limitada sobre todo a la retina. Los receptores $GABA_C$ tienen propiedades farmacológicas que difieren de las de la mayoría de receptores $GABA_A$. Ningún fármaco de los que ahora se usan va dirigido a los receptores $GABA_C$.

Receptores de GABA metabotrópicos: $GABA_B$

Los receptores **$GABA_B$** son receptores acoplados a proteínas G cuya expresión es inferior a la de los receptores $GABA_A$, y se encuentran sobre todo en la médula espinal (fig. 12-5). Funcionan como heterodímeros de subunidades de $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$. Los receptores $GABA_B$ interactúan con proteínas G heterotriméricas, lo cual hace que se disocie su subunidad βγ, que activa directamente los canales de potasio e inhibe la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje (fig. 12-5). (Al activarse los receptores $GABA_B$ también se suprime la adenilato ciclasa y desciende a la vez el AMPc, si bien parece ser que esto tiene efectos de poca importancia en la excitabilidad celular.) En las sinapsis GABAérgicas, los receptores $GABA_B$ se expresan tanto en la región presináptica como en la postsináptica. Los «autorreceptores» presinápticos modulan la liberación de neurotransmisor reduciendo la entrada de Ca^{2+}, mientras que los receptores $GABA_B$ postsinápticos producen potenciales postsinápticos inhibidores lentos mediante la activación de canales de potasio «rectificadores de entrada» activados por proteínas G (GIRK). Las velocidades de activación y desactivación de las corrientes de los $GABA_B$ son menores que las de las corrientes de los $GABA_A$ porque los mecanismos de transducción de señales mediante segundos mensajeros son relativamente lentos.

La activación de los canales de potasio mediante proteínas G acopladas a los $GABA_B$ inhibe la activación neuronal, debido

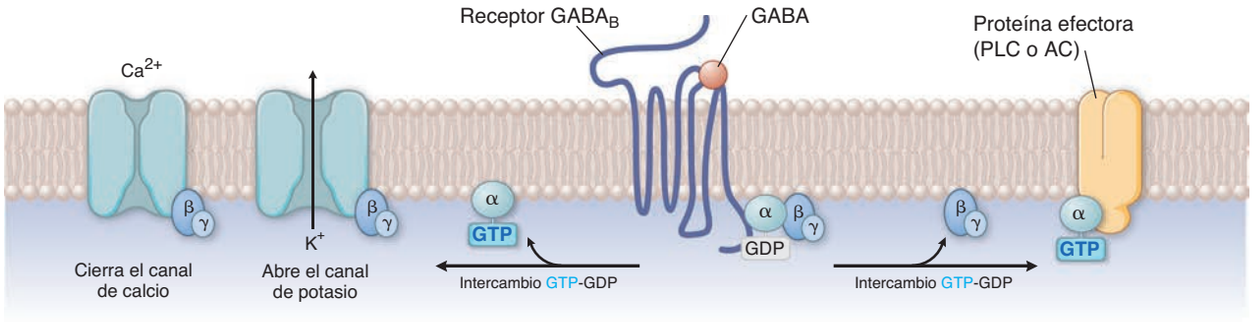


FIGURA 12-5. Señalización descendente a partir del receptor $GABA_B$. La activación del receptor $GABA_B$ altera las proteínas G citoplásmicas que luego se disocian en subunidades α y βγ, la última de las cuales se une directamente a los canales de potasio o calcio *(flecha hacia la izquierda).* Las subunidades α liberadas se unen a sistemas de segundos mensajeros como la adenilato ciclasa (AC) o la fosfolipasa C (PLC) *(flecha hacia la derecha).* El aumento en la salida de K^+ hace que los potenciales postsinápticos inhibidores sean lentos y duraderos. La menor entrada de Ca^{2+} podría ser la razón por la que los autorreceptores $GABA_B$ inhiben la liberación de neurotransmisores presinápticos. El receptor $GABA_B$ funciona como heterodímero obligado de las subunidades $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$, cada una de las cuales es un receptor acoplado a una proteína G con siete dominios transmembrana *(no representado en la figura).*

a que el K^+ tiene un potencial de equilibrio cercano a –70 mV. Por tanto, el aumento en la conductancia de K^+, al igual que el aumento en la conductancia de Cl^-, lleva el voltaje transmembrana hacia los potenciales «de reposo», reduce la frecuencia de iniciación de los potenciales de acción y cortocircuita las corrientes excitadoras.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA NEUROTRANSMISIÓN GABAérgica

Los fármacos que actúan sobre la neurotransmisión GABAérgica afectan al metabolismo del GABA o a la actividad del receptor. La mayoría de los agentes farmacológicos que afectan a la neurotransmisión GABAérgica actúan sobre los receptores $GABA_A$ ionotrópicos. Hay varias clases de fármacos que pueden regular los receptores $GABA_A$ al interactuar con los sitios de unión del GABA o los sitios alostéricos (v. fig. 12-3). Los fármacos que activan los receptores $GABA_A$ se aprovechan con fines sedantes, ansiolíticos, hipnóticos (anestesia general), de neuroprotección tras un ictus o traumatismo craneal y para el control de la epilepsia. Otros fármacos se emplean para fines meramente experimentales (tabla 12-1).

Inhibidores del metabolismo del GABA

La **tiagabina** es un inhibidor competitivo de los GAT de las neuronas y la neuroglia, donde puede actuar selectivamente sobre el GAT-1. La principal indicación clínica de la tiagabina es en el tratamiento de la epilepsia. Al inhibir la recaptación de GABA, la tiagabina aumenta las concentraciones de GABA sinápticas y extrasinápticas. El resultado es un agonismo no específico tanto de los receptores de GABA ionotrópicos como metabotrópicos; los principales efectos se dan en los receptores $GABA_A$.

La tiagabina se administra por vía oral, se absorbe rápidamente, tiene una biodisponibilidad del 90 % y se une a las proteínas plasmáticas en un elevado porcentaje. El metabolismo de este fármaco es hepático, sobre todo mediante la CYP3A4. La tiagabina no induce las enzimas del citocromo P450, pero su metabolismo se altera por el uso concomitante de inductores o de inhibidores de la CYP3A4. Los efectos adversos de la tiagabina derivan del aumento de actividad del GABA, entre ellos confusión, sedación, amnesia y ataxia. La tiagabina potencia la acción de los moduladores de receptores $GABA_A$ como el etanol, las benzodiazepinas y los barbitúricos.

El **γ-vinil-GABA (vigabatrina)** es un «inhibidor suicida» de la GABA transaminasa (GABA-T, v. fig. 12-2). La administración de este fármaco bloquea la conversión del GABA a se-

TABLA 12-1. Lista parcial de fármacos que modulan la transmisión GABAérgica

CLASE DE FÁRMACO	SUPUESTO MECANISMO	EFECTO
Síntesis de GABA		
Alilglicina	Inhibe la descarboxilasa del ácido glutámico	Convulsivo
Isoniazida	Inhibe la piridoxal cinasa (efecto antagonista de la vitamina B_6)	Convulsivo a dosis altas
Liberación de GABA		
Toxina tetánica	Inhibe la liberación de GABA y glicina	Convulsivo
Metabolismo de GABA		
Tiagabina	Inhibe el GAT-1	Anticonvulsivo
Vigabatrina	Inhibe la GABA transaminasa	Anticonvulsivo
Agonistas de los receptores $GABA_A$		
Muscimol	Agonista del receptor $GABA_A$	Reproduce los de la psicosis
Gaboxadol	Agonista del receptor $GABA_A$	Anticonvulsivo
Antagonistas de los receptores $GABA_A$		
Bicuculina	Antagonista competitivo	Convulsivo
Gabazina	Antagonista competitivo	Convulsivo
Picrotoxina	Antagonista no competitivo, bloqueador de poros, cierra el canal de cloro	Convulsivo
Moduladores del receptor $GABA_A$		
Benzodiazepinas	Potencian la unión del GABA	Anticonvulsivo, ansiolítico
Barbitúricos	Aumentan la eficacia del GABA, agonista débil	Anticonvulsivo, anestésico
Agonistas del receptor $GABA_B$		
Baclofeno	Agonista del receptor $GABA_B$	Relajante muscular

mialdehído succínico, lo que hace que se acumule una elevada concentración de GABA intracelular y que aumente la liberación de GABA sináptico. Al igual que el efecto de la tiagabina, la potenciación del funcionamiento de los receptores de GABA mediante el γ-vinil-GABA no es selectiva, debido a que las concentraciones de GABA aumentan en todos los sitios en los que se libera GABA, incluida la retina.

La vigabatrina se emplea en el tratamiento de la epilepsia, y se está investigando su uso en las drogadicciones, el trastorno de angustia y el trastorno obsesivo-compulsivo. Los efectos adversos del γ-vinil-GABA son, entre otros, mareos, confusión y cefalea. Con este fármaco se han observado defectos en el campo visual bilateral asociados a una atrofia difusa irreversible de la capa de fibras del nervio óptico (estrato óptico de la retina). Parece ser que esto se debe a la acumulación del fármaco en el nervio óptico.

Agonistas y antagonistas de los receptores $GABA_A$

Los agonistas como el **muscimol** y el **gaboxadol** activan los receptores $GABA_A$ uniéndose directamente al sitio de unión del GABA. El muscimol, que se extrae de la seta alucinógena *Amanita muscaria*, es un agonista completo de muchos subtipos de receptores $GABA_A$ y se usa sobre todo como herramienta de investigación. El muscimol purificado (así como también otros agonistas de los receptores $GABA_A$) no induce alucinaciones, que probablemente estén causadas por otros factores de la *Amanita muscaria*. El gaboxadol, a concentraciones altas, actúa como agonista parcial en los receptores $GABA_A$ sinápticos; a concentraciones bajas, activa de forma selectiva los receptores extrasinápticos que contienen subunidades α_4, β_3 y δ. El gaboxadol se aprobó inicialmente para tratar la epilepsia y la ansiedad, pero se observó que a dosis terapéuticas producía ataxia y sedación. A dosis de gaboxadol más bajas, que activan los receptores extrasinápticos, se induce un sueño profundo en animales de laboratorio. Los ensayos humanos de gaboxadol para el tratamiento del insomnio se interrumpieron en 2007 debido a que producía efectos adversos preocupantes, como alucinaciones, desorientación, sonambulismo y conducir durante el sueño.

La **bicuculina** y la **gabazina** son antagonistas competitivos que se unen a los sitios del GABA de los receptores $GABA_A$. La **picrotoxina** es un inhibidor no competitivo de los receptores $GABA_A$ que bloquea el poro iónico. Todos estos antagonistas de los $GABA_A$ producen convulsiones epilépticas y se emplean exclusivamente con fines de investigación; también ilustran la importancia de la actividad tónica de los receptores $GABA_A$ en el mantenimiento de un estado de excitabilidad relativamente normal en el SNC.

Moduladores de los receptores $GABA_A$

Las benzodiazepinas y los barbitúricos son moduladores de los receptores $GABA_A$ que actúan en sitios de unión alostéricos para potenciar la neurotransmisión GABAérgica (v. fig. 12-3 B). Las **benzodiazepinas** tienen efectos sedantes, hipnóticos, relajantes musculares, amnésicos y ansiolíticos. A dosis altas, las benzodiazepinas pueden causar hipnosis y estupor. No obstante, cuando se usan solos, en pocos casos provocan una depresión mortal del SNC. Los **barbitúricos** constituyen un amplio grupo de fármacos que entraron en el ámbito clínico por primera vez a mitad del siglo XX y que aún se siguen utilizando, si bien con menos frecuencia, para controlar la epilepsia, como agentes de inducción de anestesia general y para controlar la hipertensión intracraneal.

Benzodiazepinas

Las **benzodiazepinas** son fármacos que presentan un alto grado de selectividad y afinidad y que se unen a un solo sitio de los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades α_1, α_2, α_3 o α_5 y una subunidad γ. En estudios moleculares, la potencia

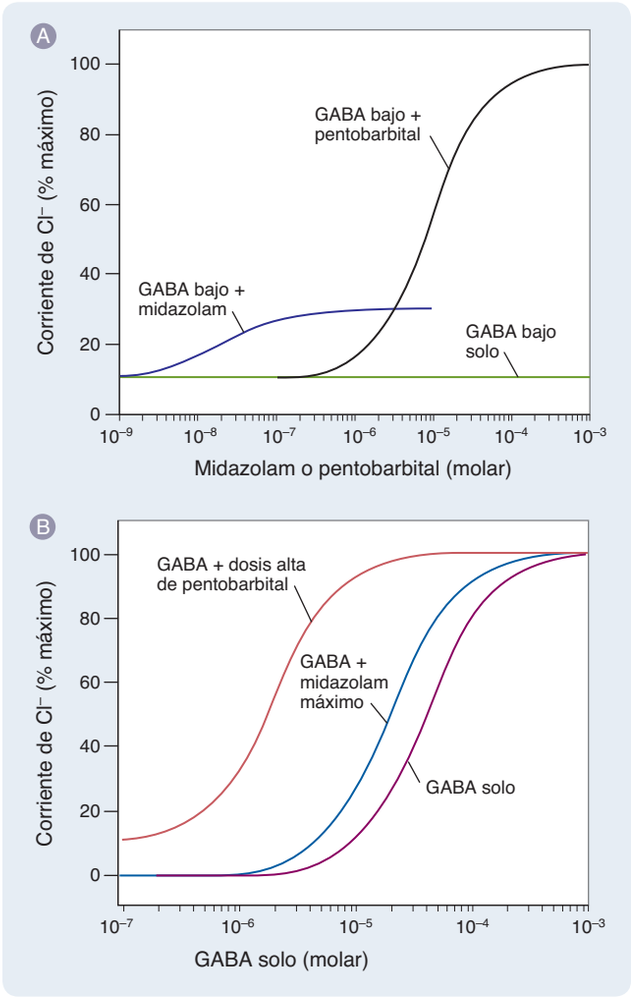


FIGURA 12-6. Efectos de las benzodiazepinas y los barbitúricos sobre la actividad de los receptores $GABA_A$. A) Tanto las benzodiazepinas como los barbitúricos potencian la activación de los receptores $GABA_A$ (medida experimentalmente mediante la corriente de Cl^- pero con potencias y eficacias diferentes. El midazolam (una benzodiazepina) potencia unas tres veces como máximo la corriente provocada por una concentración 10 μM de GABA. Por el contrario, el barbitúrico anestésico pentobarbital aumenta mucho más la corriente provocada por el GABA a 10 μM (casi hasta la respuesta máxima al GABA), pero para conseguir este efecto máximo se necesitan concentraciones superiores a 100 μM. Por tanto, las benzodiazepinas como el midazolam modulan con una potencia alta y una eficacia baja la actividad de los receptores $GABA_A$, mientras que los barbitúricos como el pentobarbital son moduladores de potencia baja y eficacia alta. **B)** Otra forma de comparar la eficacia de las benzodiazepinas y los barbitúricos consiste en medir el grado en el que aumentan la sensibilidad de los receptores $GABA_A$ al GABA. Las concentraciones eficaces máximas del midazolam desplazan la curva dosis-respuesta modestamente a la izquierda, reduciendo la CE_{50} (aumentando la potencia) del GABA unas dos veces. En cambio, el pentobarbital a dosis altas da lugar a un desplazamiento hacia la izquierda mucho mayor, lo cual reduce la CE_{50} del GABA unas 20 veces. El pentobarbital a concentraciones altas también activa directamente los receptores $GABA_A$, incluso en ausencia de GABA (obsérvese que la corriente de Cl^- a una concentración de 10^{-7} de GABA no es 0). Las benzodiazepinas no presentan actividad como agonistas directos.

de las benzodiazepinas está relacionada con la hidrofobia. No obstante, las benzodiazepinas se unen en un porcentaje elevado a varias proteínas del plasma, como la albúmina; su hidrofobia potencia la unión de las proteínas, lo que reduce la concentración libre del fármaco y su paso a través de la barrera hematoencefálica. Por tanto, las benzodiazepinas con un alto grado de unión pueden actuar con menor potencia *in vivo* aun cuando muestren una potencia mayor en estudios *in vitro*. Es más, en condiciones clínicas asociadas a una hipoalbuminemia, como una hemodilución aguda o una insuficiencia hepática, la potencia clínica de las benzodiazepinas puede aumentar de forma espectacular.

Las benzodiazepinas actúan como moduladores alostéricos positivos al potenciar la apertura del canal del receptor $GABA_A$ en presencia de GABA (fig. 12-6). Las benzodiazepinas *aumentan la frecuencia de apertura de los canales* en presencia de concentraciones bajas de GABA; a concentraciones de GABA similares a las de las sinapsis, *la desactivación de los receptores se lentifica*. *Ambas acciones provocan un aumento neto de la entrada de* Cl^-. Además, los receptores $GABA_A$ en estado abierto tienen una mayor afinidad por el GABA que en estado cerrado, de modo que la capacidad de las benzodiazepinas de favorecer la apertura del canal parece aumentar, de forma secundaria, la afinidad por los agonistas.

Las benzodiazepinas no activan los receptores $GABA_A$ naturales en ausencia de GABA, pero sí que activan determinados receptores mutantes y potencian la activación máxima debida a agonistas parciales, lo cual indica que son **agonistas alostéricos positivos** (fig. 12-7). Este mecanismo concuerda con la ubicación conocida del sitio de unión de las benzodiazepinas en la interfase entre los dominios externos de las subunidades α y γ. Este sitio es un homólogo estructural de los dos sitios agonistas para el GABA en las interfases entre las subunidades β y α.

En estudios de dosis y respuesta con GABA, las benzodiazepinas desvían la curva de respuesta hacia la izquierda, aumentando la potencia aparente del GABA hasta el triple de su valor original (fig. 12-6 B). Éste es un efecto alostérico menor que el que provocan otros moduladores, como los barbitúricos u otros anestésicos generales (v. el caso del etomidato, más adelante en este capítulo). Como las benzodiazepinas tienen una eficacia limitada, las posibilidades de causar la muerte con una sobredosis son menores. No obstante, el margen de seguridad baja cuando se coadministran las benzodiazepinas con alcohol u otros sedantes o hipnóticos.

Aplicaciones clínicas

Las benzodiazepinas se emplean como facilitadores del sueño, ansiolíticos, sedantes, antiepilépticos y relajantes musculares, y para tratar los síntomas de abstinencia del alcohol etílico (tabla 12-2). Las benzodiazepinas ejercen su efecto ansiolítico mediante la inhibición de las sinapsis del sistema límbico, una región del SNC que controla el comportamiento emocional y que se caracteriza por poseer una gran densidad de receptores $GABA_A$. Las benzodiazepinas como el **diazepam** y el **alprazolam** se utilizan para mitigar la ansiedad crónica y grave asociada a algunas formas de depresión y esquizofrenia. Dado su potencial de desarrollar tolerancia, dependencia y adicción, el uso de benzodiazepinas tiene que ser intermitente. En situaciones agudas, como puede ser la preparación prequirúrgica, el **midazolam** suele utilizarse como ansiolítico/sedante/amnésico de efecto rápido y de corta duración. Las benzodiazepinas suelen ser adecuadas como sedantes para intervenciones breves e incómodas que conllevan un dolor agudo mínimo, como ocurre con las endoscopias. No obstante, cuando se combinan con opioides, puede producirse una sinergia de potenciación de la sedación y la depresión respiratoria. Si se administran benzodiazepinas antes de la anestesia general, no es tan necesario usar hipnóticos.

Muchas benzodiazepinas, entre ellas el **estazolam,** el **flurazepam,** el **quazepam,** el **temazepam,** el **triazolam** y el **zolpidem,** se recetan para tratar el insomnio. Las benzodiazepinas facilitan la conciliación del sueño y aumentan su duración global. También alteran la proporción de las distintas fases del sueño: aumentan la duración del sueño sin movimiento rápido de los ojos (NREM; el sueño ligero que normalmente abarca más o menos la mitad del tiempo de sueño) de fase 2 y disminuyen la duración del sueño REM (la fase caracterizada por sueños frecuentes). Después de un uso prolongado, estos efectos pueden disminuir si aparece tolerancia. En una persona sana, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas inducen cambios respiratorios comparables a los del sueño natural, y no causan cambios cardiovasculares importantes. Los pacientes con una enfermedad pulmonar o cardiovascular

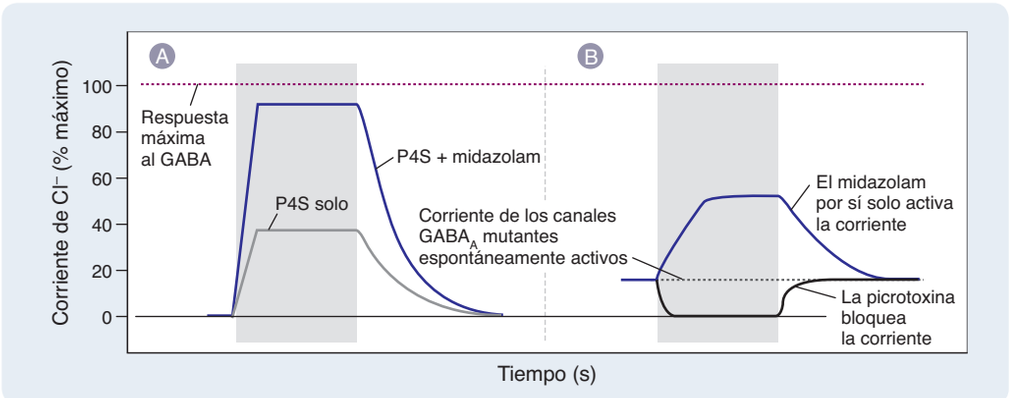


FIGURA 12-7. Pruebas de que las benzodiazepinas aumentan las probabilidades de apertura de los canales de receptores $GABA_A$. A) Cuando se activan los receptores $GABA_A$ mediante concentraciones saturantes del agonista parcial P4S, el midazolam aumenta la corriente máxima. Esto indica que la eficacia del P4S (la probabilidad máxima de apertura de canales) aumenta con la adición de midazolam. **B)** Los receptores $GABA_A$ con una mutación en un solo punto son activos de forma espontánea, lo cual puede demostrarse con la pérdida de corriente que causa la picrotoxina (un antagonista no competitivo de los receptores $GABA_A$). Cuando estos receptores mutantes quedan expuestos al midazolam, la cantidad de corriente aumenta, lo cual indica que el midazolam influye directamente en la apertura de los receptores $GABA_A$. Este efecto no se observa en los canales de tipo natural, que sólo se abren de forma espontánea en raras ocasiones.

TABLA 12-2. Usos clínicos y duración relativa del efecto de varias benzodiazepinas

BENZODIAZEPINA	USOS CLÍNICOS	DURACIÓN DE SU EFECTO
Clorazepato	Trastornos de ansiedad, convulsiones	Corta (3 h a 8 h)
Midazolam	Preanestésico, anestésico general i.v.	Corta (3 h a 8 h)
Alprazolam	Trastornos de ansiedad, fobias	Intermedia (11 h a 20 h)
Lorazepam	Trastornos de ansiedad, estado epiléptico, anestésico general i.v.	Intermedia (11 h a 20 h)
Clordiazepóxido	Trastornos de ansiedad, abstinencia del alcohol	Larga (1 día a 3 días)
Clonazepam	Convulsiones	Larga (1 día a 3 días)
Diazepam	Trastornos de ansiedad, estado epiléptico, relajante muscular, anestésico general i.v., abstinencia del alcohol	Larga (1 día a 3 días)
Triazolam	Insomnio	Corta (3 h a 8 h)
Estazolam	Insomnio	Intermedia (11 h a 20 h)
Temazepam	Insomnio	Intermedia (11 h a 20 h)
Flurazepam	Insomnio	Larga (1 día a 3 días)
Quazepam	Insomnio	Larga (1 día a 3 días)

pueden sufrir una depresión respiratoria o cardiovascular notable por causa de una depresión bulbar con las dosis terapéuticas habituales de estos fármacos. Los pacientes que han sufrido daños cerebrales por ictus o traumatismos craneales pueden también quedar profundamente sedados con estos fármacos.

Las benzodiazepinas sedantes difieren en cuanto a velocidad de aparición del efecto, la duración de éste y la tendencia a causar insomnio de rebote al interrumpir su administración. Por ejemplo, el **flurazepam** es una benzodiazepina con efecto de larga duración que facilita la aparición y el mantenimiento del sueño y que aumenta su duración. Si bien no causa un insomnio de rebote notable, su semivida de eliminación (unas 74 h) y la acumulación de metabolitos activos pueden causar sedación durante el día. El **triazolam** es una benzodiazepina con efecto de rápida aparición que también disminuye el tiempo necesario para dormirse. Se recomienda administrar este fármaco de forma intermitente, y no de forma continuada, para reducir el insomnio de rebote asociado a la interrupción del tratamiento. El **zolpidem** es único entre los sedantes empleados para el insomnio por su interacción selectiva con los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades α_1. Esta selectividad va asociada a un menor efecto como relajante muscular y como ansiolítico, pero aun así puede generar como efectos adversos tolerancia y amnesia.

Las benzodiazepinas también tienen efectos antiepilépticos. Para esta indicación suele utilizarse el **clonazepam,** ya que sus efectos anticonvulsivos no van acompañados de una discapacidad psicomotora notable. Los fármacos empleados en el tratamiento de la epilepsia se explican más a fondo en el capítulo 15.

Las benzodiazepinas reducen la espasticidad del músculo esquelético al potenciar la actividad de las interneuronas motoras de la médula espinal. El **diazepam** se emplea para aliviar los espasmos musculares causados por traumatismos físicos, así como también la espasticidad muscular asociada a trastornos degenerativos neuromusculares como la esclerosis múltiple; las dosis altas que se necesitan para que tenga estos efectos suelen provocar sedación.

Farmacocinética y metabolismo

Las benzodiazepinas pueden administrarse por las vías oral, transmucosa, intravenosa e intramuscular. El carácter lipófilo de las benzodiazepinas explica su rápida y completa absorción. Si bien estos fármacos y sus metabolitos activos se unen a proteínas del plasma, no compiten con otros fármacos unidos a proteínas. Las benzodiazepinas se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450 microsómicas, concretamente la CYP3A4, y después se excretan en la orina en forma de glucurónidos o metabolitos oxidados. La administración prolongada de benzodiazepinas no induce de forma notable la actividad metabolizadora enzimática hepática de fármacos. No obstante, otros fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4 (p. ej., el ketoconazol y los antibióticos macrólidos) pueden potenciar los efectos de las benzodiazepinas, mientras que los fármacos que inducen la CYP3A4 (p. ej., la rifampicina, el omeprazol o el nifedipino) pueden disminuir su eficacia. Los pacientes con insuficiencia hepática, entre ellos ancianos y niños muy pequeños, pueden prolongar los efectos de la administración de benzodiazepinas. Algunos metabolitos de las benzodiazepinas (p. ej., el **desmetildiazepam**) siguen teniendo actividad farmacológica y se eliminan más lentamente que el fármaco original.

Efectos adversos

Los efectos adversos de las benzodiazepinas se relacionan principalmente con sus efectos terapéuticos en situaciones indeseadas: amnesia, hipersedación y ataxia. En pacientes con insomnio, entre los efectos adversos raros pero ocasionalmente peligrosos del zolpidem y otras benzodiazepinas se cuentan el sonambulismo, conducir o comer durante el sueño. La seguridad relativa de las benzodiazepinas se debe a su limitada eficacia en la modulación de los receptores $GABA_A$. Las dosis altas de benzodiazepinas raras veces causan la muerte, salvo que se administren con otros fármacos o drogas, como pueden ser el etanol, los depresores del SNC, los analgésicos opioides o los antidepresivos tricíclicos. El aumento en la depresión del SNC que se ha observado

con el uso concomitante de etanol y benzodiazepinas se debe a los efectos sinérgicos de éstos sobre los receptores $GABA_A$ y la inhibición mediada por el etanol de la CYP3A4. Este efecto se produce cuando se consume el etanol rápidamente, ya que esto reduce el aclaramiento de las benzodiazepinas.

Las sobredosis de benzodiazepinas pueden revertirse mediante un antagonista de las benzodiazepinas como el **flumazenil.** Si bien el flumazenil tiene efectos clínicos mínimos por sí mismo, antagoniza los efectos de las benzodiazepinas agonistas, compitiendo por ocupar los sitios de alta afinidad para benzodiazepinas que hay en los receptores $GABA_A$ (v. fig. 12-3 B). En pacientes con dependencia de las benzodiazepinas, el flumazenil puede causar un síndrome de abstinencia grave. Este fármaco no antagoniza los efectos de los barbitúricos o el etanol.

Tolerancia y dependencia

El uso crónico de benzodiazepinas induce tolerancia, que se manifiesta por un descenso de la eficacia, tanto de las benzodiazepinas como de los barbitúricos. Los modelos animales sugieren que la tolerancia a las benzodiazepinas se debe a una disminución en la expresión de los receptores de benzodiazepinas ($GABA_A$) en las sinapsis. Otro posible mecanismo de tolerancia puede ser el desacoplamiento entre el sitio de unión de benzodiazepinas y el sitio de unión del GABA. Una interrupción repentina de un tratamiento crónico con benzodiazepinas puede provocar un síndrome de abstinencia caracterizado por confusión, ansiedad, agitación e insomnio.

Barbitúricos

Los sitios del SNC afectados por los **barbitúricos** están muy repartidos; incluyen la médula espinal, el tronco encefálico (el núcleo cuneiforme, la sustancia negra, el sistema reticular activador) y el cerebro (la corteza, el tálamo, el cerebelo). El principal mecanismo por el que los barbitúricos reducen la excitabilidad neuronal consiste en un aumento de la inhibición mediada por el GABA a través de los receptores $GABA_A$. La transmisión GABAérgica potenciada por los barbitúricos en el tronco encefálico suprime el sistema reticular activador (v. cap. 8), de modo que se produce sedación, amnesia y pérdida de consciencia. La transmisión GABAérgica aumentada en las neuronas motoras de la médula espinal relaja los músculos y suprime los reflejos. No se ha demostrado que los barbitúricos sean selectivos para subtipos de receptores $GABA_A$ que contengan combinaciones específicas de subunidades. Todavía no se conoce la estoiquiometría de los sitios de unión de los barbitúricos en los receptores $GABA_A$.

Los barbitúricos anestésicos **tiopental, pentobarbital** y **metohexital** actúan como agonistas de los receptores $GABA_A$ y como potenciadores de las respuestas de los receptores ante el GABA. Los barbitúricos antiepilépticos como el **fenobarbital** producen un agonismo mucho menos directo sobre los receptores $GABA_A$ naturales. La activación directa de los receptores $GABA_A$ no está mediada a través de los sitios de unión del GABA, sino que depende de sitios específicos para los barbitúricos en las subunidades β.

A concentraciones de barbitúricos clínicamente relevantes, el grado de hiperpolarización de la membrana por la activación directa de los receptores $GABA_A$ es muy inferior al de potenciación del agonismo frente al GABA. *El principal efecto de los barbitúricos consiste en potenciar la eficacia del GABA prolongando el tiempo que el canal de cloro permanece abierto, con lo que pueden entrar muchos más iones de Cl^- por cada canal activado* (v. fig. 12-6 A). Esto eleva el grado de hiperpolarización y reduce la excitabilidad de la célula diana. El efecto de potenciación del GABA de los barbitúricos es mayor que el de las benzodiazepinas (v. fig. 12-6 B). La activación directa y la potenciación del GABA que causan los barbitúricos pueden ir asociadas a distintos sitios de unión o, como veremos más adelante con el etomidato, pueden reflejar acciones en una sola clase de sitios. En correspondencia con su relativa eficacia para potenciar el GABA, las sobredosis de benzodiazepinas de baja eficacia son muy sedantes pero raramente peligrosas, mientras que una sobredosis de barbitúricos puede causar una profunda hipnosis o coma, una depresión respiratoria y la muerte si no se instaura un tratamiento de soporte vital.

Los barbitúricos no sólo afectan a los receptores $GABA_A$, sino también a receptores que intervienen en la neurotransmisión excitadora. Los barbitúricos reducen el efecto activador del glutamato sobre el receptor AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) (fig. 12-8 B), con lo que reducen tanto la despolarización de la membrana como la excitabilidad neuronal. A concentraciones anestésicas, el pentobarbital también reduce la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje, lo cual inhibe las descargas neuronales de alta frecuencia.

Aplicaciones clínicas

Antes del descubrimiento de las benzodiazepinas, los efectos sedantes/hipnóticos de los barbitúricos solían aprovecharse para

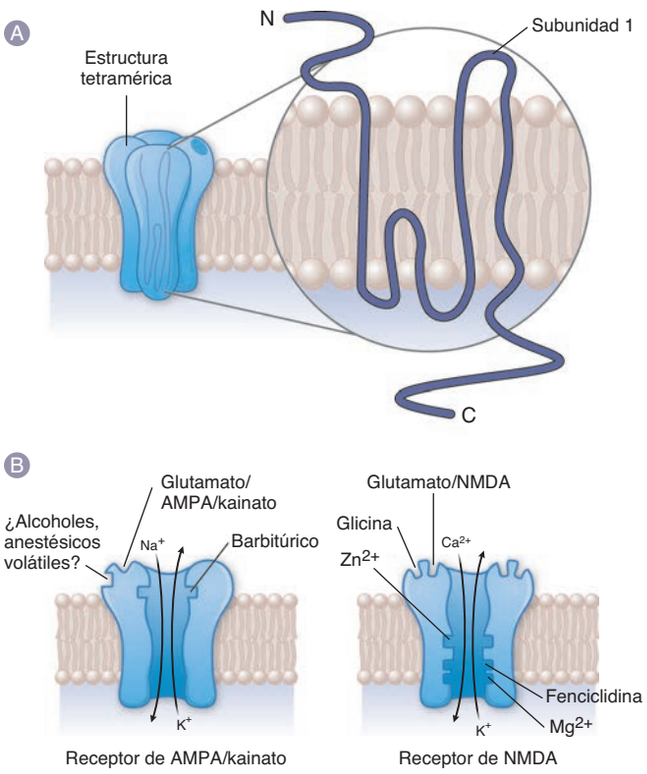


FIGURA 12-8. Representación esquemática de los receptores de glutamato ionotrópicos. A) Los tres receptores ionotrópicos de glutamato son complejos tetraméricos compuestos de las mismas subunidades (con lo que se denominan **homoméricos**) o varias distintas (con lo que se denominan **heteroméricos**). En la estructura de la derecha se ve una subunidad de un receptor de glutamato ionotrópico, que atraviesa la membrana tres veces y tiene una horquilla que no llega a ocupar toda la membrana y que, al yuxtaponerse con giros homólogos de las otras tres subunidades, forma el recubrimiento del poro del canal iónico. **B)** Aquí se ven los principales sitios de unión de los receptores de glutamato ionotrópicos de las clases AMPA/kainato y NMDA. Si bien existen datos indirectos sobre la localización de muchos de los sitios de unión de fármacos que hay representados en este diagrama, aún tiene que establecerse su localización definitiva.

tratar el insomnio o la ansiedad. Las benzodiazepinas han sustituido en gran parte a los barbitúricos en la mayoría de aplicaciones clínicas, porque las benzodiazepinas son más seguras, causan menos tolerancia, tienen menos síntomas de abstinencia y afectan menos a las enzimas metabolizadoras de fármacos. Los barbitúricos aún se emplean para inducir una anestesia general, como antiepilépticos y con fines neuroprotectores (tabla 12-3).

Los barbitúricos liposolubles, como el **tiopental,** el **metohexital** y el **pentobarbital,** se emplean para inducir una anestesia general. Estos fármacos entran rápidamente en el cerebro al administrarlos por vía intravenosa y luego se redistribuyen a tejidos menos irrigados. Esta redistribución lejos del SNC determina que su efecto sea de poca duración tras la administración de un solo bolo. De los barbitúricos anestésicos también se habla en el capítulo 16.

Los barbitúricos como el **fenobarbital** son antiepilépticos eficaces. Como se explica en el capítulo 15, las convulsiones se caracterizan por una despolarización rápida de las neuronas del SNC que activan potenciales de acción de forma repetida. Los barbitúricos reducen la actividad epiléptica potenciando por un lado la inhibición sináptica mediada por el GABA e inhibiendo por otro la transmisión excitadora mediada por los receptores de AMPA. El fenobarbital se emplea para tratar convulsiones focales y tonicoclónicas a concentraciones que producen una sedación mínima.

La supresión profunda de la actividad neuronal mediante barbitúricos puede producir silencio electroencefalográfico, denominado coma barbitúrico. Este estado va asociado a una bajada en el consumo de oxígeno en el cerebro y a una disminución del flujo sanguíneo. Estos efectos pueden proteger el cerebro de lesiones isquémicas en condiciones patológicas asociadas a un menor suministro de oxígeno (p. ej., hipoxia, anemia profunda, shock o edema cerebral) o a una mayor demanda de oxígeno (p. ej., estado epiléptico). Para inducir un coma por barbitúricos, la administración del bolo va seguida de una infusión (o de varios bolos más) para mantener la concentración del fármaco en el SNC en valores terapéuticos.

Farmacocinética y metabolismo

Al igual que las benzodiazepinas, los barbitúricos pueden administrarse por vía oral o intravenosa. La administración oral puede implicar un metabolismo de primer paso significativo y reducir su biodisponibilidad. El **metohexital** también puede absorberse por las mucosas. La capacidad de un barbitúrico de atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el SNC está determinada en gran parte por su liposolubilidad. Por consiguiente, la terminación de los efectos agudos del fármaco en el SNC depende principalmente de su redistribución desde el cerebro, primero a zonas muy irrigadas como la circulación esplácnica, luego al músculo esquelético y por último a tejidos adiposos poco irrigados. Como consecuencia, la administración de un barbitúrico mediante inyección de un bolo intravenoso que se redistribuya rápidamente sólo tiene un efecto de corta duración en el SNC. La administración crónica de barbitúricos lipófilos puede tener un efecto prolongado gracias a la gran capacidad de captación del tejido adiposo, que determina un volumen de distribución elevado y una semivida de eliminación larga.

Los barbitúricos sufren un metabolismo hepático extenso antes de su excreción renal. Las enzimas del citocromo P450 que metabolizan los barbitúricos son la CYP3A4, la CYP3A5 y la CYP3A7. El uso crónico de barbitúricos provoca un aumento de la expresión de estas enzimas, lo cual acelera el metabolismo de los barbitúricos (y favorece por tanto la aparición de tolerancia) y otros sustratos de estas enzimas. Por este motivo, el uso de barbitúricos puede potenciar el metabolismo de otros sedantes/hipnóticos, así como también de las benzodiazepinas, la fenitoína, la digoxina, los anticonceptivos orales, las hormonas esteroideas, las sales biliares, el colesterol y las vitaminas D y K, si bien la presencia simultánea de barbitúricos y estos agentes ralentizará su biotransformación. Los pacientes ancianos (que en muchos casos presentan un funcionamiento hepático disminuido) y los pacientes con una hepatopatía grave aclaran los barbitúricos más lentamente; incluso con dosis normales de sedantes o hipnóticos pueden darse unos efectos más acusados en el SNC de estos pacientes, como le pasó al señor B. del caso introductorio. Dado que los compuestos ácidos como el fenobarbital se excretan más rápido en la orina alcalina, la administración intravenosa de bicarbonato de sodio acelera el aclaramiento.

Efectos adversos

Como los barbitúricos actúan en muchos sitios diferentes y presentan poca selectividad y gran eficacia en la potenciación de la activación de los receptores $GABA_A$, el índice terapéutico de estos fármacos es relativamente bajo. Al contrario que las benzodiazepinas, las dosis altas de barbitúricos pueden causar una depresión respiratoria y del SNC mortal. Los barbitúricos anestésicos como el pentobarbital tienen más probabilidades de inducir una depresión profunda del SNC que los antiepilépticos como el fenobarbital (tabla 12-4). Además, como bien ejemplificaba el caso del señor B., la administración concomitante de barbitúricos y otros depresores del SNC, en muchos casos el etanol,

TABLA 12-3. Usos clínicos y duración relativa del efecto de varios barbitúricos

BARBITÚRICO	USOS CLÍNICOS	DURACIÓN DEL EFECTO
Metohexital	Inducción de anestesia y su mantenimiento a corto plazo	Ultracorta (5 min a 15 min)
Tiopental	Inducción de anestesia y su mantenimiento a corto plazo, tratamiento urgente de convulsiones	Ultracorta (5 min a 15 min)
Amobarbital	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de convulsiones	Corta (3 h a 8 h)
Pentobarbital	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de convulsiones	Corta (3 h a 8 h)
Secobarbital	Insomnio, sedación preoperatoria, tratamiento urgente de convulsiones	Corta (3 h a 8 h)
Fenobarbital	Tratamiento de convulsiones, estado epiléptico	Larga (días)

La duración del efecto de un barbitúrico está determinada por la rapidez con la que se distribuye del cerebro a otros compartimentos menos vascularizados, especialmente los músculos y los tejidos grasos.

TABLA 12-4. Comparación del pentobarbital y el fenobarbital

	PENTOBARBITAL	FENOBARBITAL
Vías de administración	Oral, i.m,, i.v., rectal	Oral, i.m., i.v.
Duración del efecto	Corta (1 h a 4 h)	Larga (días)
Supresión de la actividad neuronal espontánea	Sí	Mínima
Actividad en el receptor $GABA_A$	Principal: aumenta la eficacia del GABA al reducir el tiempo de apertura del canal de cloro Menor: activación directa del receptor $GABA_A$	Aumenta la eficacia del GABA al aumentar el tiempo de apertura del canal de cloro
Actividad en el receptor de glutamato	Antagonista no competitivo en el receptor de AMPA (de dos a tres veces más potente que el fenobarbital)	Antagonista no competitivo en el receptor de AMPA
Usos terapéuticos	Sedación preoperatoria Tratamiento urgente de convulsiones	Anticonvulsivo

4 provoca una depresión del SNC más grave que la causada por los barbitúricos solos.

Tolerancia y dependencia

El mal uso repetido y extendido de los barbitúricos induce tolerancia y dependencia fisiológica. El uso prolongado de barbitúricos aumenta la actividad de las enzimas del citocromo P450 y acelera el metabolismo de aquellos, lo cual contribuye a la aparición de tolerancia a los barbitúricos y tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, otros sedantes/hipnóticos y el etanol. La aparición de dependencia fisiológica provoca un síndrome de abstinencia del fármaco caracterizada por temblores, ansiedad, insomnio y excitabilidad del SNC. Si no se tratan, estos signos de abstinencia pueden desembocar en convulsiones y parada cardíaca.

Etomidato, propofol y alfaxalona

El **etomidato,** el **propofol** y la **alfaxalona** son fármacos que se emplean para la inducción de la anestesia general. Del etomidato y el propofol se habla también en el capítulo 16. Al igual que los barbitúricos, estos anestésicos intravenosos actúan sobre todo en los receptores $GABA_A$. El etomidato es especialmente útil durante la inducción de una anestesia en pacientes hemodinámicamente inestables. El propofol es el anestésico más utilizado en Estados Unidos: se utiliza tanto para la inducción de anestesia con un único bolo como para el mantenimiento de ésta mediante infusión intravenosa continua. La alfaxalona es un **esteroide neuroactivo** que en pocas ocasiones se usa en el ámbito clínico.

Mecanismos de acción

Al igual que los barbitúricos, el etomidato, el propofol y la alfaxalona potencian la activación de los receptores $GABA_A$ por el GABA y, a concentraciones altas, pueden actuar como agonistas. Con el etomidato, estos dos efectos muestran una estereoselectividad similar. Los análisis cuantitativos indican que ambos efectos están causados por la unión del etomidato con un único conjunto de dos sitios alostéricos idénticos en cada receptor. Se desconoce si el mecanismo de acción del propofol y la alfaxalona puede ser parecido.

El etomidato y el propofol actúan selectivamente sobre los receptores $GABA_A$ que contienen subunidades β_2 y β_3. Según se ha visto en experimentos con animales, en los que las subunidades β_3 se expresan en forma de transgenes, los receptores con subunidades β_3 son los más importantes para la hipnosis y la relajación muscular asociados a la anestesia general. La alfaxalona muestra poca selectividad entre los receptores $GABA_A$ sinápticos, pero es más potente en los receptores extrasinápticos que contienen subunidades δ.

Farmacocinética y metabolismo

El etomidato y el propofol inducen la anestesia rápidamente tras la inyección de un bolo intravenoso. Al igual que los barbitúricos, estos fármacos hidrófobos atraviesan la barrera hematoencefálica a gran velocidad. El efecto de una dosis en bolo en el SNC dura sólo unos minutos, debido a que la redistribución a los músculos y otros tejidos reduce con rapidez las concentraciones de fármaco en el SNC. El propofol tiene un volumen de distribución muy grande, y puede administrarse mediante infusiones continuas prolongadas sin que se produzcan cambios notables en el aclaramiento aparente del fármaco. El metabolismo del etomidato y el propofol es, sobre todo, hepático.

Efectos adversos

El etomidato inhibe la síntesis de cortisol y aldosterona. Se cree que la supresión de la producción de cortisol está entre las causas de mortalidad en pacientes críticos que reciben infusiones de etomidato prolongadas; para evitar esta complicación resulta eficaz administrar glucocorticoides. Por lo general, el etomidato se usa sólo para inducir una anestesia con una sola dosis, no para mantener la anestesia. En unos pocos casos se usa también a dosis subhipnóticas para tratar tumores metastásicos productores de cortisol.

El efecto tóxico principal del propofol como anestésico general es la disminución del gasto cardíaco y del tono vascular. En pacientes hipovolémicos o que, al igual que muchos pacientes ancianos, dependen del tono vascular para mantener la presión sanguínea, se observa hipotensión. El propofol se administra en forma de emulsión lipídica, y se han dado casos de hiperlipidemia en pacientes a los que se les han administrado infusiones prolongadas para sedarlos.

Existen cada vez más indicios en modelos celulares y animales de que los moduladores positivos de los receptores $GABA_A$ provocan neurotoxicidad y aumentan la neuroapoptosis. Se ha planteado que el mecanismo de esta toxicidad, que no se observa en animales adultos, reside en que los receptores $GABA_A$ son excitadores en algunas neuronas fetales y neonatales (v. lo anterior), con lo que se produce excitotoxicidad en presencia de determinados fármacos. Estos datos han suscitado temores sobre los posibles daños

en los cerebros de fetos humanos y neonatos expuestos a anestésicos generales. En la actualidad se están realizando diversos estudios clínicos para evaluar la relevancia clínica de esta toxicidad.

Agonistas y antagonistas de los receptores $GABA_B$

El **baclofeno** es el único compuesto de uso clínico en la actualidad que va dirigido a los receptores $GABA_B$. Primero se sintetizó como análogo del GABA y se cribó por su acción antiespástica antes de que se descubrieran los receptores $GABA_B$. Después se halló que el baclofeno es un agonista selectivo de los receptores $GABA_B$. Se utiliza sobre todo para tratar la espasticidad asociada a las enfermedades neuronales motoras (p. ej., la esclerosis múltiple) o a las lesiones de la médula espinal. El baclofeno por vía oral se emplea en casos de espasticidad leve. La espasticidad grave puede tratarse con baclofeno por vía intrarraquídea, a dosis muy inferiores a las necesarias por vía general. Como el baclofeno activa los receptores de GABA metabotrópicos de la médula espinal, estimula los segundos mensajeros en sentido descendente para que actúen sobre los canales de calcio y potasio. Si bien el baclofeno se receta sobre todo para tratar la espasticidad, las observaciones clínicas apuntan a que también modula el dolor y la cognición, y se está investigando como tratamiento de las drogadicciones.

El baclofeno se absorbe lentamente tras su administración por vía oral; las concentraciones pico en plasma se alcanzan a los 90 min. Tiene un volumen de distribución modesto y no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. El baclofeno se elimina de la circulación sobre todo de forma inalterada a través de la orina; alrededor del 15 % del fármaco se metaboliza en el hígado antes de su excreción en la bilis. La semivida de eliminación es de unas 5 h en pacientes con una función renal normal, y se administra habitualmente tres veces al día. Tras la inyección intrarraquídea e infusión, los efectos espasmolíticos se observan al cabo de 1 h y los efectos máximos se observan a las 4 h.

Los efectos adversos del baclofeno son, entre otros, sedación, somnolencia y ataxia; estos efectos adversos empeoran cuando se toma el baclofeno con otros sedantes. En caso de insuficiencia renal pueden desencadenarse efectos adversos a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas de fármaco. Una sobredosis de baclofeno puede producir visión borrosa, hipotensión, depresión cardíaca y respiratoria y coma.

Parece ser que no aparece tolerancia al baclofeno oral. Por el contrario, es frecuente que, tras empezar a administrar baclofeno intrarraquídeo, se tengan que aumentar las dosis a lo largo del primer o el segundo año. La abstinencia de baclofeno, especialmente de la infusión intrarraquídea, puede desencadenar hiperespasticidad aguda, rabdomiólisis, prurito, delirios y fiebre. La abstinencia también ha provocado insuficiencia multiorgánica, anomalías en la coagulación, shock y muerte en algunos casos. Si los síntomas de la abstinencia persisten, pueden tratarse eficazmente con benzodiazepinas, propofol, administración intrarraquídea de opioides y readministración de baclofeno.

Consumo de sustancias de abuso que alteran la fisiología del GABA

Etanol

El etanol actúa como ansiolítico y sedante debido a que causa una depresión del SNC, pero tiene un potencial tóxico importante. Parece ser que ejerce sus efectos actuando en varias dianas, entre ellas los receptores $GABA_A$ y el glutamato. El etanol incrementa la entrada de Cl^- mediada por los $GABA_A$ e inhibe los efectos excitadores del glutamato en los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato). El etanol interactúa de forma sinérgica con otros sedantes, hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, antiepilépticos y opioides.

La tolerancia y la dependencia del etanol van asociadas a cambios en la función de los receptores $GABA_A$. En modelos animales, la administración crónica de etanol amortigua la potenciación que ejerce el propio etanol sobre la entrada de Cl^- inducida por el GABA en la corteza cerebral y el cerebelo. La tolerancia aguda al etanol se produce sin que haya cambios en el número de receptores $GABA_A$, mientras que la exposición crónica al etanol altera la expresión de las subunidades de receptores $GABA_A$ en la corteza y el cerebelo. Puede que los cambios en la composición de las subunidades de los receptores $GABA_A$ sean la causa de los cambios en la función de los receptores asociados al uso crónico de etanol.

Otros mecanismos que se han planteado para explicar la tolerancia al etanol son las modificaciones postraduccionales en los receptores $GABA_A$ y los cambios en los sistemas de segundos mensajeros, como pueden ser, por ejemplo, las alteraciones en los patrones de expresión de distintas isoformas de la proteína cinasa C. La regulación al alza de la expresión de los receptores de NMDA que se produce con el uso prolongado de etanol puede explicar la hiperexcitabilidad asociada a la abstinencia de etanol.

Las benzodiazepinas, como el **diazepam** y el **clordiazepóxido,** reducen los temblores, la agitación y otros efectos de la abstinencia aguda de etanol. El uso de estos medicamentos en un paciente con abstinencia por abuso crónico de alcohol puede evitar también que sufra convulsiones por causa de la abstinencia *(delirium tremens).*

Hidrato de cloral, ácido γ-hidroxibutírico y flunitrazepam

El **hidrato de cloral** es un sedante/hipnótico antiguo que en la actualidad se usa en muy pocos casos para combatir el insomnio. En ocasiones se ha aprovechado para incapacitar a personas contra su voluntad; por ejemplo, para facilitar la ejecución de un crimen. El **ácido γ-hidroxibutírico (GHB)** es un isómero del GABA con utilidad clínica como sedante y como tratamiento de la narcolepsia, pero que tiene un uso ilícito mucho más extendido como droga recreativa y como droga «cita-violación». Hay datos recientes que indican que el GHB actúa en parte activando los receptores $GABA_B$, pero también es una molécula endógena que puede actuar como neurotransmisor en otros receptores que aún no se han identificado. Al igual que los barbitúricos, las dosis altas de GHB pueden producir una sedación profunda y coma, y sus efectos se ven potenciados con el etanol. El **flunitrazepam** es una benzodiazepina de acción rápida que puede causar amnesia, de modo que una persona no recordará lo que ocurrió mientras estaba bajo los efectos de esta droga. También se ha observado que esta sustancia se usa como droga «cita-violación».

FISIOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA

Las sinapsis glutamatérgicas se distribuyen por todo el SNC. La unión del glutamato a sus receptores da comienzo a lo siguiente: respuestas neuronales excitadoras asociadas a la activación de las neuronas motoras; respuestas sensitivas agudas, entre ellas la aparición de una mayor sensación de dolor (hiperalgesia); cambios sinápticos que se dan en ciertos tipos de formación de memoria, y neurotoxicidad cerebral causada por una isquemia encefálica, así como también deficiencias funcionales por lesiones de la médula espinal. Si bien las aplicaciones clínicas de la farmacología del glutamato son aún pocas, se prevé que la far-

macología del glutamato vaya cobrando importancia como área de la neurofarmacología.

Metabolismo del glutamato

La síntesis de glutamato se da por dos vías distintas. En una de estas vías, el α-cetoglutarato formado en el ciclo de Krebs se transamina a glutamato en los terminales nerviosos del SNC, un paso vinculado directamente a la conversión de GABA (v. fig. 12-2 A). Otra opción es que la glutamina producida y secretada en las células gliales se transporte a los nervios terminales y se convierta en glutamato mediante la **glutaminasa** (v. fig. 12-2 B).

El glutamato se libera mediante exocitosis dependiente de calcio de las vesículas que contienen el transmisor, y se elimina de la hendidura sináptica mediante transportadores de recaptación del glutamato que hay en los terminales de los nervios presinápticos y en la membrana plasmática de las células gliales. Estos transportadores son dependientes de sodio y tienen una gran afinidad por el glutamato. En células gliales, la enzima **glutamina sintetasa** convierte el glutamato en glutamina, que se recicla en los terminales nerviosos adyacentes y se convierte otra vez en glutamato. La glutamina generada en las células gliales también puede entrar en el ciclo de Krebs y pasar por reacciones de oxidación; el α-cetoglutarato entra en las neuronas y repone el α-cetoglutarato consumido durante la síntesis de glutamato (v. fig. 12-2 B).

Receptores de glutamato

Al igual que con los receptores de GABA, los receptores de glutamato se dividen en subgrupos **ionotrópicos** y **metabotrópicos.**

Receptores de glutamato ionotrópicos

Los receptores de glutamato ionotrópicos median las respuestas sinápticas excitadoras rápidas. Estos receptores son canales selectivos de cationes con varias subunidades que al activarse hacen posible el flujo de iones Na^+, K^+ y, en algunos canales, Ca^{2+} por las membranas plasmáticas. Se cree que los receptores de glutamato ionotrópicos son tetrámeros compuestos de distintas subunidades, cada una con dominios helicoidales que atraviesan la membrana tres veces, además de una secuencia corta que genera el poro del canal cuando se acopla el tetrámero completo (fig. 12-8 A).

Hay tres subtipos principales de canales iónicos dependientes de glutamato, clasificados según su activación por parte de los agonistas selectivos: **AMPA, kainato** y **NMDA.** La diversidad de receptores ionotrópicos viene de las diferencias en la secuencia de aminoácidos debidas al corte y empalme del ARNm y la edición del ARNm postraduccional, y del uso de las distintas combinaciones de subunidades que conforman los receptores (tabla 12-5).

Los receptores de **AMPA** están por todo el SNC, especialmente en el hipocampo y la corteza cerebral. Se han identificado cuatro subunidades (de GluR1 a GluR4; tabla 12-5). La activación de los receptores de AMPA produce principalmente la entrada de Na^+ (así como también una cierta salida de K^+), lo cual les permite regular la despolarización rápida postsináptica excitadora en las sinapsis glutamatérgicas (fig. 12-8 B). Si bien la mayoría de los receptores de AMPA del SNC tienen una permeabilidad baja al Ca^{2+}, la ausencia de ciertas subunidades (como GluR2) en el complejo del receptor aumenta la permeabilidad del canal al calcio. La entrada de calcio por los receptores de AMPA puede tener relación con los cambios a largo plazo en el fenotipo neuronal y en las lesiones cerebrales durante un ictus.

Los **receptores de kainato** se expresan en todo el SNC, especialmente en el hipocampo y el cerebelo. Se han identificado cinco subunidades (tabla 12-5). Al igual que los receptores de AMPA, los receptores de kainato permiten la entrada de Na^+ y la salida de K^+ a través de canales que poseen cinéticas rápidas de activación y desactivación. La combinación de subunidades en el complejo de receptor de kainato determina si el canal es también permeable al Ca^{2+}. Gracias a varios experimentos con agentes selectivos de receptores se han podido asignar funciones específicas a los receptores de kainato de distintas regiones del SNC.

Los **receptores de NMDA** se expresan sobre todo en el hipocampo, la corteza cerebral y la médula espinal. Estos receptores constan de complejos transmembrana oligoméricos con varias subunidades. La activación de los receptores de NMDA, para la que tienen que unirse simultáneamente el glutamato y la glicina, abre un canal que permite la salida de K^+, así como también la entrada de Na^+ y Ca^{2+} (fig. 12-8 B). En los receptores de NMDA ocupados por glutamato y glicina, los iones Mg^{2+} bloquean el poro del canal de la membrana en reposo (fig. 12-8 B). Es necesaria la despolarización de la membrana a la vez que la unión del agonista para que remita este bloqueo de Mg^{2+} dependiente de voltaje. Tanto los trenes de potenciales de acción postsináp-

TABLA 12-5. Clasificación de los subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato

SUBTIPO DE RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO	SUBUNIDADES	AGONISTAS	ACCIONES
AMPA	GluR1 GluR2 GluR3 GluR4	Glutamato o AMPA	Aumenta la entrada de Na^+ y Ca^{2+}; aumenta la salida de K^+ (Recuerde que los receptores con GluR2 tienen canales iónicos con menos permeabilidad al Ca^{2+})
Kainato	GluR5 GluR6 GluR7 KA1 KA2	Glutamato o kainato	Aumenta la entrada de Na^+ y la salida de K^+
NMDA	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D	Glutamato o NMDA y glicina y despolarización de la membrana	Aumenta la entrada de Ca^{2+} y la salida de K^+

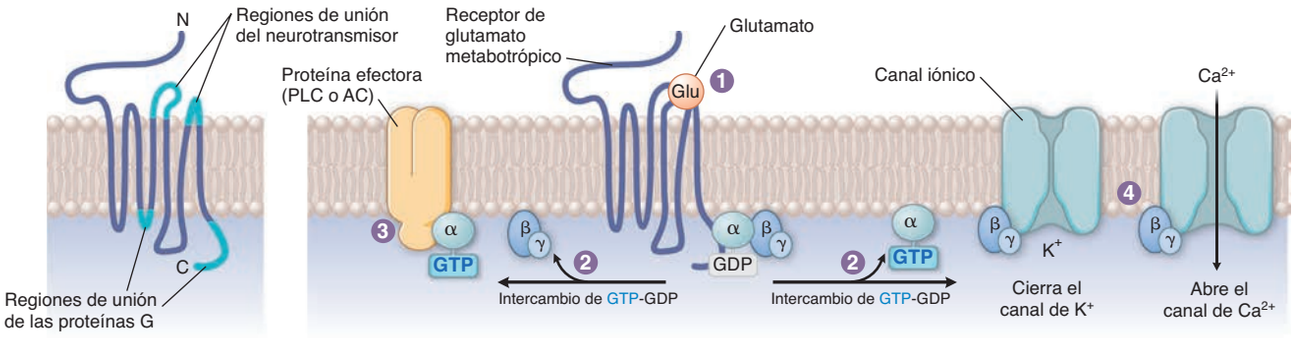


FIGURA 12-9. Representaciones esquemáticas y señalización descendente de los receptores metabotrópicos de glutamato. *Panel izquierdo:* los receptores de glutamato metabotrópicos son proteínas con siete dominios transmembrana, un sitio extracelular de unión del ligando y uno intracelular de unión de las proteínas G. *Panel derecho:* (1 y 2) La unión del ligando al receptor de glutamato metabotrópico provoca la unión del GTP a la subunidad α de la proteína G. La subunidad α unida al GTP se disocia del dímero $\beta\gamma$. (3) La G_α y la $G_{\beta\gamma}$ pueden activar proteínas efectoras como la adenilato ciclasa (AC) y la fosfolipasa C (PLC). (4) Las subunidades $G_{\beta\gamma}$ también pueden abrir o cerrar los canales iónicos directamente.

ticos como la activación de los receptores de AMPA/kainato en regiones adyacentes de la membrana pueden causar una despolarización de la membrana postsináptica que desbloquea al receptor de NMDA unido a Mg^{2+}. Por tanto, los receptores de NMDA difieren de los demás receptores de glutamato ionotrópicos en dos aspectos importantes: necesitan que se unan múltiples ligandos para que se active el canal, y su apertura depende de una actividad presináptica más intensa que la necesaria para abrir los receptores de AMPA o kainato.

Receptores de glutamato metabotrópicos

Los **receptores de glutamato metabotrópicos** (**mGLuR,** *metabotropic glutamate receptors*) constan de una proteína con siete dominios transmembrana acoplada a varios mecanismos efectores mediante proteínas G (fig. 12-9). Existen, al menos, ocho subtipos de receptores de glutamato metabotrópicos; cada uno pertenece a uno de los tres grupos denominados I, II y III según la homología de su secuencia, su mecanismo de transducción de señales y sus características farmacológicas (tabla 12-6).

Los receptores del grupo I excitan las neuronas mediante la activación de la fosfolipasa C (PLC) y la liberación de Ca^{2+} intracelular mediada por el IP_3, o mediante la activación de la adenilato ciclasa y la generación de AMPc. (La diferencia se debe al acoplamiento de distintas proteínas G a los receptores.) Los receptores de los grupos II y III inhiben la adenilato ciclasa y reducen la producción de AMPc (tabla 12-6). Estas vías de segundos mensajeros regulan después los flujos de iones de otros canales. Por ejemplo, la activación de receptores de glutamato metabotrópicos en el hipocampo, la neocorteza y el cerebelo acelera las velocidades de descarga neuronal al inhibir una corriente de K^+ hiperpolarizante. Los mGluR presinápticos, como los receptores de los grupos II y III del hipocampo, pueden actuar como autorreceptores inhibidores que inhiben los canales de calcio presinápticos y con ello limitan la liberación presináptica de glutamato. (También hay receptores *colinérgicos* ionotrópicos presinápticos en el SNC que modulan la liberación de glutamato.)

▶ FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA

En condiciones fisiológicas, la activación de los receptores de glutamato se interrumpe cuando se produce la recaptación de los transmisores por medio de transportadores presinápticos y gliales, la difusión del transmisor fuera de la hendidura sináptica o la desensibilización del receptor. Como explicaremos más adelante, los aumentos en la liberación o la disminución en la recaptación de glutamato que se producen en situaciones patológicas pueden dar lugar a un ciclo de retroalimentación positivo en el que aumentan las concentraciones de Ca^{2+} intracelular, se producen lesiones celulares y aumenta la liberación de glutamato. Juntos, estos procesos pueden causar **excitotoxicidad,** definida como muerte neuronal causada por un exceso de excitación celular.

La excitotoxicidad ha sido uno de los mecanismos fisiopatológicos de muchas afecciones, entre ellas síndromes neurodegenerativos, ictus y traumatismos, hiperalgesia y epilepsia. Si bien las aplicaciones clínicas derivadas de interrumpir la excitotoxicidad son aún pocas, se espera que cuando se conozca mejor la excitotoxicidad que induce el glutamato puedan desarrollarse nuevas formas de tratamiento de estas enfermedades.

TABLA 12-6. Subtipos de receptor de glutamato metabotrópico y sus acciones

GRUPO	SUBTIPO	EFECTOS
I	mGluR1 mGluR5	Activa la adenilato ciclasa → aumenta el AMPc (sólo el mGluR1) Aumenta la actividad de la PLC → hidrólisis del PIP_2 → aumenta el IP_3 y el DAG → aumenta las concentraciones de Ca^{2+}, estimula la PKC Inhibe los canales de potasio
II	mGluR2 mGluR3	Inhibe la adenilato ciclasa → reduce el AMPc Inhibe los canales de calcio sensibles al voltaje Activa los canales de potasio
III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	Inhibe la adenilato ciclasa → reduce el AMPc Inhibe los canales de calcio sensibles al voltaje

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) del grupo I activan la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C (PLC), mientras que los mGluR de los grupos II y III inhiben la adenilato ciclasa. Los efectos descendentes de los mGluR en los canales iónicos son complejos y variados. Aquí enumeramos varios de las acciones más importantes de los canales iónicos. Obsérvese que las acciones de los receptores del grupo I son, por lo general, excitadoras, mientras que los de los grupos II y III suelen ser inhibidoras.

Enfermedades neurodegenerativas

El exceso de glutamato sin regular (es decir, excitotoxicidad) es uno de los factores de la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En la ELA, las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal, del tronco encefálico y de la corteza motora degeneran, con lo que se produce debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos. Aún no se conocen por completo ni la patogenia de esta enfermedad ni los fundamentos del patrón selectivo de neurodegeneración, pero entre los mecanismos que ahora se consideran como posibles causantes de la muerte celular en la ELA se cuentan la excitotoxicidad y el estrés oxidativo. En las áreas del SNC afectadas en la ELA se expresan diversas poblaciones de receptores de AMPA y NMDA, así como también transportadores de recaptación de glutamato. Los pacientes con ELA presentan un déficit de transportadores de glutamato en la médula espinal y la corteza motora. A causa de estas anomalías en los transportadores de glutamato llegan a acumularse grandes concentraciones de glutamato en la hendidura sináptica, lo cual posiblemente cause la muerte de las neuronas motoras por excitotoxicidad.

Los receptores de NMDA pueden actuar como factores de la supervivencia o la muerte neuronal, según si el receptor es sináptico o extrasináptico. La activación de los receptores de NMDA sinápticos favorece la supervivencia de las células al regular al alza la CaM *(Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase)* cinasa y activar determinadas vías de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). Posteriormente se expresan factores de crecimiento (p. ej., el BDNF) que modulan las dianas postraduccionales y provocan cambios fenotípicos a largo plazo por medio de una modificación transcripcional de las neuronas diana. En contraposición a esto, la hiperestimulación de los receptores de NMDA extrasinápticos inactiva la vía del CREB *(CAMP response-element binding)* y favorece la apoptosis neuronal.

El **riluzol** es un bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje que prolonga la supervivencia y reduce la progresión de la enfermedad en la ELA. Si bien no se conoce el mecanismo de acción exacto, parece ser que el riluzol actúa en parte reduciendo la conductancia de Na^+, lo cual disminuye la liberación de glutamato. También puede antagonizar directamente los receptores de NMDA.

La excitotoxicidad por un exceso de liberación de glutamato también ha sido uno de los factores de la progresión de la demencia en la enfermedad de Alzheimer. La **memantina** es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA que se emplea en el tratamiento de esta enfermedad. En estudios clínicos, la memantina ralentiza el deterioro clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer entre moderada y grave.

En la enfermedad de Parkinson, el descenso en la transmisión dopaminérgica del núcleo estriado provoca la hiperactivación de las sinapsis glutamatérgicas del SNC. El exceso de neurotransmisión glutamatérgica es uno de los factores que causan los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 13). La **amantadina** es un bloqueador no competitivo de los canales de los receptores de NMDA, y tiene un efecto similar a la memantina. Si bien la amantadina no es un tratamiento eficaz cuando se usa sola, la combinación de amantadina y **levodopa** mitiga la gravedad de la discinesia de la enfermedad de Parkinson en un 60 %. No obstante, no está claro si el efecto de la amantadina se debe sólo al bloqueo de los receptores de NMDA.

Ictus y traumatismos

En un ictus isquémico, la interrupción del flujo sanguíneo que va al cerebro es la causa de la disminución inicial del suministro de oxígeno y del metabolismo de la glucosa, que desencadenan la excitotoxicidad (fig. 12-10). En ictus hemorrágicos, se encuentran concentraciones altas de glutamato en la sangre que sale del cerebro. En lesiones cerebrales traumáticas, al destruirse directamente las células cerebrales pueden liberarse cantidades elevadas de reservas intracelulares de glutamato y K^+ en el limitado espacio extracelular. En el momento en que los transmisores excitadores, como el glutamato, no son contrarrestados, se inicia una extensa despolarización de membranas neuronales y un incremento de las concentraciones intracelulares de Na^+ y Ca^{2+}, y se libera más glutamato de las neuronas adyacentes. El aumento progresivo del glutamato activa los canales permeables al Ca^{2+} acoplados al receptor de NMDA y AMPA. Al final, la acumulación resultante de Ca^{2+} activa muchas enzimas de degradación dependientes de Ca^{2+} (p. ej., ADNasas, proteasas, fosfatasas, fosfolipasas) que conducen a la muerte neuronal.

Si bien inicialmente se consideró que el receptor de NMDA con alta permeabilidad al Ca^{2+} era el principal factor de la muerte celular neuronal que sobreviene con la sobrecarga de Ca^{2+}, también intervienen en este fenómeno los receptores de AMPA. Hasta ahora, los ensayos clínicos con antagonistas de receptores de NMDA y AMPA en pacientes con ictus no han dado buenos resultados y, en algunos casos, han provocado en los pacientes efectos parecidos a la esquizofrenia, pérdidas de memoria y reacciones neurotóxicas. En el futuro, las investigaciones farmacológicas estarán orientadas al desarrollo y uso de fármacos con menos efectos adversos, como el antagonista no competitivo de receptores de NMDA **memantina** o los fármacos dirigidos a subunidades concretas del complejo del receptor de NMDA o AMPA.

El glutamato liberado durante lesiones isquémicas o cerebrales traumáticas puede activar también los receptores metabotrópi-

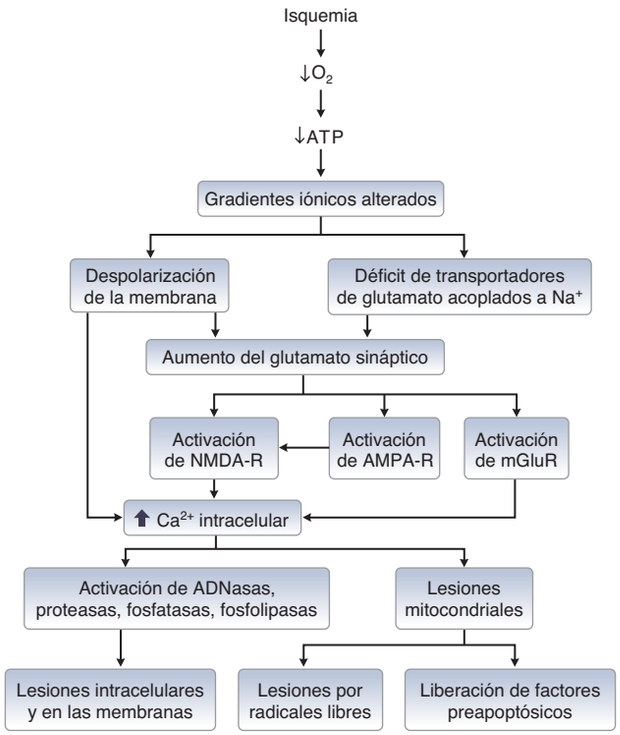


FIGURA 12-10. Papel de los receptores de glutamato en la excitotoxicidad. Muchos de los procesos celulares lesivos se producen a consecuencia de la disminución del ATP, causada por el menor metabolismo oxidativo o por los daños superoxidativos de los neutrófilos activados que invaden una región isquémica, pero aquí sólo se representan los procesos mediados por el glutamato.

cos. En modelos animales de ictus, el antagonismo farmacológico del subtipo de receptores mGluR1 facilita la recuperación y la supervivencia de las neuronas del hipocampo y evita las pérdidas de memoria y motoras que causan los traumatismos. Estos hallazgos indican que la subunidad del mGluR1 puede servir como diana farmacológica en el futuro (figs. 12-10 y 12-11).

Hiperalgesia

La hiperalgesia es la percepción acentuada del dolor, en muchos casos a causa de estímulos que, en condiciones normales, provocan poco dolor o ninguno. Se da en presencia de lesiones nerviosas periféricas, inflamación, intervenciones quirúrgicas y enfermedades como la diabetes. Si bien la hiperalgesia remite en la mayoría de los casos cuando se cura la fisiopatología subyacente, puede persistir incluso en ausencia de una fuente orgánica identificada, lo cual provoca dolor crónico que es físicamente incapacitante y psicológicamente debilitante.

Existen cada vez más pruebas de que la transmisión glutamatérgica contribuye al desarrollo y/o al mantenimiento de la hiperalgesia. Los receptores de NMDA potencian la transmisión sináptica entre fibras aferentes nociceptivas y neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. Como se explica en el capítulo 17, en la hiperalgesia experimental por lo general se produce un fenómeno denominado **sensibilización central,** en la que la repetición de estímulos nociceptivos en la periferia provoca respuestas postsinápticas excitadoras en progresión ascendente en las neuronas del dolor postsinápticas del asta dorsal superficial. En uno de los mecanismos por los que se produce esta potenciación sináptica intervienen los receptores de NMDA que, cuando se estimulan de forma crónica, aumentan la intensidad de las conexiones excitadoras entre las neuronas presinápticas y postsinápticas de los circuitos del dolor espinales. A su vez, el flujo de entrada de Ca^{2+}, por medio de los receptores de NMDA activados, actúa sobre varias cinasas de localización especial y provoca un intercambio de las subunidades del receptor de AMPA inducido mediante fosforilación, lo cual permite que entre más Ca^{2+} a través de los receptores de AMPA. Al aumentar el Ca^{2+} intracelular, también se activan los factores de transcripción sensibles al Ca^{2+}, como el CREB, y se producen cambios en la síntesis de proteínas en los ribosomas situados justo en los terminales sinápticos.

Varios antagonistas de los receptores de NMDA experimentales pueden tanto evitar como revertir la sensibilización central en pacientes. No obstante, muchos de estos antagonistas inhiben una amplia variedad de vías sinápticas excitadoras rápidas en el SNC. Por este motivo, el desarrollo de fármacos dirigidos a receptores de NMDA se centra en la administración intrarraquídea o extradural de antagonistas de los receptores de NMDA para concentrar los efectos del fármaco sólo en el asta dorsal de la médula espinal. La gran densidad de receptores de kainato en las neuronas sensitivas puede modular también la liberación de transmisores, lo cual representa otra vía farmacológica para el alivio del dolor crónico que se podría aprovechar en el futuro.

Epilepsia

Pueden producirse convulsiones epilépticas por la hiperestimulación de las vías glutamatérgicas, empezando con la hiperactivación de los receptores de AMPA y pasando luego a la hiperactivación de los receptores de NMDA. En modelos animales, la inhibición de la activación de los receptores de AMPA evita que se inicien convulsiones, mientras que los antagonistas de receptores de NMDA reducen la intensidad y la duración de las mismas. La **lamotrigina,** un fármaco empleado en el tratamiento de las convulsiones focales resistentes (v. cap. 15), estabiliza

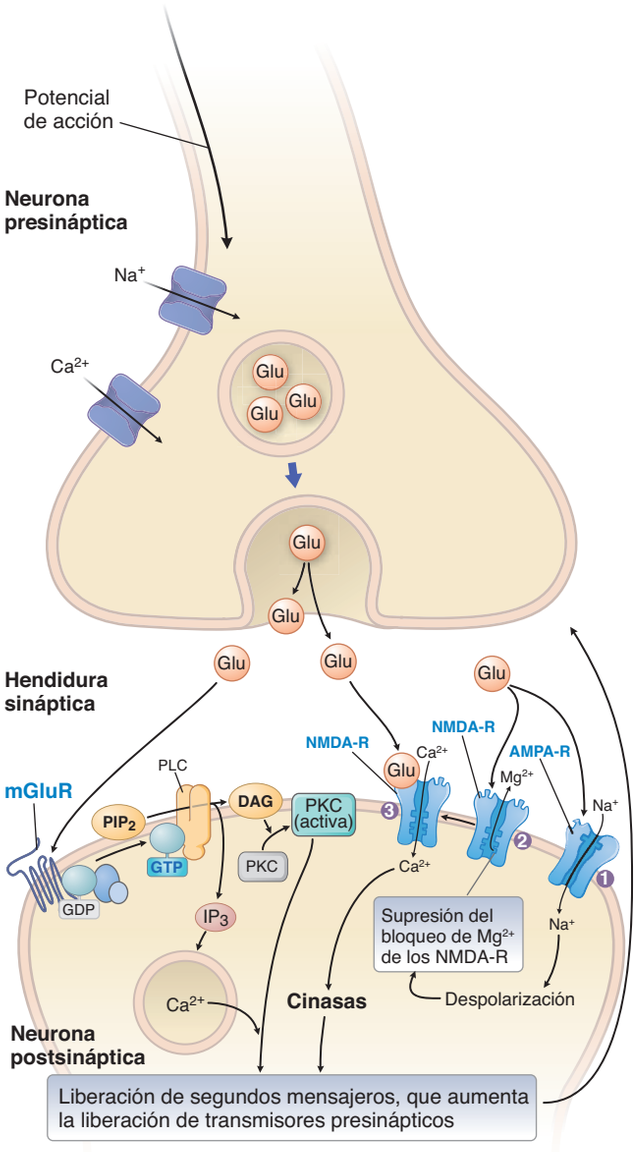


FIGURA 12-11. Interacciones entre las clases metabotrópicas, AMPA y NMDA, de los receptores de glutamato. Los potenciales de acción despolarizan la membrana de las neuronas presinápticas, lo cual hace que se abran los canales de calcio dependientes de voltaje y que al final se libere glutamato en la hendidura sináptica. Según se ha planteado en varios estudios, la activación del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) durante una estimulación de baja frecuencia de las neuronas postsinápticas con glutamato tiene un papel fisiológico «tónico». Por el contrario, la estimulación presináptica de alta frecuencia activa «de forma fásica» los receptores de AMPA (1) e induce la despolarización prolongada de la membrana necesaria para revertir el bloqueo de los receptores de NMDA por el Mg^{2+}. (2) El receptor NMDA activado, sin Mg^{2+} (3) puede activar las cinasas en sentido descendente, independientemente del mGluR. Las cinasas asociadas a las densidades postsinápticas, que actúan como andamiaje de los receptores ionotrópicos a la membrana, fosforilan las subunidades del receptor AMPA y cambian así la composición del receptor *(esto no está ilustrado en la figura).* AMPA-R, receptor de AMPA; DAG, diacilglicerol; IP_3, inositol 1,4,5-trisfosfato; mGluR, receptor de glutamato metabotrópico; NMDA-R, receptor de NMDA; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C.

el estado inactivado de los canales de sodio dependientes de voltaje, con lo que reduce la excitabilidad de la membrana, el número de potenciales de acción en una misma descarga, la liberación de glutamato y la activación de los receptores de glutamato. El

felbamato es otro antiepiléptico que tiene varios efectos, entre ellos la inhibición de los receptores de NMDA. En vista de que causa anemia aplásica y hepatotoxicidad, su uso está limitado a pacientes con convulsiones resistentes al tratamiento.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El GABA y el glutamato representan los neurotransmisores inhibidores y excitadores, respectivamente, más importantes del SNC. La mayor parte de los fármacos que actúan sobre la neurotransmisión GABAérgica potencian la actividad GABAérgica y disminuyen así las funciones del SNC. La modulación de la transmisión GABAérgica puede darse tanto en las regiones presinápticas como en las postsinápticas. Los fármacos que actúan en sitios presinápticos van dirigidos sobre todo a la síntesis, degradación y recaptación de GABA. Los fármacos que actúan en sitios postsinápticos afectan a los receptores de GABA directamente, ya sea ocupando el sitio de unión del GABA o mediante un mecanismo alostérico. Cada uno de los tres tipos principales de receptores de GABA tiene unas características farmacológicas distintas. El receptor $GABA_A$ constituye la diana del mayor número de fármacos, incluidos agonistas del sitio de unión del GABA, benzodiazepinas, barbitúricos, anestésicos generales y esteroides neuroactivos. En la actualidad son pocos los fármacos dirigidos a los receptores $GABA_B$; estos fármacos se usan para tratar la espasticidad. Recientemente se han encontrado receptores $GABA_B$ que influyen en el dolor, la cognición y el comportamiento adictivo, y cada vez interesa más desarrollar fármacos que modulen estos receptores. Para los receptores $GABA_C$ aún no existe ningún fármaco.

Para aumentar la seguridad y disminuir los efectos adversos, incluidas la ataxia, la tolerancia y la dependencia física, el desarrollo de ansiolíticos y sedantes nuevos ha tenido como objetivo conseguir compuestos de baja eficacia (p. ej., benzodiazepinas), así como también compuestos con actividad selectiva en los subtipos de receptores $GABA_A$. En modelos animales con subunidades de receptores $GABA_A$ que presentan mutaciones selectivas se ha observado que se produce sedación/hipnosis al potenciar la actividad de los receptores que contienen subunidades α_1. Por el contrario, la modulación de los receptores con subunidades α_2 o α_3 tiene efectos ansiolíticos, mientras que la modulación de los receptores con subunidades α_5 produce amnesia. También hay pruebas de que los receptores $GABA_A$ con distintas subunidades β presentan características farmacológicas y fisiológicas diferentes.

En vista del papel que puede tener la neurotransmisión excitadora en varias enfermedades, como las neurodegenerativas, los ictus, los traumatismos, la hiperalgesia y la epilepsia, los receptores de glutamato se han erigido en dianas importantes del desarrollo de fármacos. La diversidad de receptores de glutamato y subunidades de receptores de glutamato podría suponer una ventaja a la hora de desarrollar antagonistas de receptores de glutamato que sean selectivos de un determinado subtipo de receptor. En el futuro, con antagonistas muy específicos de los subtipos de receptores de glutamato se podría proteger el SNC en casos de ictus, evitar la hiperalgesia tras un traumatismo de los tejidos y tratar las convulsiones epilépticas.

Aunque los receptores de neurotransmisores constituyen las dianas tradicionales de desarrollo de fármacos, en estudios experimentales recientes se ha observado que las proteínas de andamiaje pueden representar una diana prometedora para el tratamiento de ictus y otras enfermedades. Las proteínas citoesqueléticas postsinápticas, como la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95), abarcan una parte importante de la estructura de andamiaje de las dendritas; concretamente, la PSD-95 media la señalización intracelular que se produce tras la activación de los receptores de glutamato. En el contexto de la excitotoxicidad, la PSD-95 puede amplificar la señal inicial del NMDA y provocar cascadas deletéreas de generación de óxido nítrico. El bloqueo de la PSD-95 reduce las lesiones cerebrales isquémicas causadas por ictus experimentales en ratas. Ahora mismo hay en curso un ensayo clínico en el que se está probando este enfoque de tratamiento del ictus isquémico.

Lecturas recomendadas

Aarts M, Liu Y, Liu L, Besshoh S, Arundine M, Gurd JW, Wang YT, Salter MW, Tymianski M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science* 2002;298:846–850. *(Las proteínas de andamiaje como dianas terapéuticas de la excitotoxicidad del glutamato y el dolor neuropático.)*

Besancon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:268–275. *(Este artículo amplía las nociones tradicionales de excitotoxicidad, incluidos los mecanismos de muerte celular recién descubiertos.)*

Foster AC, Kemp JA. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:7–17. *(Visión general de las estrategias farmacológicas de neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica.)*

Herd MD, Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroid modulation of synaptic and extrasynaptic $GABA_A$ receptors. *Pharmacol Ther* 2007;116:20–34. *(Hace un repaso de las características fisiológicas de los neuroesteroides y sus interacciones con los receptores $GABA_A$.)*

Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:399–415. *(Avances en la fisiopatología de la excitotoxicidad en los ictus.)*

Mizuta K, Xu D, Pan Y, Comas G, Sonett JR, Zhang Y, Paettieri RA Jr, Yang J, Emala CW Sr. $GABA_A$ receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L1206–L1216. *(Indica el papel que pueden tener los receptores $GABA_A$ en el tono de las vías respiratorias.)*

Olsen RW, Sieghart W. $GABA_A$ receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 2008;56:141–148. *(Analiza distintos subtipos de receptores $GABA_A$ y sus papeles fisiológicos y farmacológicos.)*

Golan3e_CH12_cast.indd 182

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL GABA *Mecanismo: inhibición del GAT-1 (tiagabina) o de la GABA transaminasa (vigabatrina)*				
Tiagabina	Convulsiones focales y tonicoclónicas (tratamiento complementario)	*Muerte súbita sin motivo* Confusión, sedación, mareos, depresión, psicosis, irritación gastrointestinal	Hipersensibilidad a la tiagabina	Potencia la actividad del GABA bloqueando la recaptación de GABA en las neuronas presinápticas La tiagabina potencia el efecto de los moduladores de los receptores $GABA_A$ como el etanol, las benzodiazepinas y los barbitúricos
Vigabatrina	Convulsiones focales y tonicoclónicas (tratamiento complementario	*Atrofia retiniana, angioedema* Fatiga, cefalea, ataxia, ganancia de peso	Hipersensibilidad a la vigabatrina	Bloquea la conversión del GABA en semialdehído succínico, lo cual hace que se alcancen unas concentraciones intracelulares altas de GABA y aumenta la liberación de GABA sináptico El paso a través de la barrera hematoencefálica es lento, y el fármaco se elimina principalmente por el riñón con una semivida de 5 h a 6 h
AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES $GABA_A$ *Mecanismo: activación directa de los receptores $GABA_A$ (muscimol, gaboxadol), antagonismo competitivo de los receptores $GABA_A$ (bicuculina, gabazina), antagonismo competitivo de los receptores $GABA_A$ (picrotoxina)*				
Muscimol	Ninguna (sólo se usa con fines experimentales)	No aplicable	No aplicable	Obtenido de las setas *Amanita muscaria*
Gaboxadol	Fines de investigación	No aplicable	No aplicable	Agente de investigación para el tratamiento del insomnio
Bicuculina **Gabazina** **Picrotoxina**	Ninguna (sólo se usa con fines experimentales)	No aplicable	No aplicable	Producen convulsiones epilépticas

18/03/12 19:55

MODULADORES DE LOS RECEPTORES $GABA_A$: BENZODIAZEPINAS *Mecanismo: agonistas alostéricos débiles del receptor de $GABA_A$ que actúan aumentando la frecuencia de apertura del receptor y potencian los efectos del GABA (todos excepto el flumazenil). Antagonista benzodiazepínico (flumazenil)*				
Duración corta: **Clorazepato** **Midazolam** **Triazolam** **Zolpidem** ***Duración intermedia:*** **Alprazolam** **Estazolam** **Lorazepam** **Temazepam** ***Duración larga:*** **Clordiazepóxido** **Clonazepam** **Diazepam** **Flurazepam** **Quazepam**	Convulsiones focales y tonicoclónicas (diazepam, lorazepam, midazolam) Ausencias (clonazepam) Estado epiléptico (midazolam, lorazepam) Inducción de amnesia (midazolam, lorazepam, diazepam) Ansiedad (clorazepato, alprazolam, lorazepam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam) Abstinencia del alcohol (clorazepato, clordiazepóxido, diazepam) Insomnio (triazolam, zolpidem, lorazepam, estazolam, temazepam, flurazepam, quazepam)	*Depresión respiratoria, apnea, desaturación en pacientes pediátricos, agitación* Somnolencia excesiva, cefalea, fatiga	Glaucoma de ángulo cerrado agudo Glaucoma de ángulo abierto sin tratar	Los metaboliza la P450 3A4 y se excretan en la orina en forma de glucurónidos o metabolitos oxidados Las concentraciones de benzodiazepinas se reducen con la carbamazepina o el fenobarbital Los pacientes con insuficiencia hepática, incluidos ancianos y niños muy pequeños, pueden sufrir unos efectos prolongados por la administración de benzodiazepinas Técnicamente, el zolpidem no es una benzodiazepina, pero se une al mismo sitio de los receptores $GABA_A$ que las benzodiazepinas
Flumazenil	Reversión de la actividad de las benzodiazepinas	*Convulsiones, arritmias cardíacas* Mareos, visión borrosa, diaforesis, agitación	Pacientes que estén recibiendo una benzodiazepina para la hipertensión intracraneal o el estado epiléptico Pacientes con una sobredosis grave de antidepresivos tricíclicos	En pacientes con dependencia de las benzodiazepinas, el flumazenil puede inducir un síndrome de abstinencia grave
MODULADORES DE LOS RECEPTORES $GABA_A$: BARBITÚRICOS *Mecanismo: potenciación de la actividad del GABA en los receptores $GABA_A$. A concentraciones altas, actúan como agonistas directos en los receptores $GABA_A$. También pueden actuar como antagonistas de los receptores de AMPA.*				
Metohexital **Pentobarbital** **Tiopental** **Secobarbital** **Amobarbital**	Inducción y mantenimiento de una anestesia (metohexital, tiopental) Insomnio (pentobarbital, tiopental) Estado epiléptico (pentobarbital, amobarbital) Aumento de la presión intracraneal (tiopental) Insomnio (secobarbital, amobarbital)	*Síndrome de Stevens-Johnson, depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, osteopenia* Sedación, ataxia, confusión, mareos, disminución de la libido, depresión	Porfiria Disfunción hepática grave Enfermedad respiratoria	Barbitúricos liposolubles que llegan rápidamente al cerebro con una administración intravenosa y luego se redistribuyen a tejidos menos irrigados El uso crónico de inductores de la P450 3A4 como la fenitoína y la rifampicina potencia el metabolismo de los barbitúricos; a la inversa, los inhibidores de la P450 3A4 como el ketoconazol, la eritromicina, la cimetidina y determinados ISRS pueden reducir el metabolismo de los barbitúricos, lo cual aumenta sus efectos sedantes
Fenobarbital	Epilepsia resistente al tratamiento, en especial convulsiones focales y tonicoclónicas Insomnio	*Los mismos que con otros barbitúricos*	Los mismos que con otros barbitúricos	El fenobarbital es uno de los pocos barbitúricos que se aclara por el riñón y el hígado Aproximadamente el 25 % de una dosis de fenobarbital se elimina en la forma inalterada en la orina, mientras que el hígado metaboliza el 75 % restante

Continúa

Golan3e_CH12_cast.indd 183 18/03/12 19:55

Golan3e_CH12_cast.indd 184

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
OTROS MODULADORES DE LOS RECEPTORES $GABA_A$ *Mecanismo: modulación de los canales iónicos dependientes de ligando (el más probable)*				
Etomidato	Inducción de anestesia	*Depresión cardiovascular y respiratoria, reacción en el sitio de inyección, mioclonía*	Hipersensibilidad al etomidato	Causa una depresión cardiopulmonar mínima, posiblemente por la falta de efecto en el sistema nervioso simpático
Propofol	Inducción y mantenimiento de una anestesia Sedación de pacientes con respiración asistida	*Depresión cardiovascular y respiratoria* Reacción en el sitio de inyección	Hipersensibilidad al propofol	Útil especialmente en intervenciones quirúrgicas ambulatorios por su rápida eliminación Se han dado casos de tolerancia al propofol en pacientes pediátricos que han recibido dosis frecuentes de anestésicos (diarias) para radioterapia, posiblemente por una eliminación mayor que por la menor sensibilidad que presenta el receptor $GABA_A$
Alfaxalona	Ninguna (sólo se usa con fines experimentales)	No aplicable	Porfiria	La alfaxalona es un esteroide neuroactivo, pero se usa muy poco en el ámbito clínico
AGONISTA DE LOS RECEPTORES $GABA_B$ *Mecanismo: activación de los receptores $GABA_B$ metabotrópicos*				
Baclofeno	Espasticidad	*Coma, convulsiones, muerte tras una interrupción brusca* Estreñimiento, somnolencia	Hipersensibilidad al baclofeno	La eliminación es sobre todo renal en forma inalterada; aproximadamente el 15 % del fármaco se metaboliza en el hígado antes de excretarse en la bilis La abstinencia del baclofeno, especialmente de infusiones intrarraquídeas, puede precipitar una hiperespasticidad aguda, rabdomiólisis, prurito, delirios y fiebre

18/03/12 19:55

Golan3e_CH12_cast.indd 185

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE NMDA Y OTROS AGENTES QUE AFECTAN A LA NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA
Mecanismo: antagonizan el receptor NMDA (riluzol, memantina, amantadina, felbamato). Bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje (riluzol, lamotrigina, felbamato)

Riluzol	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	*Neutrocitopenia, parada cardíaca, hepatotoxicidad, depresión respiratoria* Hipertensión, taquicardia, artralgias	Hipersensibilidad al riluzol	Se cree que el riluzol bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje (con lo que reduce la conductancia de sodio) y reduce la liberación de glutamato mediante el antagonismo directo de los receptores de NMDA Prolonga la supervivencia y reduce la progresión de la ELA
Memantina	Enfermedad de Alzheimer	Hipertensión, estreñimiento, mareos, cefalea	Hipersensibilidad a la memantina	Antagonista no competitivo de los receptores de NMDA Ralentiza la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave
Amantadina	Enfermedad de Parkinson Profilaxis e infección de gripe A	*Síndrome maligno neuroléptico, ideas de suicidio* Hipotensión ortostática, edema, insomnio, alucinaciones	Hipersensibilidad a la amantadina	Antagonista no competitivo de los receptores de NMDA
Lamotrigina	Convulsiones focales y tonicoclónicas Crisis de ausencia atípicas Trastorno bipolar I	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, depresión de la médula ósea, necrosis hepática, amnesia, angioedema* Erupción, ataxia, somnolencia, visión borrosa	Hipersensibilidad a la lamotrigina	La lamotrigina bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, con lo que reduce la conductancia del sodio La lamotrigina es una alternativa útil a la fenitoína y la carbamazepina como tratamiento de las convulsiones focales y tonicoclónicas La lamotrigina también es útil para tratar las ausencias atípicas; es el tercer fármaco más utilizado para tratar las ausencias, por detrás de la etosuximida y el ácido valproico
Felbamato	Epilepsia resistente, en especial convulsiones focales y tonicoclónicas	*Anemia aplásica, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson* Fotosensibilidad, irritación gastrointestinal, vacilación al caminar, mareos	Discrasia sanguínea Hepatopatía	El felbamato tiene acciones complejas además del antagonismo de los receptores de NMDA y el bloqueo de los canales de sodio (v. cap. 15) Carece de los efectos sobre el comportamiento observados con los demás antagonistas NMDA Es un antiepiléptico muy potente y tiene la ventaja adicional de carecer de efectos sedantes Se ha hallado relación entre el felbamato y varios casos de anemia aplásica e insuficiencia hepática mortales, por lo que sólo se usa con pacientes cuya epilepsia es muy resistente al tratamiento

18/03/12 19:55

13

Farmacología de la neurotransmisión dopaminérgica

David G. Standaert y Ryan R. Walsh

INTRODUCCIÓN Y CASO 186-187
BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA 186
Almacenamiento, liberación, recaptación e inactivación de la dopamina 187
Receptores de dopamina 189
Vías centrales de dopamina 189
LA DOPAMINA Y EL CONTROL DEL MOVIMIENTO: LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 191
Características fisiológicas de las vías nigroestriatales . . 191
Características fisiopatológicas 193
Clases farmacológicas y fármacos 193
Precursores de la dopamina 193
Agonistas de los receptores de dopamina 195
Inhibidores del metabolismo de la dopamina 195
Farmacología no dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson 195
Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson 196
LA DOPAMINA Y LOS TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO: LA ESQUIZOFRENIA 196
Características fisipatológicas 196
Clases farmacológicas y fármacos 197
Antipsicóticos típicos 197
Antipsicóticos atípicos 200
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 201
Lecturas recomendadas 201

INTRODUCCIÓN

La dopamina (DA) es un neurotransmisor de tipo catecolamina que constituye la diana terapéutica para varios trastornos importantes del sistema nervioso central (SNC), entre ellos la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. La DA también es un precursor de los demás neurotransmisores de catecolaminas, la noradrenalina y la adrenalina. La maquinaria de la neurotransmisión con catecolaminas presenta varios componentes comunes entre los miembros de esta clase, entre ellos enzimas biosintéticas y metabólicas. También hay componentes propios de cada miembro de esta clase, entre ellos bombas de recaptación y receptores presinápticos y postsinápticos. En este capítulo presentamos los principios que rigen los tratamientos actuales de enfermedades en las que hay cambios directos e indirectos de la neurotransmisión dopaminérgica. El capítulo empieza con una descripción de las características bioquímicas y biológicas celulares de la neurotransmisión dopaminérgica y la localización de los principales sistemas de DA en el cerebro. Después de haber visto las bases, en este capítulo exploraremos las características fisiológicas, fisiopatológicas y farmacológicas de la **enfermedad de Parkinson,** que se debe a la pérdida específica de neuronas en uno de estos sistemas de DA, y la **esquizofrenia,** que en nuestros días se trata, en parte, con fármacos que inhiben la neurotransmisión dopaminérgica.

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

La **dopamina (DA)** pertenece a la familia de neurotransmisores de tipo **catecolamina.** Pertenecen también a esta familia la **noradrenalina (NA)** y la **adrenalina (ADR).** Como su nombre indica, la estructura básica de las catecolaminas consta de una porción de catecol (3,4-dihidroxibenceno) acoplada a un grupo amino mediante un puente etilo (fig. 13-1 A). Recuérdese del capítulo 8 que las vías catecolaminérgicas del cerebro tienen una organización «divergente de una sola fuente», porque emergen de grupos pequeños de neuronas catecolaminérgicas que dan lugar a proyecciones muy divergentes. Las catecolaminas del SNC modulan el funcionamiento de la neurotransmisión entre dos neuronas individuales, y afectan a procesos complejos como el estado de ánimo, el estado de atención y las emociones.

El aminoácido neutro **tirosina** es el precursor de todas las catecolaminas (fig. 13-1 B). La mayor parte de la tirosina se obtiene de la dieta; también puede sintetizarse una proporción pequeña en el hígado derivándola de la **fenilalanina.** El primer paso en la síntesis de DA es la conversión de tirosina a **L-DOPA** (L-3,4-dihidroxifenilalanina o levodopa) por medio de oxidación de la posición 3 del anillo de benceno. Esta reacción se cataliza mediante la enzima **tirosina hidroxilasa (TH),** una ferroenzima (es

Golan3e_CH13_cast.indd 186 18/03/12 19:56

CASO

Mark S. es un hombre de 55 años que va a ver a su médica porque se ha notado un temblor en la mano derecha que ha aparecido de forma gradual a lo largo de varios meses. Descubre que puede mantener la mano quieta si se concentra en ello, pero si se distrae le vuelve a temblar. Al escribir, su letra se ha vuelto pequeña y difícil de leer, y le cuesta utilizar el ratón del ordenador. Su mujer se queja de que ya nunca sonríe y de que su semblante resulta cada vez menos expresivo. También dice que camina más despacio y que le cuesta ir al paso de ella. Cuando el señor S. entra en la sala de exploraciones, su médica ve que camina encorvado, arrastrando los pies y dando pasos cortos. Durante la exploración física observa que el señor S. presenta un aumento del tono y una rigidez en rueda dentada en las extremidades superiores, en especial en el lado derecho, y que se mueve mucho más despacio de lo normal al realizar movimientos rápidos alternos. La médica concluye que los signos y síntomas del señor S. probablemente representen las primeras fases de la enfermedad de Parkinson, y le receta levodopa a modo de prueba.

Preguntas

1. ¿Cómo la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas provoca síntomas como los que padece el señor S.?
2. ¿Qué efecto tendrá la levodopa en el curso de la enfermedad del señor S.?
3. ¿Cómo cambiará la respuesta del señor S. a la levodopa con el tiempo?
4. ¿Es la levodopa la mejor opción para el señor S. en esta fase de la enfermedad?

decir, contiene hierro) que consta de cuatro subunidades idénticas de aproximadamente 60 kDa cada una. Además del Fe^{2+}, la TH también necesita el cofactor tetrahidrobiopterina, que se oxida a dihidrobiopterina en el transcurso de la reacción. Hay que señalar que la oxidación de tirosina a L-DOPA es el paso limitante de la rapidez de la producción no sólo de DA, sino de todos los neurotransmisores de tipo catecolamina.

El siguiente paso, que es ya el último, de la síntesis de DA es la conversión de L-DOPA a DA mediante la enzima **descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC,** *aromatic aminoacid decarboxylase*). La AADC escinde el grupo carboxilo del carbono α de la cadena lateral de etilamina, con lo que se libera dióxido de carbono. La AADC necesita el cofactor piridoxal fosfato. Si bien la AADC se denomina ocasionalmente «descarboxilasa de la DOPA», es promiscua en cuanto a su capacidad de escindir grupos carboxilo de los carbonos α de todos los aminoácidos aromáticos, e interviene en la síntesis de neurotransmisores que no son del tipo catecolamina, como la serotonina. En el cerebro hay una gran cantidad de AADC. Esta enzima se expresa en las neuronas dopaminérgicas, pero también está presente en la neuroglia y las células no dopaminérgicas. Es más: la AADC se expresa por todo el organismo en casi todos los tipos de células.

En las neuronas dopaminérgicas, el producto final de la vía de síntesis de catecolaminas es la DA. En células que segregan la catecolamina NA, la DA se convierte en NA en una reacción que cataliza la enzima **dopamina-β-hidroxilasa.** En otras células, la NA puede convertirse después en adrenalina mediante la **feniletanolamina-N-metiltransferasa.** Las neuronas dopaminérgicas carecen de estas dos enzimas, pero hemos de tener presente la vía entera de biosíntesis de catecolaminas, ya que al intervenir mediante fármacos en la biosíntesis de la DA puede alterarse también la producción de NA y ADR. En el capítulo 10 hay una explicación más completa de los dos últimos pasos de la síntesis de NA y ADR.

Almacenamiento, liberación, recaptación e inactivación de la dopamina

La DA se sintetiza derivándola de la tirosina del citoplasma de la neurona, y luego se transporta a vesículas secretoras en las que se almacena y de las que se libera (fig. 13-2). Para transportar la DA a las vesículas sinápticas hacen falta dos bombas moleculares independientes. Una ATPasa de protones concentra los protones en la vesícula, con lo que crea un gradiente electroquímico caracterizado por un pH intravesicular bajo (es decir, una concentración de protones elevada) y un interior vesicular electropositivo. Este gradiente lo aprovecha un antiportador de protones, el **transportador vesicular de monoaminas (VMAT,** *vesicular monoamine transporter*), que permite a los protones desplazarse a favor del gradiente (fuera de la vesícula), a la vez que transporta simultáneamente la DA a la vesícula en contra del gradiente de concentración. Cuando se estimula la neurona, las vesículas de almacenamiento de DA se fusionan con la membrana plasmática de una forma dependiente del Ca^{2+}, con lo que se libera DA en la hendidura sináptica. En la hendidura, la DA puede unirse tanto a los receptores de DA postsinápticos como a los autorreceptores de DA presinápticos (como veremos a continuación).

Hay varios mecanismos que retiran la DA sináptica y ponen fin a la señalización derivada del neurotransmisor. La mayor parte de la DA liberada en la hendidura sináptica se transporta de vuelta a la célula presináptica mediante una proteína con 12 dominios transmembrana, el **transportador de dopamina (DAT,** *dopamine transporter*). El DAT es de la familia de las bombas de recaptación de catecolaminas. La recaptación de DA supone el transporte del neurotransmisor en contra de su gradiente de concentración, por lo que se necesita una fuente de energía. Por este motivo, el DAT acopla la recaptación de DA con el cotransporte de Na^+ a favor de su gradiente de concentración en la célula. De hecho, tanto el Na^+ como el Cl^- se cotransportan con la DA a la célula. Como el gradiente de Na^+ se mantiene mediante la bomba Na^+/K^+-ATPasa, la recaptación de DA depende indirectamente de la presencia de una bomba de Na^+/K^+ en funcionamiento. La DA captada en la célula presináptica puede reciclarse en vesículas, de forma que se pueda aprovechar en la neurotransmisión (mediante VMAT), o bien puede degradarse en reacciones que catalizan las enzimas **monoaminooxidasa (MAO)** o **catecol-O-metiltransferasa (COMT)** (fig. 13-3).

La MAO es una enzima fundamental que pone fin al efecto de las catecolaminas tanto en el cerebro como en la periferia. Existen dos isoformas de MAO: la MAO-A, que se expresa en el cerebro además de en la periferia, y la MAO-B, que se concentra en el SNC. Ambas isoformas pueden degradar la DA, así

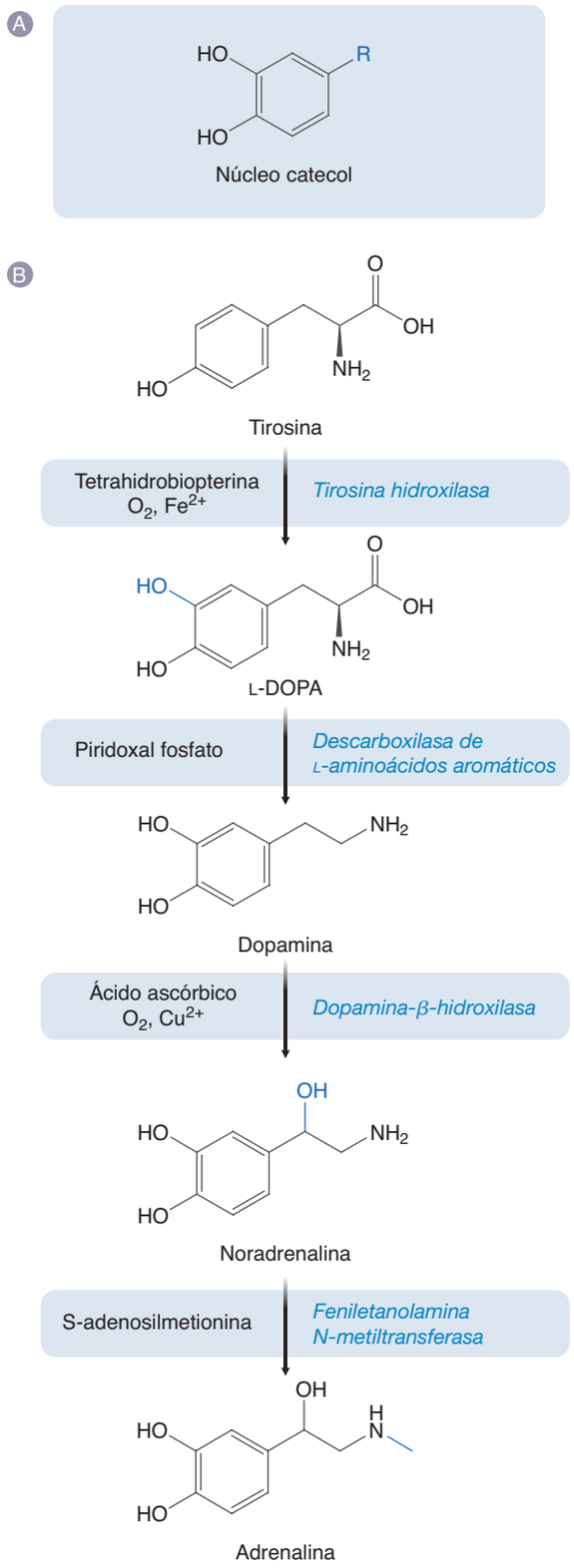


FIGURA 13-1. Síntesis de catecolaminas. A) Las catecolaminas constan de un núcleo catecol con una cadena lateral de etilamina *(grupo R).* El grupo R es: etilamina en la dopamina (DA), hidroxietilamina en la noradrenalina y N-metil-hidroxietilamina en la adrenalina. **B)** La DA se sintetiza a partir del aminoácido tirosina en una serie de reacciones con varios pasos. En las células que contienen dopamina-β-hidroxilasa, la DA puede convertirse después en noradrenalina; en células que contienen también feniletanolamina-N-metiltransferasa, la noradrenalina se puede convertir en adrenalina.

como también una amplia gama de compuestos de monoaminas. En condiciones normales, la MAO-B se ocupa de catabolizar la mayor parte de la DA del SNC. Las diferentes funciones que asumen las isoformas de la MAO tienen relevancia terapéutica. La inhibición selectiva de la MAO-B se aprovecha para potenciar el funcionamiento de la DA del SNC, y generalmente es un proceso que se tolera bien. Por otro lado, la inhibición de MAO-A retarda la descomposición de todas las catecolaminas periféricas y centrales; como se explica en el capítulo 10, la inhibición de la MAO-A puede dar pie a una toxicidad mortal al combinarla con liberadores de las catecolaminas como la **tiramina,** un sim-

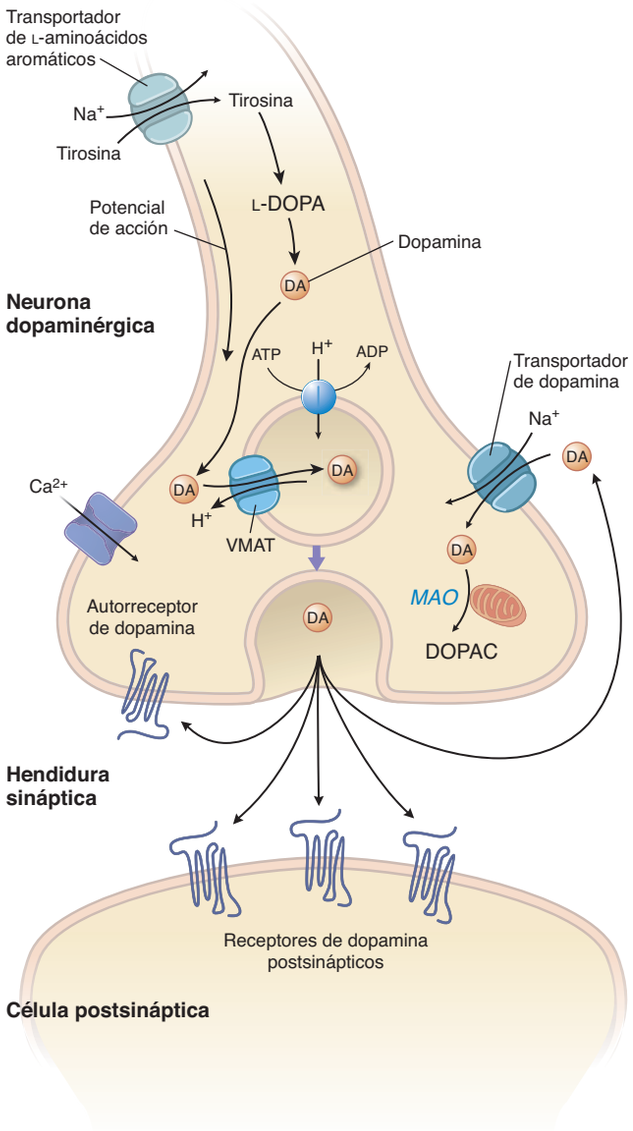


FIGURA 13-2. Neurotransmisión dopaminérgica. La dopamina (DA) se sintetiza en el citoplasma y se transporta hasta vesículas secretoras por medio de un antiportador de protones y monoaminas (VMAT), al que impulsa el gradiente electroquímico generado por una ATPasa de protones. Al estimularse la neurona, se libera DA en la hendidura sináptica, donde el neurotransmisor puede estimular los receptores de DA postsinápticos y los autorreceptores de DA presinápticos. La DA se retira de la hendidura sináptica, recaptándose por medio del transportador selectivo de DA acoplado a Na^+ (DAT). La DA citoplásmica se retransporta a vesículas secretoras mediante el VMAT o se degrada mediante la enzima monoaminooxidasa (MAO). DOPAC, ácido dihidroxifenilacético.

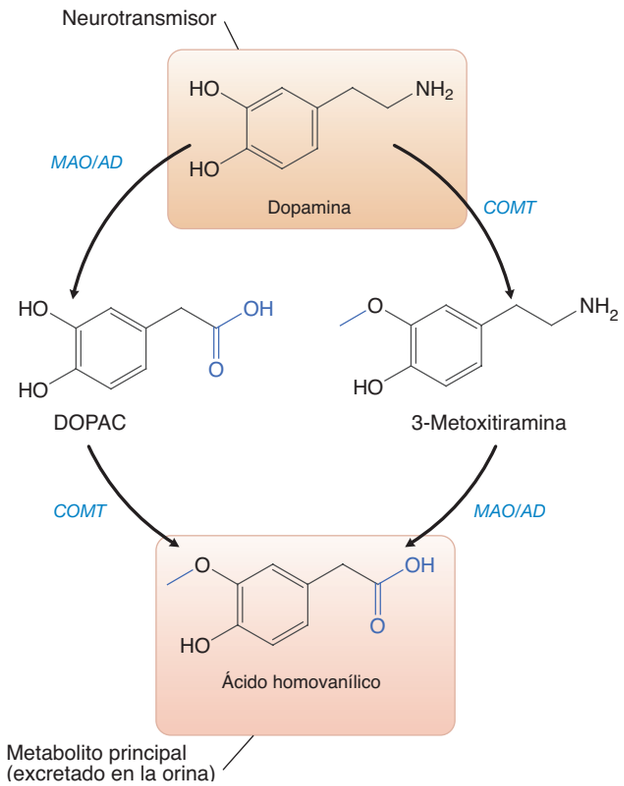


FIGURA 13-3. Metabolismo de las catecolaminas. La dopamina (DA) se metaboliza a ácido homovanílico (HVA) en una serie de reacciones. La DA se oxida a ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) mediante la acción secuencial de las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y aldehído deshidrogenasa (AD). Posteriormente, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) oxida el DOPAC a HVA. Otra opción es que la COMT metile la dopamina a 3-metoxitiramina, y que luego la MAO y la AD la oxiden a HVA. El HVA, el metabolito más estable de la DA, se excreta en la orina.

paticomimético de efecto indirecto presente en determinados vinos y quesos.

La DA sináptica que no se capta en la célula presináptica puede difundirse fuera de la hendidura sináptica o bien degradarse por el efecto de la COMT. Ésta se expresa en el cerebro, el hígado, el riñón y el corazón; inactiva las catecolaminas añadiendo un grupo metilo al grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo de benceno. En el SNC, la COMT se expresa sobre todo en las neuronas. El efecto secuencial de la COMT y la MAO degrada la DA al metabolito estable **ácido homovanílico** (**HVA,** *homovanillic acid*), que se excreta en la orina (fig. 13-3).

Receptores de dopamina

Los receptores de DA pertenecen a la familia de las proteínas receptoras acopladas a proteínas G. Las propiedades de los receptores de DA se clasificaron originalmente por su efecto en la formación del AMPc; cuando se activan los receptores de la clase **D1** aumenta el AMPc, mientras que cuando se activan los receptores de la clase **D2** se inhibe la generación de AMPc (fig. 13-4). Varios estudios posteriores desembocaron en la clonación de las proteínas receptoras, gracias a lo cual se encontraron cinco receptores distintos, cada uno codificado por un gen diferente. Todos los receptores de DA conocidos tienen la estructura típica de los receptores acoplados a proteínas G, con siete dominios transmembrana. La clase D1 contiene dos receptores de DA (D1 y D5), mientras que la clase D2 contiene tres receptores (D2, D3 y D4). Hay dos formas alternativas de las proteínas D2, $D2_S$ (de *short*) y $D2_L$ (de *long*), que representan variantes de corte y empalme alternativas del mismo gen; la diferencia estriba en el tercer bucle citoplásmico, que afecta a la interacción con la proteína G pero no a la unión de DA.

Las cinco proteínas receptoras de DA tienen distribuciones diferentes en el cerebro (fig. 13-5). Tanto los receptores D1 como los D2 se expresan muy densamente en el **neoestriado** (núcleo caudado y putamen), donde intervienen en el control motor dependiente de los **núcleos basales,** así como también en el **núcleo *accumbens*** (v. cap. 18) y el **tubérculo olfatorio.** Los receptores D2 también se expresan en gran cantidad en los **lactótrofos** de la hipófisis anterior, donde regulan la secreción de prolactina (v. cap. 26). De los receptores D2 se cree que están implicados en la **esquizofrenia,** ya que muchos fármacos antipsicóticos tienen una gran afinidad por estos receptores (como veremos más adelante), si bien la localización de los receptores D2 implicados todavía está por determinar. Los receptores D3 y D4 tienen una estructura y unas funciones parecidas a las de los receptores D2, y también podrían estar implicados en la patogenia de la esquizofrenia. En el **sistema límbico,** incluidos el núcleo *accumbens* y el tubérculo olfatorio, se expresan densamente los receptores D3, mientras que los receptores D4 se han localizado en la **corteza frontal,** el **diencéfalo** y el tronco encefálico. Los receptores D5 están escasamente distribuidos y se expresan poco densamente, sobre todo en el **hipocampo,** el **tubérculo olfatorio** y el **hipotálamo.**

La regulación de la formación de AMPc es la característica definitoria de las clases de receptores de DA, si bien este tipo de receptores pueden afectar también a otros aspectos del funcionamiento celular en función de su localización y vinculación a sistemas de segundo mensajero. La mayoría de los receptores de DA se expresan en la superficie de las neuronas postsinápticas de las sinapsis dopaminérgicas. La densidad de estos receptores está muy regulada por la inserción y la eliminación controladas de proteínas receptoras de DA de la membrana postsináptica. Los receptores de DA también se expresan en la región presináptica de los terminales de las neuronas dopaminérgicas. Los receptores de DA presinápticos, de los que la mayoría son de la clase D2, sirven como **autorreceptores.** Estos autorreceptores captan el exceso de DA en la sinapsis y disminuyen el tono dopaminérgico de dos maneras: reduciendo la síntesis de neurotransmisor en la neurona presináptica y aminorando el ritmo de descargas neuronales y de liberación de DA. La inhibición de la síntesis de DA se produce mediante la regulación a la baja, dependiente de AMPc, de la actividad de la TH, mientras que el efecto de inhibición de la liberación de DA y de la activación neuronal se debe, en parte, a un mecanismo independiente que implica la modulación de los canales de potasio y calcio. El aumento en la apertura de canales de potasio genera una corriente mayor que hiperpolariza la neurona, de modo que se necesita una despolarización mayor para alcanzar el umbral de descarga. La reducción en la apertura de canales de calcio provoca una reducción en la concentración de Ca^{2+} intracelular. Como el Ca^{2+} es necesario para el tráfico de vesículas sinápticas hacia la membrana sináptica y su fusión con ella, las reducciones en la concentración de Ca^{2+} intracelular disminuyen la liberación de DA.

Vías centrales de dopamina

La mayoría de las neuronas dopaminérgicas emergen de zonas discretas del cerebro, como puede verse en la figura 13-6 (v. también fig. 8-8), y tienen proyecciones divergentes. Pueden distinguirse tres vías principales. La vía de DA más grande del cere-

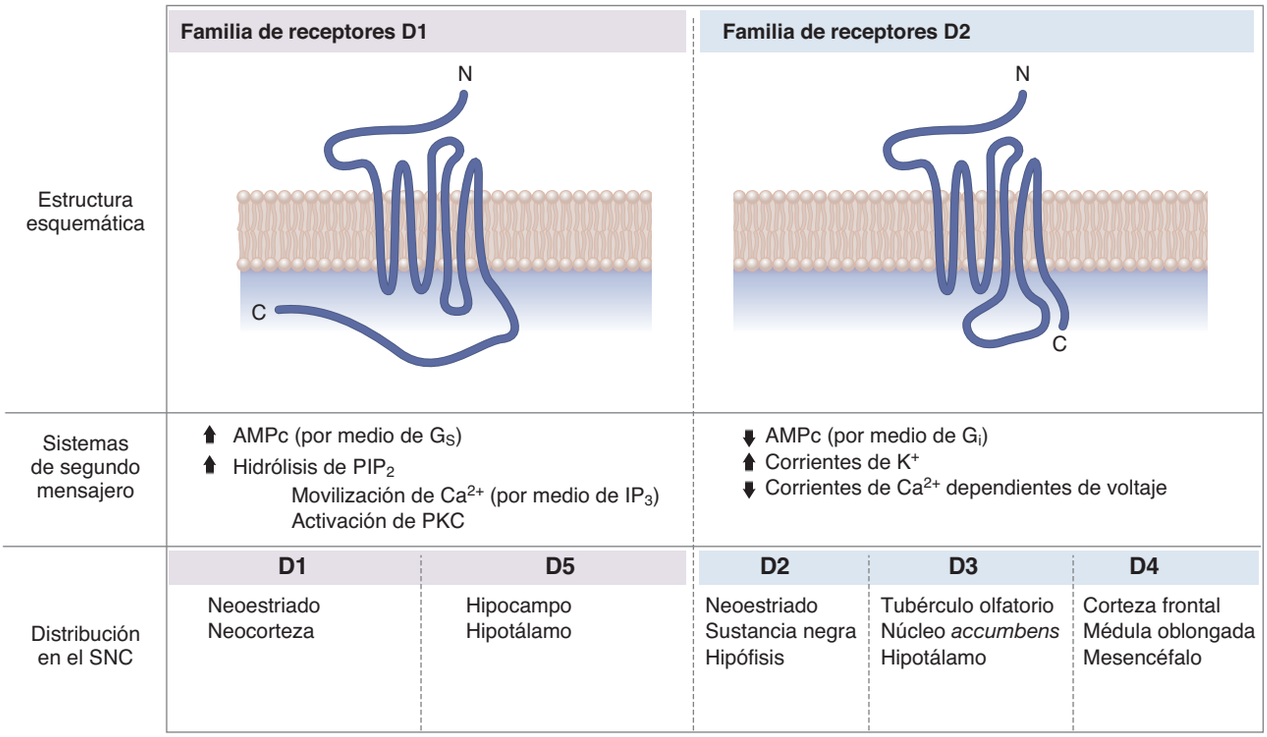


FIGURA 13-4. Familias de receptores de la dopamina. Los cinco subtipos de receptores de la dopamina (de D1 a D5) pueden clasificarse en dos grandes familias de receptores. La familia de los receptores D1 tiene una cola formada por un C-terminal largo y un bucle citoplásmico corto entre las hélices transmembrana 5 y 6, mientras que la familia de receptores D2 tiene una cola formada por un C-terminal corto y un bucle citoplásmico largo entre las hélices 5 y 6. La estimulación de la familia D1 es excitadora, y esto aumenta las concentraciones de AMPc y de Ca^{2+} intracelulares y activa la proteína cinasa C (PKC). La estimulación de la familia D2 es inhibidora, lo cual reduce las concentraciones de AMPc y Ca^{2+} intracelulares e hiperpolariza la célula. Los cinco subtipos de receptores muestran distintos patrones de distribución en el SNC. Dentro del subtipo de receptores D2 existen las isoformas $D2_S$ y $D2_L$ *(no representado en la figura).* IP_3, inositol trisfosfato; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato.

bro es el sistema **nigroestriado,** que contiene cerca del 80 % de la DA del cerebro. Esta vía se proyecta rostralmente desde los somas de la **parte compacta** de la **sustancia negra** a los terminales que inervan profusamente el núcleo caudado y el putamen, dos núcleos a los que en conjunto se denomina **neoestriado.** Esta denominación se debe a la apariencia «en tiras» de los fascículos de fibras blancas que lo recorren; la sustancia negra se llama así por la pigmentación oscura que se produce con la transformación de la DA en melanina. Las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado intervienen en la estimulación del movimiento intencionado. Su degeneración provoca las anomalías en los movimientos características de la enfermedad de Parkinson.

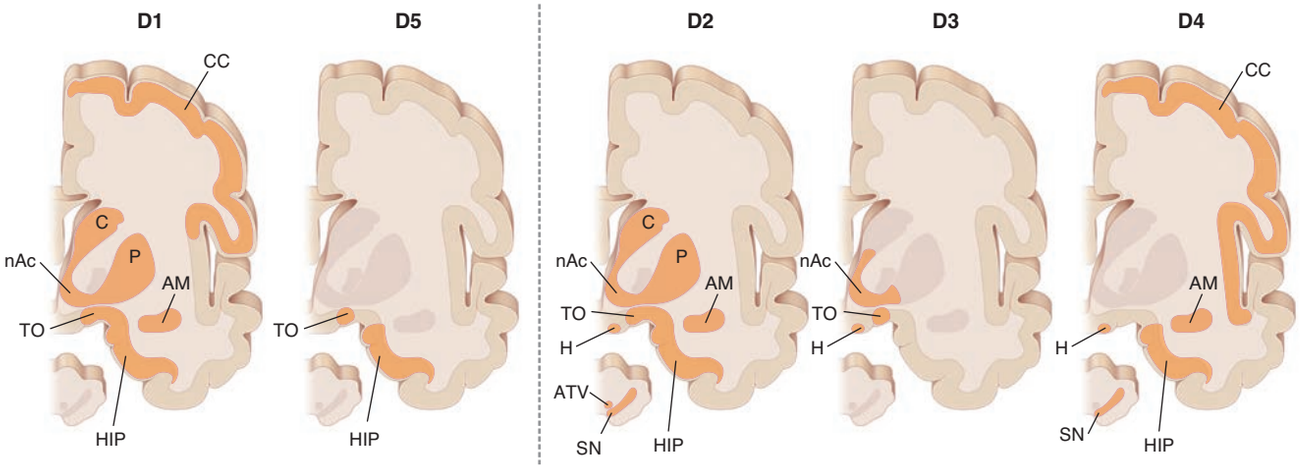


FIGURA 13-5. Ubicación de los receptores de dopamina en el cerebro. La ubicación de los cinco subtipos de receptores de dopamina en el cerebro humano, determinados por la localización de los ARNm de los receptores en las regiones correspondientes del cerebro de las ratas, está indicada en color *naranja* en la sección coronal. Tanto los receptores D1 como los D2 están emplazados en el núcleo caudado y el putamen (el neoestriado), el núcleo *accumbens,* la amígdala, el tubérculo olfatorio y el hipocampo. Además, los receptores D1 están en la corteza cerebral, mientras que los receptores D2 están en la sustancia negra, el área tegmentaria ventral y el hipotálamo. AM, amígdala; ATV, área tegmentaria ventral; C, núcleo caudado; CC, corteza cerebral; H, hipotálamo; HIP, hipocampo; nAc, núcleo *accumbens;* P, putamen; SN, sustancia negra; TO, tubérculo olfatorio.

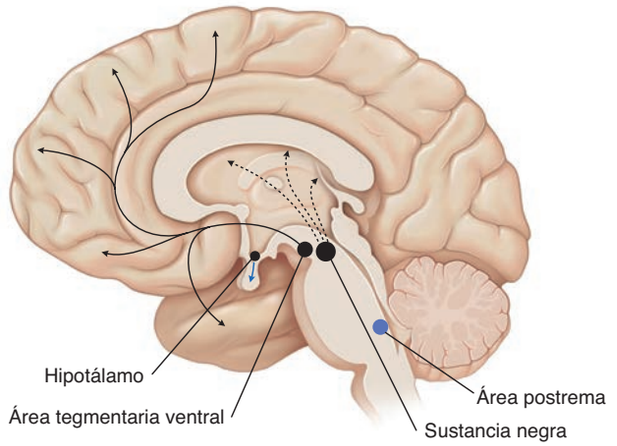


FIGURA 13-6. Vías dopaminérgicas centrales. Las neuronas dopaminérgicas emergen de varios núcleos concretos del cerebro. Las neuronas que emergen del hipotálamo y se proyectan a la eminencia media *(flecha azul)* tienen actividad tónica e inhiben la secreción de prolactina. Las neuronas que se proyectan de la sustancia negra al neoestriado *(flechas punteadas)* regulan el movimiento. Se cree que las neuronas dopaminérgicas que se proyectan del área tegmentaria ventral al sistema límbico y la corteza prefrontal *(flechas negras continuas)* intervienen en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento. El área postrema contiene una gran densidad de receptores de dopamina, y la estimulación de estos receptores activa los centros del vómito del cerebro.

En posición medial con respecto a la sustancia negra hay una zona de somas dopaminérgicos en el mesencéfalo denominada **área tegmentaria ventral (ATV).**

El ATV tiene proyecciones muy divergentes que inervan muchas zonas del prosencéfalo, principalmente la corteza cerebral, el núcleo *accumbens* y otras estructuras límbicas. Estos sistemas tienen un papel importante y complejo (aunque todavía no se conoce por completo) en la motivación, el pensamiento dirigido a objetivos, la regulación de los afectos y el refuerzo positivo (gratificación). Es posible que las alteraciones de estas vías estén en el origen de la **esquizofrenia;** como explicamos más adelante, al bloquear la neurotransmisión dopaminérgica pueden remitir los síntomas psicóticos. (V. en el cap. 18 una explicación más completa de la vía de gratificación.)

Los somas con DA de los núcleos **arqueado** y **paraventricular** del hipotálamo proyectan axones a la eminencia media del hipotálamo. Este sistema se denomina vía **tuberoinfundibular.** Estas neuronas liberan DA en la circulación portal que conecta la eminencia media con la hipófisis anterior e inhibe de forma tónica la liberación de prolactina de los lactótrofos de la hipófisis.

Una cuarta estructura anatómica, el **área postrema,** situada en el suelo del cuarto ventrículo, se aprovecha también como diana para los tratamientos dopaminérgicos. El área postrema contiene sólo una cantidad modesta de neuronas de DA intrínsecas, pero también contiene una elevada densidad de receptores de DA (la mayoría de la clase D2). El área postrema es uno de los **órganos periventriculares** que actúan como quimiorreceptores sanguíneos. Al contrario que el resto del cerebro, los vasos sanguíneos de los órganos periventriculares son fenestrados, permitiendo la comunicación entre la sangre y el SNC (o sea, que los órganos periventriculares están «fuera» de la barrera hematoencefálica [BHE]). La estimulación de los receptores de DA en el área postrema activa los centros del vómito del cerebro y es una de las causas de **emesis.** Con los fármacos que bloquean los receptores D2 de la DA se tratan las náuseas y los vómitos.

Una alteración en cualquiera de estos sistemas dopaminérgicos puede provocar una enfermedad. La enfermedad de Parkinson, que se debe a una desregulación de la neurotransmisión con DA, y la esquizofrenia, que también puede deberse a anomalías en la neurotransmisión con DA, son dos ejemplos. Más adelante en este capítulo haremos hincapié en estas dos enfermedades y en los tratamientos farmacológicos empleados con ellas. Como las intervenciones farmacológicas sobre el sistema dopaminérgico no siempre son específicas de un sistema, muchos de los efectos adversos de los fármacos que actúan en estos sistemas pueden inferirse de sus efectos sobre los demás sistemas dopaminérgicos.

LA DOPAMINA Y EL CONTROL DEL MOVIMIENTO: LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Características fisiológicas de las vías nigroestriatales

Los núcleos basales tienen un papel fundamental en la regulación del movimiento intencionado y son uno de los sitios donde tiene su origen la enfermedad de Parkinson. Los núcleos basales no conectan directamente con las neuronas motoras espinales, y por tanto no controlan de forma directa los movimientos de cada uno de los músculos. Parece ser que actúan ayudando al aprendizaje de los patrones coordinados de movimiento y facilitando la ejecución de los patrones motores aprendidos. La DA tiene un papel fundamental para el funcionamiento de este sistema, ya que, entre otras cosas, interviene en la señalización cuando se ejecutan movimientos voluntarios y en la dirección del proceso de aprendizaje.

Desde una perspectiva anatómica, los núcleos basales forman un bucle de reentrada, ya que reciben información de la corteza cerebral, la procesan en el contexto de la entrada de información dopaminérgica desde la sustancia negra, y envían información de vuelta a la corteza por medio del tálamo. Los circuitos internos de los núcleos basales constan de varios componentes. El neoestriado (el núcleo caudado y el putamen) es el núcleo de entrada principal del sistema, mientras que la parte interna del globo pálido y la parte reticulada de la sustancia negra constituyen los núcleos de salida. Éstos están interconectados por medio de dos internúcleos, el núcleo subtalámico y la parte externa del globo pálido.

Gran parte del procesamiento de la información que tiene lugar en los núcleos basales se produce en el neoestriado. Las señales corticales que llegan a esta estructura son excitadoras, y se sirven del glutamato como transmisor. El neoestriado sirve también como diana de la vía nigroestriatal dopaminérgica. Las neuronas del neoestriado son de varios tipos. La mayor parte de las neuronas son «espinosas mediales». Estas células están tachonadas de prolongaciones espinosas que reciben la información de los axones corticoestriatales. Estas neuronas espinosas mediales liberan el transmisor inhibidor GABA y lanzan sus proyecciones a dos dianas en sentido descendente, lo cual da origen a la **vía directa** y la **vía indirecta** (fig. 13-7). El neoestriado también contiene varias poblaciones pequeñas pero importantes de interneuronas, entre ellas neuronas que liberan acetilcolina. Estas interneuronas participan en la intercomunicación entre las vías indirecta y directa.

El equilibrio de la actividad entre las vías indirecta y directa regula el movimiento. La vía directa, compuesta de neuronas estriatales en las que se expresan sobre todo los receptores D1 de

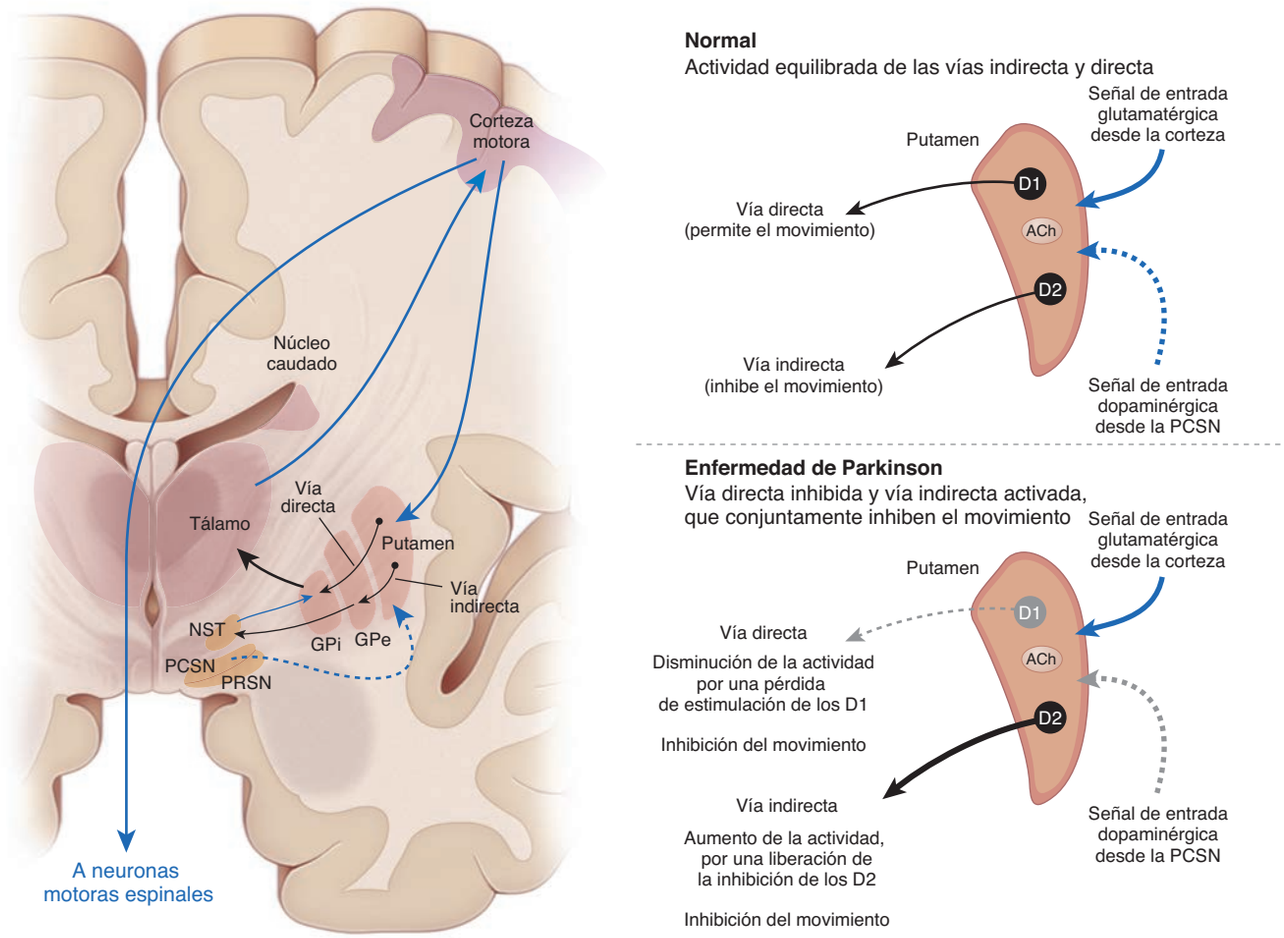


FIGURA 13-7. Efecto de la enfermedad de Parkinson sobre las vías dopaminérgicas que regulan el movimiento. Hay dos vías principales en los núcleos basales que regulan el movimiento: la vía indirecta, que inhibe el movimiento, y la vía directa, que permite el movimiento. La dopamina inhibe la vía indirecta y estimula la vía directa, lo cual da lugar a un sesgo neto que hace posibles los movimientos intencionados. Las vías excitadoras están representadas en *azul,* mientras que las vías inhibidoras están representadas en *negro.* La vía directa señaliza del putamen al GPi, de ahí al tálamo y desde allí a la corteza, mientras que la vía indirecta señaliza del putamen al GPe, de ahí al NST, luego al GPi, de allí al tálamo y por último a la corteza. GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; NST, núcleo subtalámico; PCSN, parte compacta de la sustancia negra; PRSN, parte reticulada de la sustancia negra. **Parte dividida en dos:** tanto las neuronas de la vía directa como las de la indirecta del putamen reciben señales de entrada del sistema dopaminérgico nigroestriado *(flecha azul punteada)* y de los sistemas glutamatérgicos corticales *(flecha azul continua),* procesan estas señales de entrada en el contexto de las influencias colinérgicas locales (ACh) y transmiten una señal de salida GABAérgica *(esto no está representado en la figura).* La degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra provoca una hipoestimulación de la vía directa (que permite el movimiento) y una hipoinhibición de la vía indirecta (de inhibición del movimiento). El resultado neto es la escasez de movimiento. La *flecha gris punteada* indica la disminución de actividad causada por la hipoestimulación, y la *flecha negra gruesa* indica el aumento de actividad causada por la hipoinhibición.

la DA, se proyecta directamente a la salida de los núcleos basales, el segmento interno del **globo pálido.** Estas últimas neuronas inhiben el tálamo que, a su vez, tiene proyecciones de excitación a la corteza que inician el movimiento. De esta forma, la activación de la vía directa desinhibe el tálamo; es decir, *la activación de la vía directa estimula el movimiento.* La vía indirecta, compuesta de neuronas estriatales en las que se expresan sobre todo los receptores D2, se proyecta al segmento externo del globo pálido, que, a su vez, inhibe las neuronas del **núcleo subtalámico.** Las neuronas del núcleo subtalámico son neuronas glutamatérgicas excitadoras que se proyectan al segmento interno del globo pálido. Como resultado de esta vía de varios pasos, la activación de la vía indirecta desinhibe las neuronas del núcleo subtalámico que, a su vez, estimulan a las neuronas del segmento interno del globo pálido para inhibir el tálamo; es decir, *la activación de la vía indirecta inhibe el movimiento.*

Las diferencias en cuanto a expresión de los receptores D1 y D2 dentro de las dos vías provocan distintos efectos de estimulación dopaminérgica. Los aumentos de la cantidad de DA presente en el neoestriado tienden a activar las neuronas en las que se expresan los D1 de la vía directa a la vez que tienden a inhibir las neuronas en las que se expresan los D2 de la vía indirecta. Obsérvese que ambos efectos promueven el movimiento. En la enfermedad de Parkinson se produce el efecto contrario, un déficit de DA: la vía directa presenta una actividad reducida, mientras que la vía indirecta está hiperactiva, lo cual inhibe el movimiento.

Naturalmente, este modelo del funcionamiento de los núcleos basales está muy simplificado, pero ha sido útil para conocer mejor el modo en que funcionan los núcleos basales. Una inferencia importante del modelo es que, en la enfermedad de Parkinson, la vía indirecta, y, en concreto, el núcleo subtalámico, tienen que estar hiperactivos. Esta inferencia se ha comprobado directamente mediante registros eléctricos *in vivo* en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Es más, los tratamientos quirúrgicos dirigidos al núcleo subtalámico, como puede ser la es-

timulación profunda del cerebro en este sitio, suelen utilizarse en la actualidad para tratar la enfermedad de Parkinson cuando los tratamientos farmacológicos no son suficientes.

Características fisiopatológicas

En la enfermedad de Parkinson se produce una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la **parte compacta de la sustancia negra** (fig. 13-7). La magnitud de la pérdida es importante, ya que al menos el 70 % de las neuronas han quedado destruidas para cuando se manifiestan por primera vez los síntomas; es habitual encontrar en las autopsias una pérdida del 95 % de las neuronas. A la destrucción de estas neuronas se deben las características motoras principales de la enfermedad: bradicinesia, o lentitud de movimiento; rigidez, resistencia al movimiento pasivo de las extremidades; pérdida de equilibrio ortostático, que predispone a las caídas, y un temblor característico cuando las extremidades están en reposo.

No se conocen por completo los mecanismos que subyacen a la destrucción de las neuronas de DA de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. Intervienen aquí tanto factores ambientales como influencias genéticas. En 1983, con la aparición inesperada de la enfermedad de Parkinson en personas que habían abusado del opioide sintético petidina (v. cap. 17) se encontró el primer agente del que se sabe que produce la enfermedad de Parkinson de forma directa y la prueba más sólida de que también los factores ambientales pueden causar dicha enfermedad. Estas personas, que solían ser jóvenes y que por lo demás estaban sanas, empezaban a manifestar de repente síntomas parkinsonianos graves que respondían al tratamiento con levodopa. Todos los casos estaban vinculados a un solo lote de petidina contaminado que se había sintetizado en un laboratorio improvisado. Se halló que el contaminante era la **1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP),** que se genera como impureza en la síntesis de la petidina cuando el proceso de síntesis se prolonga demasiado y tiene lugar a demasiada temperatura. En varios estudios con primates no humanos se ha observado que la MPTP se oxida en el cerebro a MPP^+ (1-metil-4-fenil-piridinio), que tiene una toxicidad selectiva para las neuronas de la sustancia negra. A pesar de que se han llevado a cabo investigaciones amplias, no parece que haya una cantidad notable de MPTP en nuestro entorno cotidiano, y la MPTP por sí misma no es la causa de la mayor parte de los casos de la enfermedad de Parkinson. No obstante, puede haber otros factores ambientales que tengan un efecto más sutil en la aparición de la enfermedad, como la exposición a determinados pesticidas.

En investigaciones recientes se ha detectado que hay factores genéticos que contribuyen a la enfermedad de Parkinson. Los ejemplos mejor estudiados son familias con mutaciones o sobreexpresión de la proteína α-sinucleína, que provocan formas autosómicas dominantes de la enfermedad de Parkinson. Si bien el funcionamiento de esta proteína no está claro, parece ser que interviene en la formación de las vesículas de neurotransmisor y la liberación de DA en el cerebro. Se han identificado al menos otros cuatro genes como causantes de la enfermedad de Parkinson en una o más familias. Estos descubrimientos genéticos han aportado pistas importantes sobre las características biológicas de la enfermedad de Parkinson y han permitido desarrollar modelos con ratones transgénicos y con la mosca de la fruta que sirven como plataforma de desarrollo de nuevos tratamientos. Aunque estos descubrimientos genéticos hayan aportado información sobre las características biológicas de la enfermedad de Parkinson, hay que señalar que todas las causas genéticas diferentes que hasta ahora se han identificado representan menos del 10 % de los casos, y que de la mayoría de ellos aún no se conoce la causa. La etiología de la enfermedad de Parkinson probablemente sea multifactorial en la mayoría de los pacientes, y contribuirían a ella factores tanto genéticos como ambientales.

Clases farmacológicas y fármacos

La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo. Es probable que la pérdida de neuronas dopaminérgicas empiece una década o más antes de que los síntomas comiencen a manifestarse, y sigue adelante implacablemente. Los tratamientos disponibles por ahora son, sobre todo, *sintomáticos,* lo cual significa que tratan los síntomas pero no alteran el proceso degenerativo subyacente. Los tratamientos sintomáticos son muy útiles y pueden restablecer el funcionamiento y la calidad de vida durante muchos años, pero al final, la progresión de la enfermedad dificulta el tratamiento de los síntomas. Además, algunas de las características de la enfermedad de Parkinson no responden bien a las medicaciones actuales, en especial la incapacitación cognitiva y la demencia que caracterizan los estados finales de la enfermedad y que se deben a una extensión del proceso patológico del sistema dopaminérgico a otras zonas del cerebro. Gran parte de las investigaciones actuales tienen como objetivo el desarrollo de tratamientos **neuroprotectores** y **neurorrestauradores,** que podrían retrasar o suprimir la necesidad de aplicar un tratamiento sintomático y que también podrían prevenir las complicaciones posteriores del trastorno.

La mayor parte de las intervenciones farmacológicas que se emplean actualmente en la enfermedad de Parkinson van dirigidas a restablecer los valores de DA en el cerebro. En general, los fármacos empleados para tratar esta enfermedad pueden dividirse en precursores de DA, agonistas de los receptores de DA e inhibidores de la degradación de DA. Los tratamientos existentes no dopaminérgicos tienen un papel menor, pero que aún resulta de utilidad; un ejemplo serían los agentes anticolinérgicos que modifican el funcionamiento de las interneuronas estriatales.

Precursores de la dopamina

La **levodopa** se utilizó por primera vez para tratar la enfermedad de Parkinson hace más de 30 años, y aún es el tratamiento más eficaz para esta enfermedad. La DA por sí misma no sirve porque no puede atravesar la BHE. No obstante, el precursor inmediato de la DA, la L-DOPA (levodopa) cruza directamente la BHE mediante el transportador de aminoácidos neutros (v. cap. 8); una vez en el SNC, la levodopa se convierte en DA mediante la enzima AADC. Por tanto, la levodopa tiene que competir con otros aminoácidos neutros por su transporte a través de la BHE, y su disponibilidad en el SNC puede verse alterada por la ingesta reciente de alimentos con proteínas (v. el caso introductorio del cap. 8).

Cuando se administra por vía oral, la levodopa se convierte directamente en DA por la AADC en el tubo digestivo. Este proceso metabólico disminuye la cantidad de levodopa que puede alcanzar la BHE para ser transportada al SNC y aumenta los efectos adversos periféricos debidos a la generación de DA en la circulación periférica (sobre todo náuseas, debido a su unión a los receptores del área postrema). Cuando se administra levodopa sola, únicamente el 1-3 % de la dosis administrada alcanza el SNC sin alteraciones. Para incrementar la cantidad de levodopa disponible para el cerebro y reducir los efectos adversos del metabolismo periférico de la levodopa, ésta se administra casi siempre en combinación con **carbidopa,** un inhibidor de la AADC (fig. 13-8). *La carbidopa impide de forma eficaz la conversión de levodopa a DA en la periferia.* Lo más reseñable es que como

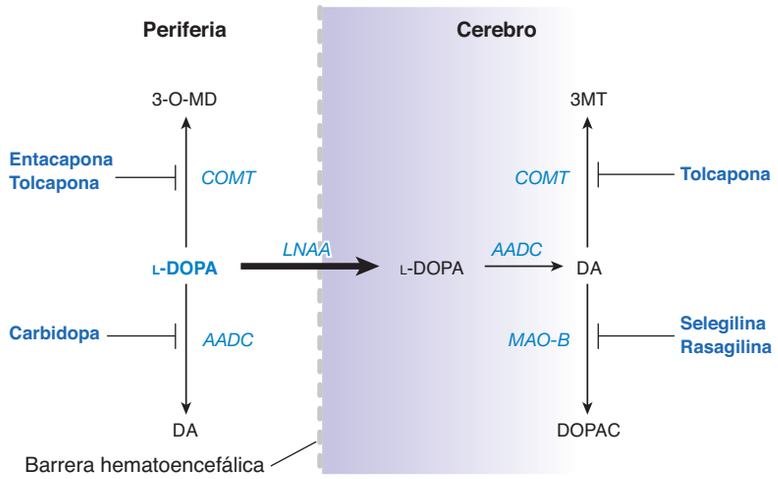


FIGURA 13-8. Efectos de la carbidopa, los inhibidores de la COMT y los inhibidores de la MAO-B en el metabolismo central y periférico de la levodopa. La levodopa (L-DOPA) administrada por vía oral se metaboliza en los tejidos periféricos y en el tubo digestivo mediante la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (AADC), la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoaminooxidasa (MAO-A; *esto no está representado en la figura*). Este metabolismo reduce sustancialmente la dosis real de levodopa disponible para el cerebro, y aumenta también en gran medida los efectos adversos del fármaco en el sistema periférico. La carbidopa es un inhibidor de la AADC que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Cuando se administra levodopa con carbidopa, pasa a haber disponible una cantidad mayor de levodopa para el cerebro. De este modo se puede utilizar una dosis menor de levodopa para que tenga eficacia clínica, y el fármaco tiene menos efectos adversos graves en la periferia. Al inhibir la COMT en la periferia, la entacapona y la tolcapona aumentan de forma similar la cantidad de levodopa periférica disponible para el cerebro. La L-DOPA pasa por la barrera hematoencefálica mediante el transportador de L-aminoácidos neutros (LNAA), y la AADC le metaboliza a dopamina (DA). Dentro del cerebro, la COMT y la MAO-B metabolizan la DA. La tolcapona (inhibidor de la COMT) y la selegilina y la rasagilina (inhibidores selectivos de la MAO-B) aumentan la eficacia del tratamiento con levodopa al inhibir el metabolismo de la DA en el cerebro. DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; 3-O-MD, 3-O-metil-DOPA; 3MT, 3-metoxitiramina.

la carbidopa no puede atravesar la BHE, no interfiere en la conversión de la levodopa a DA en el SNC. La carbidopa aumenta la fracción de levodopa administrada por vía oral disponible en el SNC del 1-3 % (sin carbidopa) al 10 % (con carbidopa), de modo que puede reducirse bastante la dosis de levodopa y hay una incidencia menor de efectos adversos periféricos.

Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson muestran una mejora sintomática significativa cuando se les receta la combinación de levodopa y carbidopa, en especial durante la primera fase de la enfermedad. De hecho, un alivio de los síntomas tras empezar a administrar levodopa se toma como diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. No obstante, con el tiempo, la eficacia de la levodopa decae. Su uso continuo induce tanto tolerancia como sensibilización a la medicación, que se manifiesta en forma de acortamiento drástico del margen terapéutico. A medida que los pacientes siguen con el tratamiento con levodopa, necesitan más fármaco para experimentar una mejora notable en los síntomas. Sufren fluctuaciones en el funcionamiento motor que pueden ser, entre otras, períodos de bloqueo y mayor rigidez, conocidos como períodos de inmovilidad *(«off»)*, alternados con períodos de movimiento normal, o incluso discinésico, conocidos como períodos de movilidad *(«on»)*. Estos períodos de movilidad generalmente se producen poco después de la administración de levodopa/carbidopa, cuando llega una gran cantidad de DA al neoestriado. Los períodos de movilidad pueden superarse al principio tomando dosis menores de medicación, si bien esto aumenta la probabilidad de que aparezcan períodos de inmovilidad. Los períodos de inmovilidad tienden a manifestarse a medida que descienden las concentraciones de levodopa en plasma, y pueden compensarse aumentando la dosis de levodopa o la frecuencia de las dosis de la medicación. A medida que progresa la enfermedad, estos síntomas resultan cada vez más difíciles de controlar.

El efecto adverso más preocupante de la levodopa es su propensión a causar **discinesias,** o movimientos rítmicos incontrolables de la cabeza, el tronco y las extremidades. Aparecen en al menos la mitad de los pacientes en los 5 años siguientes a empezar a tomar el fármaco, y suelen empeorar conforme avanza la enfermedad. Al igual que en el fenómeno de fluctuación entre períodos de movilidad e inmovilidad, las discinesias suelen ir vinculadas a las dosis de levodopa, y se producen sobre todo en los momentos de concentraciones máximas de levodopa en plasma. De igual forma, las discinesias también pueden tratarse al principio con dosis menores y más frecuentes de levodopa. Por desgracia, a medida que avanza la enfermedad, el tratamiento continuo hace que empeoren tanto las discinesias como el fenómeno de fluctuación entre períodos de movilidad o inmovilidad, hasta el punto de que casi siempre está presente uno u otro.

Si bien las discinesias inducidas por la levodopa y las fluctuaciones en el funcionamiento motor son complejas y no se conocen por completo, se piensa que hay al menos dos factores que contribuyen a estos efectos adversos: *1)* la destrucción continua de neuronas dopaminérgicas que se produce cuando avanza la enfermedad de Parkinson reduce la capacidad del neoestriado de acumular DA de forma eficaz y también la capacidad de los terminales de DA de almacenar las concentraciones sinápticas de DA, y *2)* parece ser que el tratamiento crónico con levodopa genera adaptaciones en las neuronas postsinápticas del neoestriado. Las concentraciones de DA de las sinapsis estriatales están muy bien reguladas. Las fluctuaciones grandes en la concentración de DA que se producen con la administración oral intermitente de levodopa inducen cambios en la expresión en la superficie celular de los receptores de DA y los fenómenos de señalización posreceptor. Estas adaptaciones postsinápticas alteran la sensibilidad de la célula a la cantidad de DA presente en la sinapsis, lo cual acentúa las respuestas asociadas a las concentraciones altas (período de movilidad, discinesia) y bajas (período de inmovilidad, acinesia) de transmisor.

La pérdida predecible de eficacia y el aumento de los efectos adversos que se dan con un uso prolongado de levodopa han suscitado debates acerca del momento adecuado para empezar

a tratar la enfermedad de Parkinson con levodopa y las ventajas relativas de retrasar el uso de este fármaco en las primeras fases de la enfermedad. En estudios recientes se ha observado que podría ser ventajoso tratarla al principio con otros agentes que no sean levodopa, en especial con agonistas de los receptores de DA (como veremos a continuación), pero estos tratamientos alternativos pueden provocar unos efectos adversos más graves que los de la levodopa, al menos en algunos pacientes. Además, la mayoría de los pacientes que han recibido al principio otros tratamientos suelen necesitar levodopa en algún momento. La levodopa sigue siendo el tratamiento más eficaz contra la enfermedad de Parkinson, y ha de empezarse a administrar en cuanto los otros tratamientos no consiguen mantener a raya los síntomas del parkinson con eficacia. Cuanto más se retrasa el tratamiento con levodopa, menores son los índices de control de los síntomas y mayor es la mortalidad.

Agonistas de los receptores de dopamina

Otra táctica de potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica consiste en actuar sobre el receptor de DA postsináptico directamente con agonistas de los receptores de DA. Los primeros tratamientos de esta clase fueron derivados del cornezuelo, como la **bromocriptina** (agonista de los D2) y la **pergolida** (D1 y D2), pero se ha observado que inducen efectos adversos, entre ellos fibrosis de las válvulas cardíacas, y en gran parte se han abandonado sustituyéndolos por otros agonistas no derivados del cornezuelo como el **pramipexol** (D3 > D2) y el **ropinirol** (D3 > D2).

Como clase, los agonistas de los receptores de DA tienen varias ventajas. Como son moléculas no peptídicas, no compiten con la levodopa u otros aminoácidos neutros por el transporte a través de la BHE. Es más: como no necesitan una conversión enzimática catalizada por la AADC, siguen siendo eficaces en fases posteriores del curso de la enfermedad de Parkinson. Todos los agonistas de los receptores de DA que se están utilizando en la actualidad tienen semividas mayores que las de la levodopa, de modo que pueden administrarse dosis menos frecuentes y se obtiene una respuesta más uniforme a las medicaciones.

El problema más importante que plantea el uso de agonistas de los receptores de DA es su tendencia a inducir efectos adversos indeseados, entre ellos náuseas, edema periférico e hipotensión. Todos los agonistas de la DA pueden inducir también varios efectos cognitivos adversos, como un exceso de sedación, sueños intensos y alucinaciones, en especial en pacientes ancianos. Los agonistas de los receptores de DA también pueden desencadenar síntomas del **síndrome de desregulación dopaminérgica,** en el que los pacientes muestran un menor control de los impulsos. Entre las manifestaciones comunes se cuentan la ludomanía, un gasto de dinero excesivo, la ingesta compulsiva de alimentos y la hipersexualidad. Estos comportamientos pueden resultar destructivos para la actividad social, y hay que suspender la administración de estos medicamentos.

Varios estudios recientes han analizado el uso de pramipexol y ropinirol en régimen de monoterapia inicial para la enfermedad de Parkinson. Existía la hipótesis de que al tener los agonistas de la DA semividas más largas que la de la levodopa tendrían también menos probabilidades de inducir períodos de inmovilidad. Estos estudios demuestran que el uso de agonistas de los receptores de DA como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson retrasa la aparición de períodos de inmovilidad y las discinesias, pero también hay una incidencia mayor de efectos adversos en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. En este momento, muchos médicos emplean agonistas de la DA como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson, en especial en los pacientes más jóvenes.

Inhibidores del metabolismo de la dopamina

Otra de las tácticas que se han empleado para tratar la enfermedad de Parkinson ha consistido en la inhibición de la metabolización de la DA. Se han utilizado inhibidores tanto de la MAO-B (la isoforma de la MAO que predomina en el neoestriado) como de la COMT, como tratamientos complementarios de la levodopa en la práctica clínica (fig. 13-8). La **selegilina** es un inhibidor de la MAO que, a concentraciones bajas, es selectiva de la MAO-B. No interfiere en el metabolismo periférico de las monoaminas por parte de la MAO-A y previene los efectos tóxicos de la tiramina alimentaria y otras aminas simpaticomiméticas asociados al bloqueo no selectivo de las MAO (v. cap. 14). Un inconveniente de la selegilina es que genera un metabolito que podría ser tóxico, la anfetamina, que puede causar insomnio y confusión, especialmente en ancianos. Hace poco se ha autorizado en Estados Unidos la **rasagilina,** un inhibidor de la MAO-B más reciente que no genera metabolitos tóxicos. Tanto la rasagilina como la selegilina mejoran el funcionamiento motor en la enfermedad de Parkinson cuando se utilizan solos, y ambos aumentan la eficacia del tratamiento con levodopa. Ha habido también cierto interés en la cuestión de si los IMAO pueden reducir la formación de radicales libres reactivos asociados al catabolismo de la DA y alterar con ello el ritmo de progresión de la enfermedad. Los primeros estudios sobre las posibles propiedades protectoras de la selegilina no fueron concluyentes. Otros estudios más recientes con la rasagilina han resultado prometedores, pero todavía no se ha observado que tenga un efecto que altere la enfermedad.

La **tolcapona** y la **entacapona** inhiben la COMT, y con ello también la degradación de la levodopa y de la DA. La tolcapona es un agente muy liposoluble que puede atravesar la BHE, mientras que la entacapona sólo se distribuye en la periferia. Ambos fármacos reducen el metabolismo periférico de la levodopa y aumentan de esta forma la cantidad de levodopa disponible para el SNC. La tolcapona tiene la propiedad adicional de que puede atravesar la BHE de forma eficaz e inhibir con ello la COMT central, así como también la periférica. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que tanto la tolcapona como la entacapona reducen los períodos de inmovilidad que se producen cuando bajan las concentraciones de levodopa en plasma. Si bien el efecto central de la tolcapona supone una ventaja (fig. 13-8), ha habido varios casos de toxicidad hepática mortal vinculados a la tolcapona, por lo que ésta tiene que utilizarse con mucha precaución. Por tanto, en la práctica, la entacapona es el inhibidor de la COMT que más se utiliza.

Farmacología no dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson

La amantadina, el trihexifenidilo y la benzatropina son fármacos que no afectan claramente a las vías dopaminérgicas, pero que aún así resultan eficaces para tratar la enfermedad de Parkinson. La **amantadina** se desarrolló y se comercializa sobre todo como antivírico con el que se acorta la duración y se reduce la gravedad de las infecciones de gripe A (v. cap. 37). No obstante, en pacientes con enfermedad de Parkinson, la amantadina se utiliza para tratar las discinesias inducidas por la levodopa que aparecen en un estadio tardío de la enfermedad. Se cree que el mecanismo por el que la amantadina reduce la discinesia implica un bloqueo de los receptores excitadores de NMDA. El **trihexifenidilo** y la **benzatropina** son antagonistas de los receptores muscarínicos que reducen el tono colinérgico del SNC. Reducen los temblores más que la bradicinesia, y por ello son más eficaces en el tratamiento de pacientes en los que los temblores sean la principal manifestación clínica de la enfermedad de Parkinson. Se cree

CUADRO 13-1. Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia

A. *Síntomas característicos:* dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
   (1) ideas delirantes
   (2) alucinaciones
   (3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
   (4) conducta catatónica o gravemente desorganizada
   (5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

   Nota: sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o la conducta del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. *Disfunción social/laboral:* durante una parte singificativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. *Duración:* persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:* el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: *1)* no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o *2)* si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:* el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:* si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): *especificar también si:* con síntomas negativos acusados

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación); *especificar también si:* con síntomas negativos acusados

Episodio único en remisión parcial; *especificar también si:* con síntomas negativos acusados

Episodio único en remisión total

Otro patrón no especificado

Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Texto revisado, 4.ª ed. © MASSON, Barcelona 2005.

que estos anticolinérgicos modifican las acciones de las interneuronas colinérgicas estriatales, que regulan las interacciones de las neuronas de las vías indirecta y directa. También tienen diversos efectos adversos anticolinérgicos, entre ellos sequedad bucal, retención de orina y, lo más importante, pérdidas de memoria y de la cognición.

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson

El tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Parkinson es un proceso individualizado en el que deben tomarse en consideración no sólo la extensión de los síntomas, sino también la edad, la ocupación, las actividades y las discapacidades subjetivas del paciente. Por ahora no hay pruebas de laboratorio que puedan confirmar el diagnóstico de forma específica; en su lugar, el diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física, junto con análisis de laboratorio para excluir otros posibles diagnósticos. En pacientes en las fases tempranas de la enfermedad puede resultar conveniente recomendar un tratamiento no farmacológico en el que lo más importante sean el deporte y los cambios en el estilo de vida. Casi todos los pacientes terminarán por necesitar un tratamiento medicamentoso. En pacientes con síntomas leves, podría contemplarse el uso de inhibidores de las MAO-B, amantadina o anticolinérgicos; cuando los síntomas estén más avanzados, estará indicado un tratamiento dopaminérgico. La levodopa es el tratamiento más eficaz, pero a los pacientes más jóvenes se les trata primero con un agonista de la DA, con la esperanza de retrasar la aparición de las fluctuaciones motoras. En fases avanzadas de la enfermedad con fluctuaciones es necesario un tratamiento con varios fármacos, a menudo incluyendo levodopa, agonistas de la DA, entacapona, inhibidores de la MAO-B y amantadina. Es importante prestar atención a la aparición de síntomas cognitivos y efectos adversos, que pueden hacer que tenga que alterarse el enfoque terapéutico.

LA DOPAMINA Y LOS TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO: LA ESQUIZOFRENIA

Características fisiopatológicas

La esquizofrenia es un trastorno del pensamiento caracterizado por uno o varios episodios de psicosis (incapacitación en la prueba de realidad). Los pacientes pueden manifestar trastornos de la percepción, el pensamiento, el habla, las emociones y/o la actividad física. Los síntomas esquizofrénicos se dividen en

dos grandes categorías. Los **síntomas positivos** abarcan la aparición de funciones anormales, y entre ellos se cuentan las **ideas delirantes** (creencias falsas o distorsionadas e interpretación errónea de las percepciones), las **alucinaciones** (percepciones anómalas, en especial auditivas), el **habla desorganizada** y el **comportamiento catatónico.** Los **síntomas negativos** abarcan la reducción o pérdida de las funciones normales, y son, entre otros, un **aplanamiento emocional** (disminución de la gama o la intensidad de la expresión emocional), la **alogia** (pérdida de fluidez del habla) y la **abulia** (disminución del comienzo del comportamiento orientado a objetivos). En el cuadro 13-1 enumeramos los criterios de la esquizofrenia de la American Psychiatric Association.

La esquizofrenia suele empezar a afectar a los individuos al final de la adolescencia y a principios de la veintena. Este trastorno afecta a hombres y mujeres por igual. Aproximadamente 4,75 millones de personas sufren esquizofrenia en Estados Unidos, y cada año se diagnostican entre 100 000 y 150 000 casos nuevos. Se ha descubierto que la enfermedad tiene un componente genético, pero la concordancia entre gemelos idénticos es de sólo el 50 %. Por tanto, la esquizofrenia parece tener una etiología multifactorial, con componentes tanto genéticos como ambientales.

El modelo que más a menudo se cita para explicar la patogenia de la esquizofrenia es el de la **hipótesis de la dopamina,** que afirma que la enfermedad está causada por la presencia de un exceso de neurotransmisión dopaminérgica sin regulación en el cerebro. Esta hipótesis se deriva de la observación empírica de que el tratamiento con antagonistas de los receptores de DA, concretamente los agonistas de D2, alivian varios de los síntomas de la esquizofrenia en muchos pacientes con esta enfermedad, pero no en todos. La hipótesis de la DA está sustentada por varias observaciones clínicas adicionales. En primer lugar, algunos pacientes que toman fármacos que aumentan la DA o que activan los receptores de DA en el SNC, entre ellos las **anfetaminas,** la **cocaína** y la **apomorfina,** empiezan a padecer un estado parecido a la esquizofrenia que remite cuando se reduce la dosis del fármaco. En segundo lugar, las alucinaciones son un efecto adverso conocido del tratamiento con levodopa de la enfermedad de Parkinson. Por último, varios investigadores han conseguido correlacionar el descenso de metabolitos de la DA, y por extensión el descenso de DA, con el alivio clínico de algunos síntomas de la esquizofrenia.

Se cree que la desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica en la esquizofrenia ocurre en determinados lugares anatómicos del cerebro. El **sistema mesolímbico** es una vía dopaminérgica que empieza en el área tegmentaria ventral y que se proyecta al núcleo *accumbens* del neoestriado ventral, partes de la amígdala y el hipocampo y otros componentes del sistema límbico. Este sistema participa en el desarrollo de las emociones y la memoria, y hay quien sostiene la hipótesis de que la hiperactividad mesolímbica es la que causa los síntomas positivos de la esquizofrenia. Esta hipótesis se sustenta en exploraciones con tomografías por emisión de positrones del cerebro en pacientes que presentan los primeros signos de la esquizofrenia; en estas imágenes tomográficas se observan cambios en el flujo sanguíneo que va al sistema mesolímbico, y que representan cambios en el grado de actividad de este sistema. Las neuronas dopaminérgicas del **sistema mesocortical** emergen del área tegmentaria ventral y se proyectan a regiones de la corteza cerebral, en especial el córtex prefrontal. Como éste es el que se ocupa de la atención, la planificación y el comportamiento orientado a objetivos, se ha planteado la hipótesis de que el sistema mesocortical pueda estar implicado en los síntomas negativos de la esquizofrenia.

No obstante, todas las pruebas que implican la presencia de la DA en la patogenia de la esquizofrenia son circunstanciales, y gran parte de éstas son contradictorias. Cabe la posibilidad de que los cambios en la concentración de DA, en especial en los sistemas mesolímbico y mesocortical, no reflejen más que las consecuencias derivadas de un proceso patológico en una vía que aún esté por descubrir. Una hipótesis que contempla un proceso anterógrado de este tipo sugiere que un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica pueda intervenir en la esquizofrenia. Este modelo se sustenta en la observación de que la fenciclidina (PCP) (v. cap. 18), un antagonista de los receptores de NMDA, provoca síntomas similares a los de la esquizofrenia. De hecho, el síndrome observado en pacientes que toman PCP de forma crónica (que consta de síntomas psicóticos, alucinaciones visuales y auditivas, pensamiento desorganizado, afecto apagado, abstinencia, retardo psicomotor y falta de motivación) tiene componentes tanto de los síntomas positivos como de los negativos de la esquizofrenia. Las neuronas dopaminérgicas y las neuronas glutamatérgicas excitadoras suelen formar conexiones sinápticas recíprocas, que tal vez expliquen por qué son eficaces los antagonistas de los receptores de DA en la esquizofrenia. Aun cuando esta hipótesis sea correcta, ahora mismo no hay tratamientos útiles para la esquizofrenia que actúen sobre los receptores de glutamato. El glutamato es el principal transmisor excitador en el cerebro, y tendrá que investigarse más a fondo para que se puedan encontrar fármacos lo bastante selectivos como para usarlos en la esquizofrenia y que tengan unos efectos adversos aceptables.

Clases farmacológicas y fármacos

Si bien los fundamentos biológicos de la esquizofrenia siguen siendo controvertidos, hay varios fármacos eficaces para tratar esta enfermedad. Cuando funcionan bien, estos medicamentos pueden hacer que remita la psicosis, de modo que los pacientes pueden integrarse en la sociedad. No obstante, sólo en raras ocasiones los pacientes vuelven por completo a su estado premórbido. Los fármacos empleados en el tratamiento de las psicosis suelen denominarse **neurolépticos** o **antipsicóticos.** Si bien estos términos se usan con frecuencia de forma intercambiable, presentan diferencias pequeñas pero importantes en cuanto a connotación. El término *neuroléptico* hace hincapié en los efectos neurológicos de los fármacos que suelen manifestarse como efectos adversos del tratamiento. Estos efectos adversos, que suelen denominarse **efectos extrapiramidales,** se deben al bloqueo del receptor de DA en los núcleos basales, y son, entre otros, los síntomas parkinsonianos de lentitud, rigidez y temblores. El término *antipsicótico* denota la capacidad de estos fármacos de anular la psicosis y paliar el pensamiento desordenado en los pacientes esquizofrénicos. Los antipsicóticos pueden dividirse en **antipsicóticos típicos,** fármacos más antiguos con efectos prominentes en el receptor D2, y **antipsicóticos atípicos,** una nueva generación de fármacos con un antagonismo de los D2 menos prominente y, por tanto, con menos efectos extrapiramidales.

Antipsicóticos típicos

La historia de los antipsicóticos se remonta a la autorización de la **clorpromazina** en 1954. La autorización se basó en las observaciones sobre la eficacia del fármaco en la esquizofrenia, pero se sabía poco de su mecanismo de acción. En la década de 1960, a medida que se fue conociendo mejor el papel de la DA en el cerebro, se empezó a entender la capacidad de los antipsicóticos típicos de bloquear la neurotransmisión dopaminérgica en el SNC. En estudios de afinidad de unión a receptores realizados en la década de 1980 se observó que tanto la eficacia terapéutica

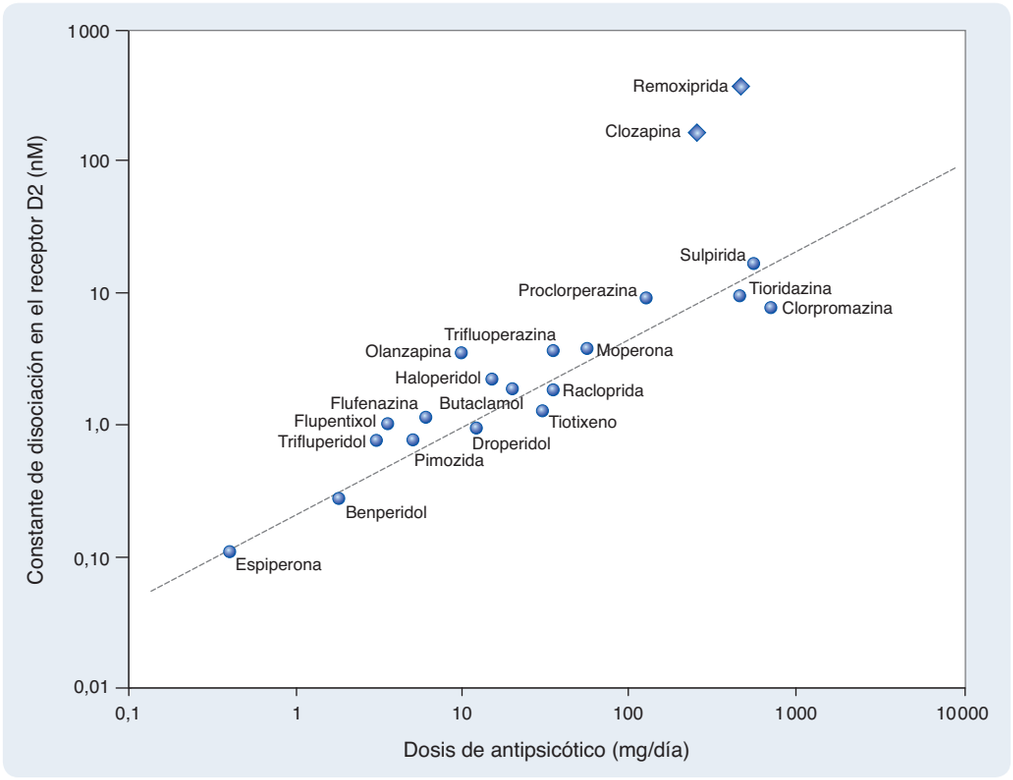


FIGURA 13-9. Potencia de los antipsicóticos antagonistas de receptores de dopamina. A lo largo de al menos tres órdenes de magnitud, la dosis clínica eficaz de los antipsicóticos típicos es proporcional a la constante de disociación de los fármacos en los receptores D2. (Obsérvese que una constante de disociación mayor representa una afinidad de unión menor.) Los antipsicóticos atípicos como la clozapina y la remoxiprida *(diamantes azules)* son excepciones a esta regla; estos agentes tienen efectos clínicos a una dosis menor a la que que se infiere de sus constantes de disociación. Los puntos de datos representan la constante de disociación media (promediada de varios estudios) a la dosis clínica eficaz más habitual. La *línea punteada* representa el mejor ajuste con los datos de todos los antipsicóticos típicos *(círculos azules).*

como los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos típicos tenían una correlación directa con la afinidad de estos fármacos por los receptores D2. Como se aprecia en la figura 13-9, los fármacos con mayor afinidad por los receptores D2, representada por constantes de disociación más bajas, tienden a necesitar dosis menores para controlar los síntomas psicóticos y aliviar la esquizofrenia.

Mecanismo de acción

Aunque los antipsicóticos típicos bloquean los receptores D2 en todas las vías dopaminérgicas, parece ser que uno de los componentes de su mecanismo de acción como antipsicóticos es el antagonismo de los receptores mesolímbicos y posiblemente los mesocorticales D2. Como ya hemos explicado, una hipótesis sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia están relacionados con la hiperactividad del sistema mesolímbico, por lo que el antagonismo de los receptores de DA mesolímbicos podría aliviar estos síntomas. Los antipsicóticos típicos son relativamente menos eficaces a la hora de controlar los síntomas negativos de la esquizofrenia. Esta falta relativa de eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos podría concordar con la hipótesis de que estos síntomas están relacionados con la hipoactividad de las neuronas mesocorticales, ya que no cabe esperar que la acción antagonista de los antipsicóticos corrija la hipoactividad dopaminérgica. Muchos de los efectos adversos de los antipsicóticos típicos probablemente se deban a la unión de estos fármacos con los receptores D2 de los núcleos basales (vía nigroestriatal) y la hipófisis (v. a continuación).

Los antipsicóticos típicos se enmarcan en varias clases estructurales, de las que las más destacadas son las **fenotiazinas** y las **butirofenonas** (fig. 13-10). La **clorpromazina** es la fenotiazina prototípica, mientras que el **haloperidol** es la butirofenona más empleada. A pesar de que hay diferencias en su estructura y en su afinidad por los receptores D2, a las dosis habituales todos los antipsicóticos típicos tienen una eficacia clínica similar. En general, las fenotiazinas alifáticas (como la clorpromazina) tienen menos potencia como antagonistas de los receptores D2 que las butirofenonas, los **tioxantenos** (fenotiazinas en las que se sustituye un nitrógeno del núcleo de fenotiazina por un carbono) o las fenotiazinas sustituidas con un derivado de tipo piperazina (como la **flufenazina**). En todos estos fármacos la dosis clínica puede ajustarse en función de la afinidad de unión con el receptor D2 *in vitro,* de forma que la eficacia no se afecte por la potencia a dosis útiles en el ámbito clínico. No obstante, la potencia de los antipsicóticos típicos es fundamental para determinar los perfiles de efectos adversos de los fármacos.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los antipsicóticos típicos pueden dividirse en dos grandes categorías: los causados por la acción antagonista sobre los receptores D2 de DA fuera de los sistemas mesolímbicos y mesocorticales (efectos sobre la diana) y los causados por un efecto antagonista no específico en otros tipos de receptores (efectos ajenos a la diana). Vista la amplia distribución de los receptores de DA, no es sorprendente que los antagonistas de los receptores de DA tengan una gama amplia de

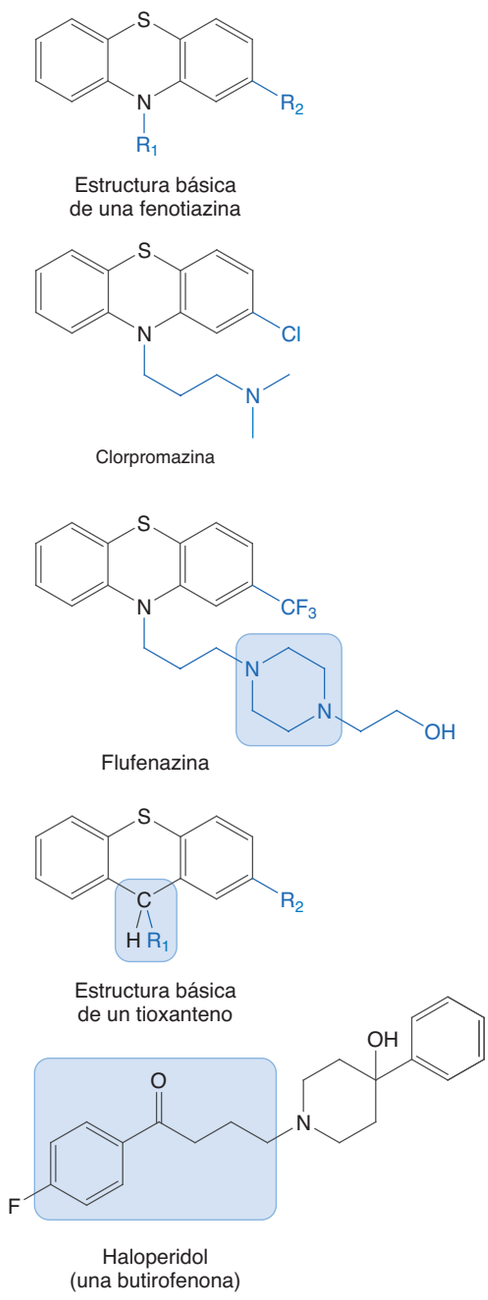


FIGURA 13-10. Estructuras químicas de los antipsicóticos típicos. La estructura de las fenotiazinas se basa en un núcleo común, con dos grupos funcionales variables. La clorpromazina, el primer antipsicótico autorizado, posee sustituyentes aminopropilo (R_1) y cloruro (R_2). Las fenotiazinas con sustituyentes de tipo piperazina *(en el recuadro azul),* como la flufenazina, son notablemente más potentes que las fenotiazinas con sustituyentes alifáticos, como la clorpromazina. La cuarta estructura representa la estructura de un tioxanteno, que tiene un carbono *(en el recuadro azul)* en lugar del nitrógeno de la fenotiazina. Como queda ilustrado por la estructura del haloperidol, las butirofenonas *(en el recuadro azul)* tienen una estructura diferente de las fenotiazinas y los tioxantenos.

efectos adversos sobre la diana. Como ya se ha visto, los efectos más prominentes suelen denominarse **efectos extrapiramidales.** Dado que la estimulación endógena de los receptores D2 de DA inhibe la vía indirecta dentro de los núcleos basales, el antagonismo de los receptores D2 mediante antipsicóticos típicos puede desinhibir la vía indirecta e inducir con ello síntomas parkinsonianos. Dichos síntomas pueden tratarse en algunos casos con los tratamientos no dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, como son la amantadina y los anticolinérgicos. Los dopaminérgicos suelen ser ineficaces debido a la gran afinidad de los antagonistas por el receptor D2 y porque, cuando se utilizan en estos casos, los dopaminérgicos podrían hacer que reaparecieran los síntomas esquizofrénicos.

El efecto adverso más grave de los antipsicóticos típicos es el denominado **síndrome neuroléptico maligno (SNM),** un síndrome poco frecuente pero mortal caracterizado por catatonía, estupor, fiebre e inestabilidad del sistema autónomo; en un 10 % de los casos se producen rabdomiólisis y la muerte. El SNM suele ir asociado a los antipsicóticos que tienen una elevada afinidad por los receptores D2, como el haloperidol. También puede observarse en pacientes con enfermedad de Parkinson que dejan de tomar repentinamente dopaminérgicos, lo cual pone de relieve la importancia de la DA en el origen del SNM. Se cree que los síntomas se deben, al menos en parte, a los efectos de los antipsicóticos en los sistemas dopaminérgicos del hipotálamo, que son fundamentales para la capacidad del organismo de controlar la temperatura.

El tratamiento con antipsicóticos y otros antagonistas de la DA también puede causar movimientos anómalos, una afección denominada **discinesia tardía.** Esta afección se observa en la mayoría de los casos después de un tratamiento prolongado con fármacos con una gran afinidad por los receptores D2, como el haloperidol. Ocasionalmente se ha observado también en pacientes después de un tratamiento tan sólo a corto plazo, y se han dado casos en que ha aparecido tras una sola dosis de un antagonista de los receptores D2. Este síndrome se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y estereotipados de la musculatura facial, los brazos y el tronco. No se conoce el mecanismo exacto por el que se produce, pero se cree que uno de sus componentes es una hipersensibilidad adaptativa de los receptores D2 del neoestriado que, a su vez, provoca un exceso de actividad dopaminérgica. Los antiparkinsonianos pueden agravar la discinesia tardía, y la interrupción de éstos puede aliviar los síntomas. La administración de dosis elevadas de antipsicóticos típicos con una potencia alta puede suprimir de manera temporal el trastorno, supuestamente al superar la respuesta adaptativa en las neuronas estriatales, pero a largo plazo puede hacer que empeoren los síntomas. En muchos casos, la interrupción de todos los antipsicóticos típicos provocará una reversión lenta de las adaptaciones del neoestriado y, finalmente, una mejora de los síntomas de la discinesia tardía. No obstante, algunos pacientes se quedan con un trastorno del movimiento permanente e irreversible.

Se cree que algunos efectos adversos de los antipsicóticos se deben al efecto como antagonistas de los receptores de DA de la hipófisis, donde la DA inhibe de forma tónica la secreción de **prolactina.** El antagonismo de los receptores D2 aumenta la secreción de prolactina, lo cual provoca amenorrea, galactorrea y falsos positivos en pruebas de embarazo en mujeres, y ginecomastia y disminución de la libido en los hombres.

Otros efectos adversos de los antipsicóticos típicos se deben al antagonismo no específico de los receptores muscarínicos y adrenérgicos α. El antagonismo de las vías muscarínicas periféricas causa efectos anticolinérgicos, entre ellos sequedad bucal, estreñimiento, dificultad para orinar y pérdida de acomodación visual (v. cap. 9). El antagonismo de los receptores adrenérgicos α puede causar hipotensión ortostática y, en hombres, falta de eyaculación. También puede inducir una sedación al inhibir las vías adrenérgicas α centrales del sistema reticular activador. Cuando la sedación interfiere en el funcionamiento normal del paciente durante un uso crónico de antipsicóticos, se considera

un efecto adverso. No obstante, en pacientes con una psicosis aguda, la sedación puede ser parte del espectro de acción previsto del fármaco.

Los perfiles de efectos adversos de los antipsicóticos típicos dependen de su potencia. Los fármacos con una potencia alta (cuyas dosis clínicas son de sólo unos miligramos) tienden a tener menos efectos sedantes y causan menos hipotensión ortostática que los fármacos con una potencia menor (es decir, fármacos de los que se tienen que administrar dosis altas para conseguir un efecto terapéutico). Por otro lado, los antipsicóticos típicos con menos potencia tienden a causar menos efectos adversos extrapiramidales. Estas observaciones pueden explicarse por el hecho de que los fármacos con una potencia alta tienen asimismo una afinidad alta por los receptores D2, y por tanto son más selectivos en su efecto. Por consiguiente, estos fármacos tienen más probabilidades de causar efectos adversos mediados por los receptores D2 (es decir, efectos extrapiramidales) y menos efectos adversos mediados por los receptores muscarínicos y adrenérgicos α (es decir, efectos anticolinérgicos, sedación e hipotensión ortostática). Por el contrario, los antipsicóticos típicos de baja potencia no forman una unión tan estrecha con los receptores D2 y causan menos efectos extrapiramidales, mientras que su poca selectividad provoca unos efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos más señalados.

Farmacocinética, metabolismo e interacciones de fármacos

Al igual que muchos fármacos activos en el SNC, los antipsicóticos típicos son muy lipófilos. En parte por causa de esta lipofilia, los antipsicóticos típicos tienden a metabolizarse en el hígado y muestran tanto una gran afinidad para unirse a las proteínas del plasma como un metabolismo de primer paso pronunciado. Los fármacos por lo general se presentan en forma de preparados orales o intramusculares. Estos últimos son útiles para tratar pacientes con psicosis agudas que pueden representar un peligro para sí mismos o para otros, mientras que las presentaciones orales suelen utilizarse en tratamientos crónicos. Las semividas de eliminación de los antipsicóticos típicos son impredecibles debido a que sus cinéticas de eliminación suelen seguir un patrón multifásico y a que no son estrictamente de primer orden. No obstante, en general, las semividas de los antipsicóticos más típicos son del orden de un día, y es una práctica común dar una única dosis al día.

Hay disponibles dos fármacos, el **haloperidol** y la **flufenazina,** en forma de ésteres decanoato. Estos fármacos, que son muy lipófilos, se inyectan por vía intramuscular, donde se hidrolizan y liberan de forma lenta. Las presentaciones de éster decanoato tienen un efecto de larga duración, de modo que pueden administrarse cada 3 o 4 semanas. Estas presentaciones son especialmente útiles para tratar a pacientes con poca adherencia al tratamiento.

Como los antipsicóticos típicos son antagonistas de los receptores de DA, es lógico que estos fármacos interactúen sobre todo con los antiparkinsonianos que ejercen su efecto aumentando las concentraciones de DA sinápticas (levodopa) o bien estimulando directamente los receptores de DA (agonistas de la DA). Los antipsicóticos inhiben la acción de estas dos clases de fármacos, y cuando se administran antipsicóticos típicos a pacientes con la enfermedad de Parkinson suelen empeorar los síntomas parkinsonianos de éstos. Además, los antipsicóticos típicos potencian los efectos sedantes de las benzodiazepinas y de los antihistamínicos que actúan sobre el sistema central. Como estos últimos son efectos farmacodinámicos que se deben a la unión no específica de los antipsicóticos típicos a los receptores colinérgicos y adrenérgicos, los antipsicóticos típicos de baja potencia tienden a presentar unos efectos sedantes más profundos que sus homólogos de alta potencia.

Antipsicóticos atípicos

Los denominados antipsicóticos atípicos presentan una eficacia y unos efectos adversos que difieren de los de los antipsicóticos típicos. Los seis principales antipsicóticos atípicos son: **risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, ciprasidona** y **aripiprazol.** Todos estos fármacos son más eficaces que los antipsicóticos típicos en el tratamiento de los síntomas «negativos» de la esquizofrenia. Además, en comparaciones directas entre la risperidona y el haloperidol se ha observado que aquélla es más eficaz a la hora de combatir los síntomas positivos de la esquizofrenia y evitar una recaída de la fase activa de la enfermedad. Los antipsicóticos atípicos causan unos síntomas extrapiramidales significativamente más leves que los antipsicóticos típicos.

Los antipsicóticos atípicos tienen una afinidad relativamente baja por los receptores D2; al contrario que los antipsicóticos típicos, su afinidad por los receptores D2 no guarda relación con sus dosis clínicamente eficaces (v. fig. 13-9). Son tres las hipótesis más importantes que se han formulado para explicar esta discrepancia. La hipótesis de los 5-HT_2 establece que el efecto como antagonistas de los receptores 5-HT_2 (v. cap. 14) o el efecto como antagonistas tanto en los receptores 5-HT_2 como los D2 es fundamental para que los antipsicóticos atípicos tengan un efecto antipsicótico. Esta hipótesis se basa en el descubrimiento de que los antipsicóticos atípicos autorizados por la Food and Drug Administration son todos antagonistas con alta afinidad de los receptores 5-HT_2. No obstante, no está claro el modo en que el antagonismo de los 5-HT_2 contribuye al efecto antipsicótico. El segundo modelo, la hipótesis de los D4, se basa en el hallazgo de que muchos de los antipsicóticos atípicos también son antagonistas de los receptores D4 de DA. Este modelo indica que el antagonismo selectivo de los D4, o una combinación del antagonismo de los D2 y D4, es fundamental para el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos. No obstante, la quetiapina no actúa como antagonista de los receptores D4, de modo que la hipótesis de los D4 no puede explicar el mecanismo de acción de todos los antipsicóticos atípicos. La última hipótesis afirma que los antipsicóticos atípicos muestran unos efectos adversos más leves porque su velocidad de disociación del receptor D2 es relativamente rápida. Como se explica en el capítulo 2, la afinidad de unión (K_d) de un fármaco es igual al cociente entre su constante de disociación del receptor (k_{off}) y su constante de asociación al receptor (k_{on}):

$$D + R \quad \overset{k_{on}}{} \quad DR \quad \overset{k_{off}}{} \quad D + R$$

$$K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}} \qquad \textbf{Ecuación 13-1}$$

Como se disocian rápidamente, los antipsicóticos atípicos se unen a los receptores D2 de una forma más transitoria que los antipsicóticos típicos. Es posible que esto permita a los antipsicóticos atípicos inhibir la liberación tónica de DA de baja intensidad que podría darse en el sistema mesolímbico. No obstante, los fármacos quedarían desplazados por un aumento repentino de la DA, como ocurriría en el neoestriado durante el comienzo del movimiento. Por tanto, se estarían reduciendo al mínimo los efectos adversos extrapiramidales.

Los antipsicóticos atípicos abarcan un conjunto de fármacos con estructuras diversas. Sus propiedades de unión a receptores también difieren, como puede apreciarse en la tabla resumen de fármacos. Como ya hemos visto antes, todos estos agentes muestran propiedades combinadas como antagonistas en los receptores de DA, D2 y de serotonina 5-HT_2, y la mayor parte de los fármacos también son antagonistas de los receptores D4 de la DA.

La clozapina tiene unas características farmacológicas distintas: se une a los receptores D1-D5 y 5-HT_2 y bloquea los receptores adrenérgicos α_1, H_1 y también muscarínicos. Se ha recurrido a la clozapina para tratar a pacientes en los que no han funcionado otros antipsicóticos, ya sea por falta de eficacia o por unos efectos adversos intolerables. No se ha empleado este fármaco como agente de primera línea porque presenta un riesgo pequeño pero significativo de agranulocitosis (aproximadamente el 0,8 % al año) y convulsiones. Durante la administración de clozapina hay que controlar con frecuencia el recuento de glóbulos blancos y someter al paciente a un seguimiento estrecho.

Aunque los antipsicóticos atípicos están autorizados sobre todo para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, también se han empleado en el tratamiento de las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson y la demencia. En la enfermedad de Parkinson, la quetiapina ha resultado especialmente útil ya que, según parece, no empeora los signos motores de la enfermedad. También pueden emplearse agentes atípicos en el tratamiento de pacientes con demencia, si bien varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que este uso conlleva un riesgo mayor de ictus y enfermedad cerebrovascular; por consiguiente, en estos casos se tienen que ponderar con cuidado los riesgos y las ventajas de los tratamientos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los tratamientos de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia modulan la neurotransmisión dopaminérgica en el SNC. En la enfermedad de Parkinson, la degeneración de las neuronas dopaminérgicas con proyecciones al neoestriado causa los síntomas motores, entre ellos temblores en reposo, rigidez y bradicinesia. En esta enfermedad, la vía directa (que permite el movimiento) está subestimulada, mientras que la vía indirecta (que inhibe el movimiento) está desinhibida. El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson depende de agentes que aumentan la liberación de DA o activan los receptores de DA en el núcleo caudado y el putamen, y con ello ayudan a restablecer el equilibrio entre las vías indirecta y directa.

La esquizofrenia se trata inhibiendo los receptores de DA de varios sitios del sistema límbico. No se conoce por completo la fisiopatología de la esquizofrenia, de modo que esta falta de conocimiento sobre su etiología dificulta el desarrollo racional de fármacos. No obstante, la eficacia clínica de los distintos antipsicóticos ha aportado pistas útiles: concretamente, la farmacología de los antipsicóticos típicos ha constituido la base del modelo de la DA de la esquizofrenia, que afirma que la desregulación de la cantidad de DA en el cerebro es uno de los elementos de la fisiopatología de esta enfermedad. La eficacia de los antipsicóticos atípicos, que afectan al funcionamiento de distintos tipos de receptores, ha puesto de relieve el hecho de que la hipótesis de la DA es una simplificación. Los antipsicóticos atípicos representan una modalidad nueva y atractiva de tratar la esquizofrenia, ya que tienen menos efectos extrapiramidales y resultan más eficaces con algunos síntomas de la enfermedad que los antipsicóticos típicos.

Los futuros avances en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia van dirigidos a crear agentes más selectivos dentro de las clases de fármacos actuales y a dilucidar mejor la fisiopatología subyacente de estos trastornos. Es posible que los agonistas de los receptores de DA nuevos con una mayor selectividad, en particular aquellos que se unen a los receptores D1, sirvan para tratar algún día la enfermedad de Parkinson con más eficacia y menos efectos adversos graves. Con el desarrollo de antipsicóticos nuevos que tengan una mayor selectividad por los receptores es posible que encontremos también nuevas opciones terapéuticas para tratar la esquizofrenia. Como en la enfermedad de Parkinson se produce la muerte de las neuronas dopaminérgicas, gran parte del trabajo sobre esta enfermedad se está dedicando a fármacos neuroprotectores que puedan retrasar el avance de ésta. Al investigar más a fondo el posible papel de las deficiencias de glutamato en la fisiopatología de la esquizofrenia posiblemente se encuentren nuevas formas de tratamiento de este trastorno. Por ejemplo, cabe la posibilidad de que el desarrollo de agonistas selectivos de los receptores de glutamato complemente algún día o incluso sustituya el uso de antagonistas de los receptores de DA. Otro avance importante en el tratamiento de la esquizofrenia vendrá dado probablemente por el establecimiento de modelos del mecanismo de los antipsicóticos atípicos, gracias a lo cual será posible el desarrollo racional de fármacos más eficaces.

Agradecimientos

Agradecemos a Joshua M. Galanter sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375. *(Un artículo clásico que describe el concepto de las vías «indirecta» y «directa».)*

Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 2006;7:306–318. *(Un repaso de la rápida evolución de la genética de la enfermedad de Parkinson.)*

Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron* 2006;49:603–615. *(Un nuevo modelo murino de la esquizofrenia que indica que los receptores D2 están implicados en el déficit cognitivo.)*

Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591–596. *(Un análisis en el que se hace hincapié en los muchos aspectos de la enfermedad de Parkinson que hay más allá de las anomalías motoras.)*

Spooren W, Riemer C, Meltzer H. NK3 receptor antagonists: the next generation of antipsychotics? *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:967–975. *(Explica los fundamentos fisiopatológicos de posibles antipsicóticos.)*

Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:968–975. *(Este «parámetro», así como también otros publicados en el mismo número, representa el producto de una revisión cuidadosa de las pruebas de efectividad de varios tratamientos de la enfermedad de Parkinson.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión dopaminérgica

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
PRECURSORES DE DOPAMINA *Mecanismo: sirven como sustrato para aumentar la síntesis de dopamina; la levodopa se transporta por la barrera hematoencefálica mediante el transportador de aminoácidos neutros y luego se descarboxila a dopamina mediante la enzima descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos*				
Levodopa	Enfermedad de Parkinson	*Discinesia, cardiopatía, hipotensión ortostática, trastorno psicótico* Pérdida de apetito, náuseas, vómitos	Antecedentes de melanoma Glaucoma de ángulo cerrado Uso concomitante de un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO)	Cuando se administra sola, la levodopa tiene una disponibilidad baja en el SNC a causa de su conversión metabólica a dopamina en el sistema periférico; por tanto, casi siempre se administra en combinación con carbidopa, un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa La administración continuada desencadena tolerancia y sensibilización; los pacientes alternan períodos de mayor rigidez con períodos de movimientos normales o discinésicos Las discinesias aparecen en casi todos los pacientes en los primeros 5 años de tratamiento con levodopa; a medida que la enfermedad progresa, el mantenimiento del tratamiento con levodopa empeora las discinesias y las fluctuaciones *«on/off»*
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA *Mecanismo: estos agonistas, incluidos el pramipexol (D3 > D2) y el ropinirol (D3 > D2) se unen y activan directamente los receptores de dopamina postsinápticos*				
Pramipexol **Ropinirol**	Enfermedad de Parkinson Síndrome de las piernas inquietas (ropinirol)	*Discinesia, hipotensión ortostática* Movimientos extrapiramidales, somnolencia, mareos, alucinaciones, trastornos oníricos, astenia, amnesia	Uso concomitante de otros sedantes	Los agonistas de la dopamina tienen unas semividas más largas que las de la levodopa, con lo que se pueden administrar con menos frecuencia Los efectos cognitivos pueden ser una sedación excesiva, sueños intensos y alucinaciones Algunos estudios indican que el uso de agonistas de la dopamina en vez de levodopa como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson retrasa la aparición de los períodos de inmovilidad y las discinesias, en especial en pacientes más jóvenes
INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE LA LEVODOPA O LA DOPAMINA *Mecanismo: inhibición del metabolismo de la dopamina en el SNC mediante la inhibición de la MAO-B (rasagilina y selegilina) o la COMT (tolcapona); inhibición del metabolismo periférico de la levodopa por la COMT (entacapona y tolcapona)*				
Rasagilina **Selegilina**	Enfermedad de Parkinson	*Bloqueo de rama ventricular, hemorragia gastrointestinal* Hipotensión ortostática, discinesia, erupción, dispepsia, artralgia, cefalea, pérdida de peso, insomnio (selegilina), confusión (selegilina)	Uso concomitante de ciclobenzaprina, mirtazapina, hipérico Uso concomitante de dextrometorfano por riesgo de psicosis Uso concomitante de petidina, metadona, propoxifeno, tramadol por riesgo de hipertensión o hipotensión graves, hiperpirexia maligna o coma Uso concomitante de otros IMAO o aminas simpaticomiméticas por riesgo de reacciones de hipertensión graves Uso concomitante de cocaína o anestésicos locales con vasoconstrictores simpaticomiméticos Intervención quirúrgica programada para la que se necesite anestesia general Feocromocitoma	La selegilina a dosis bajas es selectiva de la MAO-B, que predomina en el neoestriado; las dosis más altas inhiben la MAO-A así, como también la MAO-B, con los consiguientes riesgos de toxicidad La selegilina genera el metabolito anfetamina, que puede ser tóxico y causar insomnio y confusión (sobre todo en ancianos) La rasagilina no genera metabolitos tóxicos Tanto la rasagilina como la selegilina mejoran el funcionamiento motor cuando se utilizan solos y pueden aumentar la eficacia de la levodopa

Golan3e_CH13_cast.indd 202 18/03/12 19:56

Tolcapona **Entacapona**	Enfermedad de Parkinson	*Discinesia, distonía, alucinaciones, hipotensión ortostática (tolcapona), insuficiencia hepática fulminante (tolcapona), rabdomiólisis (tolcapona)* Dispepsia, trastorno onírico, trastorno del sueño	Antecedentes de rabdomiólisis o hiperpirexia en relación con la tolcapona Hepatopatía (contraindicación de la tolcapona)	La tolcapona es muy liposoluble y puede atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que la entacapona solamente se distribuye en la periferia Los inhibidores de la COMT pueden utilizarse en combinación con la carbidopa para prolongar aún más la semivida de la levodopa; en algunos ensayos ha quedado demostrado que los inhibidores de la COMT reducen los períodos de inmovilidad que van asociados a una disminución de las concentraciones de levodopa en plasma Se han dado unos pocos casos de toxicidad hepática mortal con el uso de tolcapona La entacapona es el inhibidor de la COMT más utilizado
OTROS ANTIPARKINSONIANOS *Mecanismo: se cree que el mecanismo terapéutico de la amantadina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson guarda relación con el antagonismo de los receptores de NMDA excitadores; el trihexifenidilo y la benzatropina son antagonistas de los receptores muscarínicos que reducen el tono colinérgico en el SNC al modificar los efectos de las interneuronas colinérgicas estriatales*				
Amantadina	Enfermedad de Parkinson Gripe A	*Síndrome neuroléptico maligno, agravamiento de trastornos mentales* Insomnio, mareos, alucinaciones, agitación, hipotensión ortostática, edema periférico, dispepsia, *livedo reticularis*	Hipersensibilidad a la amantadina	La amantadina se desarrolló como antivírico que acorta la duración y reduce la gravedad de las infecciones por gripe A; en pacientes con enfermedad de Parkinson, la amantadina se emplea para tratar las discinesias inducidas por la levodopa que aparecen en fases tardías del curso de la enfermedad Puede agravar las enfermedades mentales en pacientes con una enfermedad psiquiátrica o problemas de adicción a sustancias
Trihexifenidilo **Benzatropina**	Enfermedad de Parkinson	*Glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular, psicosis, hiperpirexia (benzatropina), íleo paralítico (benzatropina)* Mareos, visión borrosa, nerviosismo, náuseas, xerostomía, retención urinaria	Glaucoma de ángulo cerrado Edad inferior a 3 años Discinesias tardías (contraindicación del trihexifenidilo)	El trihexifenidilo y la benzatropina reducen los temblores más que la bradicinesia y son por tanto eficaces para tratar a pacientes en los que los temblores sean la manifestación clínica más importante de la enfermedad de Parkinson Puede empeorar la demencia y el déficit cognitivo en ancianos

Continúa

Golan3e_CH13_cast.indd 203 18/03/12 19:56

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión dopaminérgica *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIPSICÓTICOS *Mecanismo: antagonismo de los receptores D2 mesolímbicos y posiblemente los mesocorticales; es probable que los efectos adversos estén mediados por la unión a los receptores D2 de los núcleos basales (vía nigroestriatal) y la hipófisis*				
Fenotiazinas y derivados: **Clorpromazina** **Tioridazina** **Mesoridazina** **Perfenazina** **Flufenazina** **Tiotixeno** **Trifluoperazina** **Clorprotixeno**	Trastorno psicótico Náuseas y vómitos (clorpromazina, perfenazina)	*Síntomas parkinsonianos, síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por catatonía, estupor, fiebre e inestabilidad del sistema autónomo; también mioglobinemia y posiblemente la muerte), discinesia tardía (caracterizada por movimientos repetitivos, involuntarios y estereotipados de la musculatura facial, los brazos y el tronco)* Síntomas anticolinérgicos (sequedad bucal, estreñimiento, retención de orina, hipotensión ortostática, falta de eyaculación, sedación)	Mielodepresión Depresión tóxica grave del SNC o estados comatosos Administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT o pacientes con intervalo QT prolongado (contraindicación de la tioridazina y la mesoridazina) Enfermedad de Parkinson	En general, las fenotiazinas alifáticas son antagonistas menos potentes de los receptores D2 que las butirofenonas, los tioxantenos o las fenotiazinas unidas a un derivado de piperazina La potencia de los antipsicóticos típicos es fundamental para determinar los efectos adversos de los fármacos; los fármacos de alta potencia tienden a tener menos efectos sedantes y causan menos hipotensión ortostática que los fármacos con una potencia menor; por otro lado, los antipsicóticos típicos con menos potencia tienden a causar menos efectos extrapiramidales La flufenazina está disponible como éster decanoato, y se inyecta por vía intramuscular cada 3 o 4 semanas La administración de los antipsicóticos típicos a pacientes con la enfermedad de Parkinson normalmente empeora los síntomas parkinsonianos Los antipsicóticos típicos potencian los efectos sedantes de las benzodiazepinas y los antihistamínicos con actividad en el sistema central
Butirofenonas: **Haloperidol** **Droperidol**	Psicosis (haloperidol) Síndrome de la Tourette (haloperidol) Náuseas y vómitos; complementario de la anestesia (droperidol)	*Los mismos que los de las fenotiazinas*	Enfermedad de Parkinson Depresión tóxica grave del SNC o estados comatosos	El haloperidol es la butirofenona más utilizada El haloperidol está disponible como éster decanoato, que se administra mediante inyección intramuscular cada 3 o 4 semanas; esta forma de presentación es útil para tratar a pacientes con poca adherencia al tratamiento

Golan3e_CH13_cast.indd 204 18/03/12 19:56

Otros antipsicóticos típicos: **Loxapina Molindona Pimozida**	Trastornos psicóticos Síndrome de la Tourette (pimozida)	*Síntomas parkinsonianos, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, prolongación del intervalo QT (pimozida)* Síntomas anticolinérgicos, sedación	Estados comatosos o depresiones graves de origen medicamentoso Enfermedad de Parkinson *Contraindicaciones exclusivas de la pimozida:* Uso concomitante de pemolina, metilfenidato o anfetaminas que pueda causar tics motores y fónicos Uso concomitante de dofetilida, sotalol, quinidina, otros antiarrítmicos de clase Ia y III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina o droperidol Uso concomitante de esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido arsénico, levacetilmetadol, mesilato de dolasetrón, probucol, tacrolimús, ziprasidona, sertralina o antibióticos macrólidos Administración concomitante con fármacos de los que se haya visto que prolongan el intervalo QT, e inhibidores de la P450 3A4 (zileutón, fluvoxamina) Antecedentes de arritmias cardíacas	La molindona ejerce sus efectos antipsicóticos en el sistema reticular activador ascendente en ausencia de relajación muscular y efectos de descoordinación La pimozida es un antagonista más específico de los receptores de dopamina y posee menor actividad bloqueante de los receptores adrenérgicos α que otros neurolépticos, lo cual reduce su capacidad de inducir sedación e hipotensión
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS *Mecanismo: propiedades combinadas como antagonistas en los receptores D2 de dopamina y 5-HT_2 de serotonina; la clozapina y la olanzapina son también antagonistas de los receptores D4 de dopamina*				
Risperidona	Trastornos psicóticos Trastorno bipolar	*Síntomas extrapiramidales leves, prolongación del intervalo QT* Síntomas anticolinérgicos (sequedad bucal, estreñimiento, retención urinaria), sedación, ganancia de peso	Hipersensibilidad a la risperidona	Los antipsicóticos atípicos son más eficaces que los antipsicóticos típicos en el tratamiento de los síntomas «negativos» de la esquizofrenia Los antipsicóticos atípicos causan unos síntomas extrapiramidales mucho más leves que los antipsicóticos típicos La risperidona se une a los receptores D2, 5-HT_2, α_1, α, H_1
Clozapina	Esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos	*Síntomas extrapiramidales leves, agranulocitosis* Síntomas anticolinérgicos, sedación, ganancia de peso	Antecedentes de agranulocitosis inducida por la clozapina o granulocitopenia grave Trastornos mieloproliferativos	No se ha utilizado la clozapina como agente de primera línea porque presenta un riesgo pequeño pero significativo de agranulocitosis La clozapina se une a los receptores D1-D5, 5-HT_2, α_1, H_1, muscarínicos
Olanzapina	Trastornos psicóticos Trastorno bipolar	*Síntomas extrapiramidales leves* Síntomas anticolinérgicos, sedación, ganancia de peso	Hipersensibilidad a la olanzapina	La olanzapina se une a los receptores D1-D4, 5-HT_2, α_1, H_1, M1-M5
Quetiapina	Trastornos psicóticos Trastorno bipolar	Los mismos que los de la olanzapina	Hipersensibilidad a la quetiapina	La quetiapina se une a los receptores D1, D2, 5-HT_1, 5-HT_2, α_1, H_1
Ziprasidona	Trastornos psicóticos Trastorno bipolar	*Síntomas extrapiramidales leves, prolongación del intervalo QT* Síntomas anticolinérgicos, sedación, ganancia de peso	Uso concomitante de trióxido de arsénico, clorpromazina, antiarrítmicos de clase Ia y III u otros fármacos que causen prolongación del intervalo QT Uso concomitante de mesoridazina, moxifloxacino, pentamidina, pimozida, probucol, sotalol, esparfloxacino, tacrolimús o tioridazina Antecedentes de prolongación del intervalo QT, incluido síndrome del QT largo congénito Arritmias cardíacas Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca descompensada	La ziprasidona se une a los receptores D2, 5HT_1, 5-HT_2, α_1, H_1

Continúa

Golan3e_CH13_cast.indd 205 18/03/12 19:56

Golan3e_CH13_cast.indd 206

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión dopaminérgica *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS *(cont.)*				
Aripiprazol	Trastornos psicóticos Trastorno bipolar	Los mismos que los de la risperidona	Hipersensibilidad al aripiprazol	El aripiprazol es un agonista parcial de los D2 y los 5-HT_{1A} y un antagonista de los 5-HT_{2A}
Paliperidona	Esquizofrenia Trastorno esquizoafectivo	*Agranulocitosis, taquiarritmia, isquemia, muerte* Taquicardia, hiperprolactinemia, ganancia de peso, estreñimiento, indigestión, acatisia, enfermedad extrapiramidal, somnolencia, nasofaringitis	Hipersensibilidad a la paliperidona o la risperidona	La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona; es un antagonista de los D2 y los 5-HT_{2A} y en menor grado un antagonista de los adrenérgicos α_1, los adrenérgicos α_2 y los histaminérgicos H_1
Iloperidona	Esquizofrenia	*Ictus, ataque isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, intento de suicidio, síncope* Taquicardia, hipotensión, mareos, somnolencia	Hipersensibilidad a la iloperidona	La iloperidona es un antagonista de los D2 y los 5-HT_{2A}, con mayor afinidad por los 5-HT_{2A} que por los D2

18/03/12 19:56

14

Farmacología de la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica central

Miles Berger y Bryan Roth

INTRODUCCIÓN Y CASO 207-208
CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA NEUROTRANSMISIÓN SEROTONINÉRGICA Y ADRENÉRGICA CENTRAL 208
Síntesis y regulación de serotonina 208
Receptores de serotonina 210
FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS 211
Características clínicas de los trastornos afectivos 211
La teoría monoaminérgica de la depresión 212
Limitaciones de la teoría de las monoaminas 213
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 213
Inhibidores del almacenamiento de serotonina 213
Inhibidores de la degradación de serotonina 214
Inhibidores de la recaptación 215
Antidepresivos tricíclicos 215
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina 216
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina 216
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina 217
Antidepresivos atípicos 217
Agonistas de los receptores de serotonina 217
Antagonistas de los receptores de serotonina 218
Estabilizadores del estado de ánimo 218
Litio 218
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 219
Lecturas recomendadas 219

INTRODUCCIÓN

En este capítulo hablaremos del neurotransmisor **serotonina** (5-hidroxitriptamina, 5-HT), que constituye la diana de muchos de los fármacos empleados para tratar trastornos psiquiátricos como la depresión. Muchos de estos fármacos afectan también a la neurotransmisión de la **noradrenalina (NA),** y se cree que las vías de estos dos neurotransmisores son fundamentales en la modulación del estado de ánimo. Hablaremos también de los distintos mecanismos por los que los tratamientos farmacológicos pueden alterar la señalización con serotonina y noradrenalina. Si bien muchos de los fármacos presentados funcionan como antidepresivos, con los agentes de este grupo farmacológico se tratan también eficazmente la migraña, el síndrome del colon irritable y otras afecciones. También hablaremos brevemente del **litio** y otros fármacos empleados para tratar el trastorno afectivo bipolar.

Los trastornos más importantes del estado de ánimo se caracterizan por la presencia de episodios depresivos y/o maníacos. De los pacientes que han sufrido al menos un episodio maníaco, con o sin antecedentes de episodios depresivos, se dice que tienen **trastorno afectivo bipolar (TAB);** de los pacientes con episodios depresivos recurrentes y sin antecedentes de manía se dice que tienen **trastorno depresivo mayor (TDM).** La prevalencia del TDM a lo largo de la vida es de aproximadamente el 17%, mientras que la del TAB es del 1% al 2%. El TAB presenta un riesgo de heredabilidad especialmente elevado, si bien los desencadenantes de los episodios maníacos o depresivos suelen ser factores ambientales. Aun cuando la manía sea una característica del TAB, los pacientes bipolares pasan deprimidos largos períodos de su vida, y la mortalidad del trastorno se debe sobre todo al suicidio. El TDM puede darse como una enfermedad aislada o concomitante con otras afecciones como el ictus, la demencia, la diabetes, el cáncer y la coronariopatía. Aunque existe cierta predisposición genética al TDM, el estrés representa un factor predictivo de los episodios depresivos mejor que cualquier variante genética aislada. El envejecimiento y la ateroesclerosis microvascular cerebral también van asociados a una depresión de aparición tardía en ancianos. Además de los desencadenantes genéticos y ambientales, hay muchas clases de fármacos que pueden agravar la depresión (p. ej., el interferón y los quimioterápicos).

Tanto el TDM como el TAB son causas importantes de morbilidad en todo el mundo, que hacen que se pierda productividad y se utilicen recursos médicos en gran cantidad. Las enfermedades afectivas conllevan un riesgo notablemente mayor de suicidio. La mayoría de las veces, un médico (no necesariamente un psiquiatra) habrá visto al paciente menos de 1 mes antes del suicidio.

Golan3e_CH14_cast.indd 207 18/03/12 19:56

CASO

Mary R. es una oficinista de 27 años que visita a su médico de cabecera, el Dr. Lee, tras haber perdido 8 kg en los 2 meses anteriores. La señora R. le explica entre lágrimas a su médico cómo la asedian casi continuamente sentimientos de tristeza, impotencia e ineptitud. Se siente tan mal que no ha dormido bien ni una sola noche durante más de 1 mes. Ya no disfruta con la vida, y hace poco se asustó cuando empezaron a rondarle ideas de suicidio. La señora R. comenta al Dr. Lee que ya antes se había sentido así una vez, pero que se le había pasado. El Dr. Lee le pregunta por sus pautas de sueño, su apetito, su capacidad de concentrarse, su nivel de energía, su estado de ánimo, sus intereses y su sentimiento de culpa. Le hace preguntas concretas sobre sus ideas de suicidio, en especial si ha ideado un plan exacto y si ha intentado suicidarse. El Dr. Lee le explica a la señora R. que tiene un trastorno depresivo mayor, que probablemente esté causado por anomalías concretas en el funcionamiento de sus circuitos neuronales, y le receta el antidepresivo fluoxetina.

Dos semanas después, la señora R. le llama para decirle que la medicación no funciona. El Dr. Lee la anima a seguir tomándola, y 2 semanas después, la señora R. empieza a sentirse mejor. Ya no se siente triste ni desmoralizada; los sentimientos de incompetencia e ineptitud que antes la asediaban han remitido. De hecho, cuando vuelve a ver al Dr. Lee 6 semanas después, le comunica que se siente mucho mejor: ya no necesita dormir mucho y siempre está llena de energía. Ahora está convencida de que es la persona más inteligente de la empresa. Muy orgullosa, le cuenta al Dr. Lee que hace poco ha adquirido un nuevo coche deportivo y que se había dedicado a comprar intensamente. El doctor le explica a la señora R. que podría estar sufriendo un episodio maníaco y, tras consultarlo con un psiquiatra, le receta litio y le baja gradualmente la dosis de fluoxetina. La señora R. duda si tomar esta nueva medicación, y dice que ella se siente bien y que le preocupan los efectos adversos del litio.

Preguntas

1. ¿En qué se diferencia un episodio depresivo de la tristeza ocasional?
2. ¿Qué causó la hipomanía de la señora R.? ¿Por qué es necesario tratar el trastorno afectivo bipolar si el paciente «se siente bien»?
3. ¿Por qué tarda en aparecer el efecto terapéutico de la fluoxetina?
4. ¿Qué temores concretos podría tener la señora R. sobre los efectos adversos del litio?

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA NEUROTRANSMISIÓN SEROTONINÉRGICA Y ADRENÉRGICA CENTRAL

La 5-HT y la NA son factores fundamentales de la modulación del estado de ánimo, el ciclo de sueño y vigilia, la motivación y la gratificación, el procesamiento cognitivo, la percepción del dolor, el funcionamiento neuroendocrino y otros procesos fisiológicos. Las proyecciones serotoninérgicas a la médula espinal modulan la percepción del dolor, la regulación de las vísceras y el control motor, mientras que las proyecciones al prosencéfalo son fundamentales para la modulación del estado de ánimo, la cognición y el funcionamiento neuroendocrino. El sistema noradrenérgico modula el estado de vigilia, las respuestas al estrés, el funcionamiento neuroendocrino, el control del dolor y la actividad del sistema nervioso simpático. La amplia variedad de procesos conductuales y psicológicos regulados por estos dos neurotransmisores explica la igualmente amplia variedad de trastornos que pueden tratarse con medicamentos que alteran la cantidad o la señalización postsináptica de la 5-HT y/o la NA.

La 5-HT y la NA se liberan sobre todo en las varicosidades neuronales. Al contrario que las sinapsis, que forman contactos estrechos con neuronas diana concretas, las varicosidades liberan al espacio extracelular grandes cantidades del neurotransmisor acumulado en vesículas, con lo que se establecen gradientes de concentración del neurotransmisor en las áreas de proyección de las varicosidades. Las células con 5-HT en los **núcleos del rafe** y las células con NA en el ***locus coeruleus*** se proyectan ampliamente por la corteza cerebral, mientras que la dopamina (DA) tiene un patrón de proyecciones más localizado. Cada uno de estos sistemas tiene autorreceptores presinápticos destacados que controlan las concentraciones del transmisor local. Esta autorregulación genera descargas coordinadas, que dan lugar a ondas espontáneas y sincrónicas de actividad que puede medirse en forma de frecuencias de descarga; por ejemplo, las células de los núcleos del rafe suelen emitir descargas con frecuencias de entre 0,3 y 7 picos por segundo. Como la frecuencia de descarga no cambia rápidamente y los cuantos de neurotransmisor liberados con cada descarga se conservan bastante bien, la concentración de neurotransmisor en las proximidades de las varicosidades se mantiene dentro de un intervalo estrecho.

La concentración media establece el **tono** basal de la actividad de las neuronas diana que reciben las proyecciones de 5-HT y NA. Además, varios estímulos concretos pueden provocar ráfagas rápidas de descargas, superpuestas a la actividad tónica basal. A esto se debe que los sistemas de proyección difusa puedan facilitar dos tipos de información: una descarga neuronal rápida y discreta semejante a una neurotransmisión más tradicional, y una descarga tónica más lenta que presumiblemente permite integrar la información en un período mayor.

Síntesis y regulación de serotonina

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano mediante la enzima **triptófano hidroxilasa (TPH),** que convierte el triptófano en **5-hidroxitriptófano.** La **descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos** convierte luego el 5-hidroxitriptófano en serotonina (fig. 14-1 A). Estas enzimas están presentes en todo el citoplasma de las neuronas serotoninérgicas, tanto en los somas como en las prolongaciones. La serotonina se concentra y almacena en vesículas situadas en los axones, los somas y las dendritas.

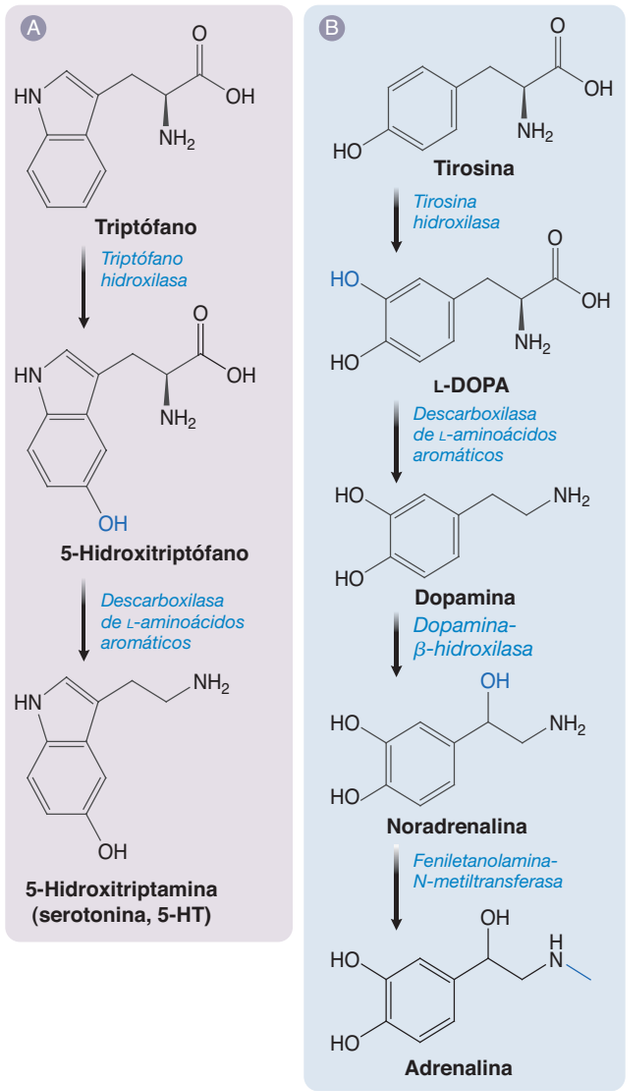


FIGURA 14-1. Síntesis de serotonina y noradrenalina. A) La 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido triptófano en dos pasos: la hidroxilación de triptófano para formar 5-hidroxitriptófano mediante la triptófano hidroxilasa y la consiguiente descarboxilación de este producto intermedio para producir 5-HT mediante la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. La triptófano hidroxilasa es la enzima limitante de esta vía. **B)** La noradrenalina (NA) se sintetiza a partir del aminoácido tirosina en un proceso de tres pasos parecido a la vía sintética de la serotonina. La tirosina se oxida primero a L-DOPA mediante la enzima tirosina hidroxilasa y luego se descarboxila a dopamina (DA). Después de que se haya transportado la DA en la vesícula sináptica, la enzima dopamina-β-hidroxilasa la hidroxila y produce NA. La misma enzima descarboxila el 5-hidroxitriptófano y la L-DOPA; genéricamente se denomina descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. La tirosina hidroxilasa es la enzima limitante de esta vía.

Las fases del ciclo metabólico de la serotonina (fig. 14-2) son: síntesis, captación en vesículas sinápticas, exocitosis, recaptación en el citoplasma y por último captación en vesículas o degradación. Lo más importante es que la regulación de la intensidad de neurotransmisión por 5-HT y por NA puede hacerse en cualquiera de estos pasos.

Las características bioquímicas de la síntesis y la regulación de NA se explican en el capítulo 10. A modo de repaso, la síntesis de NA viene resumida en la figura 14-1 B, mientras el ciclo metabólico está resumido en la figura 14-3.

En todas las monoaminas, el primer paso de la síntesis es limitante. Por tanto, la síntesis de dopamina (DA) y NA está limitada por la **tirosina hidroxilasa,** mientras que la síntesis de 5-HT está limitada por la TPH. Ambas enzimas están sometidas a una estrecha regulación mediante un sistema de retroalimentación inhibidora mediada por autorreceptores. Los autorreceptores presinápticos de la 5-HT responden a los aumentos locales de las concentraciones de 5-HT mediante señalización con proteínas G_i, que reducen la actividad de la TPH y la activación de neuronas serotoninérgicas. Este bucle de autorregulación podría ser una explicación de la evolución temporal observada del efecto clínico de los antidepresivos, que se discute más adelante (la teoría de las monoaminas sobre la depresión).

La 5-HT se transporta a las vesículas mediante el transportador vesicular de monoaminas (VMAT, *vesicular monoamine transporter*). Este transportador es un transportador de monoaminas no específico, que tiene un papel importante en la acumulación vesicular de DA y adrenalina (ADR), así como también de 5-HT. La **reserpina** se une de forma irreversible al VMAT y con ello inhibe la acumulación de DA, NA, ADR y 5-HT en vesículas.

Los transportadores selectivos de recaptación de serotonina reciclan la 5-HT del espacio extracelular y la devuelven a la neuro-

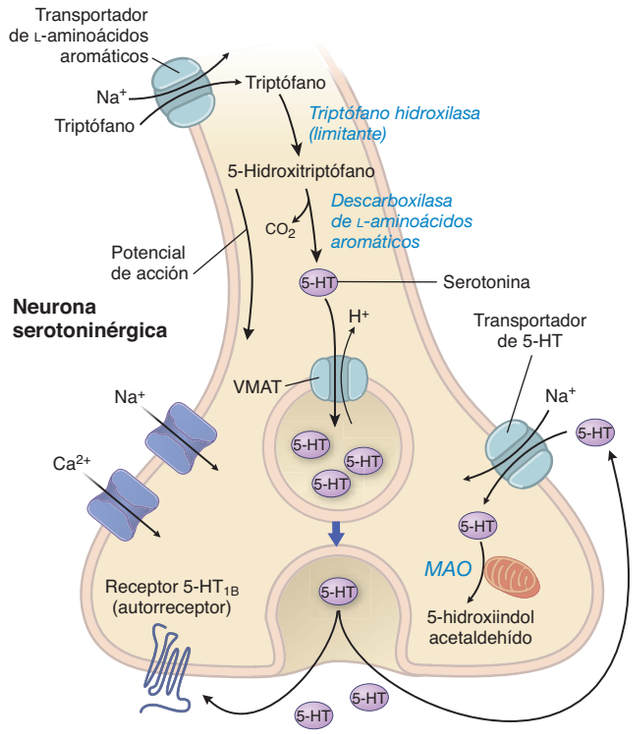


FIGURA 14-2. Regulación presináptica de la neurotransmisión por serotonina. La serotonina (5-HT) se sintetiza a partir del triptófano en una vía de dos reacciones; la enzima limitante es la triptófano hidroxilasa. Tanto la 5-HT recién sintetizada como la 5-HT reciclada se transportan desde el citoplasma hasta vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de monoaminas (VMAT). La neurotransmisión se inicia mediante un potencial de acción en la neurona presináptica, que al final hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana plasmática de una forma dependiente del Ca^{2+}. La 5-HT se retira de la hendidura sináptica mediante un transportador de 5-HT selectivo, así como también mediante transportadores de recaptación no selectivos *(esto no está representado en la figura).* La 5-HT puede estimular los autorreceptores 5-HT_{1B} de la membrana presináptica para inducir una inhibición por retroalimentación. Los VMAT secuestran la 5-HT citoplásmica en vesículas sinápticas, o bien las monoaminooxidasas (MAO) mitocondriales la degradan.

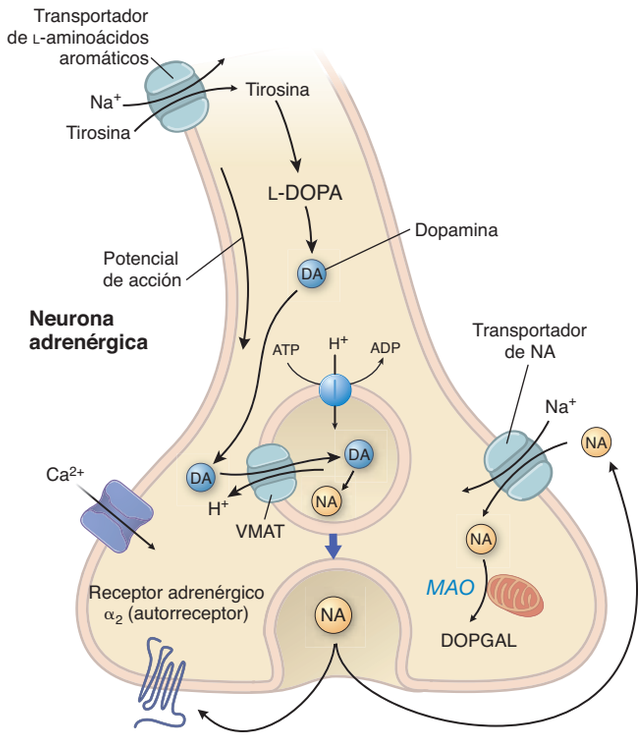


FIGURA 14-3. Regulación presináptica de la neurotransmisión por noradrenalina. La noradrenalina (NA) de las vesículas sinápticas se obtiene de dos fuentes. La primera: el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) transporta la dopamina (DA) sintetizada a partir de tirosina dentro de la vesícula. En el interior de la vesícula, la DA se convierte a NA en una reacción catalizada por la enzima dopamina-β-hidroxilasa. La segunda: el VMAT transporta la NA reciclada del citoplasma a la vesícula. La neurotransmisión empieza con un potencial de acción en la neurona presináptica, que termina por hacer que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana plasmática de una forma dependiente de Ca^{2+}. Un transportador de NA selectivo y varios transportadores de recaptación no selectivos *(esto no está representado en la figura)* retiran la NA de la hendidura sináptica. La NA puede estimular los autorreceptores adrenérgicos α_2 para inducir una inhibición por retroalimentación. La NA citoplásmica que no secuestra el VMAT en vesículas sinápticas se degrada a 3,4-dihidroxifenilglucoaldehído (DOPGAL) en una reacción catalizada por la monoaminooxidasa (MAO) en la membrana mitocondrial externa.

na presináptica. Los transportadores selectivos de recaptación de monoaminas son proteínas con 12 dominios transmembrana que acoplan el transporte de neurotransmisores con el gradiente de sodio transmembrana. Al contrario que el VMAT, que es un transportador de monoaminas no específico, los transportadores específicos de recaptación de monoaminas presentan selectividad, gran afinidad y baja capacidad para cada una de las monoaminas. Los transportadores de monoaminas selectivos, entre los que se cuentan el **transportador de serotonina** (**SERT,** *serotonin transporter*), el **transportador de noradrenalina** (**NET,** *norepinephrine transporter*) y el **transportador de dopamina**, también pueden transportar las demás monoaminas, si bien con menos eficacia.

Una vez que se ha devuelto la 5-HT al citoplasma neuronal, el neurotransmisor se transporta a las vesículas con el VMAT o bien se degrada mediante el sistema de **monoaminooxidasas (MAO).** Las MAO son enzimas mitocondriales que regulan la concentración de monoaminas en los tejidos neuronales e inactivan las monoaminas de la circulación y procedentes de la alimentación (como la tiramina) en el hígado y el intestino. Las dos isoformas, MAO-A y MAO-B, difieren según su especificidad por el sustrato; la MAO-A oxida la 5-HT, la NA y la DA, mientras que la MAO-B oxida preferentemente la DA. Las MAO inactivan las monoaminas mediante desaminación oxidativa, y utilizan un grupo funcional de flavina como aceptor de electrones. La **catecol-O-metiltransferasa** del espacio extracelular es otra enzima importante de degradación de las monoaminas, si bien tiene un papel menos importante en el SNC que en la periferia.

Receptores de serotonina

Se han caracterizado 15 receptores de 5-HT, y todos excepto uno están acoplados a proteínas G (tabla 14-1). En general, la clase de receptores 5-HT_1 inhibe la actividad celular mediante la vía de la G_i (reduciendo así la actividad de la adenilato ciclasa y abriendo los canales de potasio), la clase 5-HT_2 aumenta la señalización por la vía de la G_q induciendo el ciclo metabólico del fosfatidilinositol, y las clases 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 señalan a través de la vía de la G_s de forma que estimulan la adenilato ciclasa. El único canal iónico dependiente de ligando que se conoce es el receptor 5-HT_3. Los receptores 5-HT_{1A} se expresan tanto en los somas serotoninérgicos de los núcleos del rafe (autorreceptores) como en las neuronas postsinápticas del hipocampo, y actúan hiperpolarizando las neuronas mediante la vía de la G_i (como hemos visto antes). Los receptores 5-HT_{1B} presinápticos se expresan en los terminales de los nervios serotoninérgicos, donde autoinhiben la neurotransmisión con 5-HT. La señalización de los 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} es excitadora y reduce el umbral de activación neuronal.

Los distintos receptores de serotonina se expresan de forma diferente por todo el cerebro y están inervados de forma diferente por proyecciones del rafe. Por ejemplo, un subconjunto de proyecciones de 5-HT hacia la corteza estimula los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos, mientras que otras proyecciones al sistema límbico estimulan los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. No obstante, hay un solapamiento considerable de la expresión de los subtipos de receptores, y la importancia fisiológica de este solapamiento no está clara.

Los mecanismos de señalización de los subtipos de receptores de la NA (adrenérgicos) se explican en el capítulo 10, y aquí los repasamos en la tabla 14-1.

TABLA 14-1. Mecanismos de señalización de los subtipos de receptores de noradrenalina y serotonina

SUBTIPOS DE RECEPTORES DE NA	
α_1	↑ IP_3, DAG
α_2*	↓ AMPc
$\beta_{1,2}$	↑ AMPc
SUBTIPOS DE RECEPTORES DE 5-HT	
5-$HT_{1A,B*,D,E,F}$	↓ AMPc, ↑ apertura de los canales de potasio
5-$HT_{2A,B,C}$	↑ IP_3, DAG
5-HT_3	Canal iónico dependiente de ligando
5-$HT_{4,6,7}$	↑ AMPc

AMPc, AMP cíclico; DAG, diacilglicerol, IP_3, inositol 1,4,5-trisfosfato.
*Los adrenérgicos α_2 y 5-HT_{1B} son autorreceptores presinápticos importantes para la inhibición por retroalimentación.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

El TDM y TAB se caracterizan por una desregulación del estado de ánimo. El TDM se define por la aparición recurrente de episodios depresivos, mientras que el TAB se define por la presencia de manía o hipomanía (si bien en el TAB son más comunes los períodos de depresión que los períodos de elevación del estado de ánimo). Además, existen otros trastornos, como la distimia y la ciclotimia, en los que se dan otras combinaciones o manifestaciones menos extremas de depresión y manía.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se caracteriza por dificultades para concentrarse, así como también por hiperactividad. Si bien el TDAH tiene más de trastorno cognitivo que de trastorno genuino del estado de ánimo, puede causar una disfunción indirecta del estado de ánimo por las dificultades en el colegio, el trabajo y las actividades sociales.

La **hipótesis de las monoaminas** sugiere que la reducción de la presencia de serotonina y/o NA causa trastornos del estado de ánimo. Hay datos importantes que sustentan esta hipótesis, aunque también hay varias investigaciones recientes que indican que estos trastornos reflejan alteraciones complejas en la actividad de los circuitos neuronales en vez de un mero desequilibrio químico. No obstante, como no se conocen con exactitud las etiologías subyacentes de estos trastornos a escala fisiológica o molecular, los criterios diagnósticos se basan sobre todo en las exploraciones clínicas. Estos criterios de diagnóstico de la American Psychiatric Association se resumen en los cuadros 14-1 y 14-2.

Características clínicas de los trastornos afectivos

El **trastorno depresivo mayor** se caracteriza por episodios recurrentes de estado de ánimo deprimido, aislamiento social (por apatía, anhedonía o sensación de inutilidad, entre otros motivos), y síntomas somáticos característicos (menos energía, cambios en el apetito y el sueño, dolor muscular y ralentización del movimiento con latencia del habla). El TDM suele desencadenarse con episodios de estrés importantes en la vida, aunque también puede aparecer de manera espontánea. Un solo episodio depresivo tiene que durar 2 semanas o más e interferir notablemente en las actividades diarias del paciente, como el trabajo y las relaciones interpersonales. No se considerará que un episodio constituya un TDM si se debe al luto (es decir, los síntomas depresivos en los primeros 2 meses después de la muerte de un ser querido se consideran una pena normal) o a afecciones médicas generales como el hipotiroidismo o la enfermedad de Cushing.

Hay tres subtipos clínicos de TDM: depresión típica (o melancólica), depresión atípica (que en realidad es más común que la depresión típica) y depresión psicótica. En todos los pacientes deprimidos es fundamental determinar si hay posibilidades de suicidio y si hay signos de psicosis. Si bien ésta es más propia del trastorno bipolar, los pacientes con depresión grave pueden volverse psicóticos, y el riesgo de suicidio o la psicosis son indicaciones por las que debe enviarse a un paciente de inmediato al psiquiatra o bien ingresarlo en un servicio de salud mental.

La **depresión típica (o melancólica)** se caracteriza por despertarse por la mañana temprano (p. ej., despertarse espontáneamente a las 5 de la madrugada y no poder conciliar el sueño de nuevo), disminución del apetito con pérdida de peso y desapego social marcado. En el caso introductorio, el Dr. Lee efectúa un diagnóstico clínico de episodio depresivo mayor basándose en que la señora R. había tenido básicamente todos estos síntomas durante más de 1 mes. La depresión típica responde bien en general a los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Como cabe la posibilidad de que no se observen mejoras significativas notables en 2 o 3 semanas, puede ser útil administrar a corto plazo un somnífero como, por ejemplo, una benzodiazepina, y hay que animar a los pacientes a seguir tomando la medicación aun cuando al principio les parezca que no les está sirviendo de mucho.

La **depresión atípica** se caracteriza por signos neurovegetativos opuestos a los observados en la depresión típica. Los pacientes tienen hipersomnia y más apetito, y les apetecen sobre todo alimentos «reconfortantes» con un alto contenido de hidratos de carbono o grasas. También son especialmente sensibles a las

CUADRO 14-1. Criterios del DSM-IV-TR revisados del trastorno depresivo mayor

A. Al menos uno de los siguientes estados de ánimo anómalos, que haya interferido notablemente en la vida de la persona:
   1. Estado de ánimo deprimido anómalo la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos 2 semanas.
   2. Pérdida anómala de interés y capacidad de sentir placer la mayor parte del día, casi cada día, al menos 2 semanas.
   3. Si el paciente tiene 18 años, estado de ánimo irritable anómalo la mayor parte del día, casi cada día, al menos 2 semanas.

B. Al menos cinco de los síntomas siguientes durante el mismo período de estado deprimido de 2 semanas:
   1. Estado de ánimo deprimido anómalo (o estado de ánimo irritable si el paciente es un niño o un adolescente).
   2. Pérdida anómala de todo interés y capacidad de sentir placer.
   3. Alteraciones del apetito o el peso, cualquiera de estas dos:
      – Pérdida de peso anómala (sin estar a dieta) o pérdida de apetito; o bien
      – Ganancia de peso anómala o aumento del apetito.
   4. Alteraciones del sueño, ya sea insomnio anómalo o hipersomnia anómala.
   5. Alteraciones de las actividades, ya sea agitación anómala o ralentización anómala (que otras personas puedan observar).
   6. Fatiga o pérdida de energía anómalas.
   7. Autorreproches anómalos o culpa inapropiada.
   8. Escasa concentración o indecisión anómalas.
   9. Pensamientos mórbidos anómalos sobre la muerte (no sólo miedo de morir) o el suicidio.

C. Los síntomas no pueden atribuirse a una psicosis incongruente con el estado de ánimo.

D. Nunca ha habido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco.

E. Los síntomas no se pueden atribuir a una enfermedad física, al alcohol, a la medicación o a drogas de la calle.

F. Los síntomas no pueden atribuirse al luto normal.

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Texto revisado, 4.ª ed. © MASSON, Barcelona 2005.

CUADRO 14-2. Criterios del DSM-IV-TR del trastorno bipolar (abreviados)

TRASTORNO BIPOLAR I

Un solo episodio maníaco:

A. Presencia de un solo episodio maníaco, sin episodios de depresión mayor anteriores. (Nota: la recurrencia se define como un cambio en la polaridad de la depresión o un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.)
B. El episodio maníaco no se puede explicar por un trastorno esquizoafectivo y no se superpone a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico sin especificar.

En los casos en los que un paciente tenga varios episodios de alteración del estado de ánimo, los subtipos de trastorno bipolar I se definen por el episodio más reciente:

– El episodio hipomaníaco más reciente.
– El episodio maníaco más reciente.
– El episodio mixto más reciente.
– El episodio de depresión más reciente.
– El episodio sin especificar más reciente.

TRASTORNO BIPOLAR II

A. Presencia (o antecedentes) de uno o varios episodios depresivos mayores.
B. Presencia (o antecedentes) de al menos un episodio hipomaníaco.
C. Nunca ha habido un episodio maníaco o mixto.
D. Los episodios de alteración del estado de ánimo de los criterios A y B no se explican por un trastorno esquizoafectivo y no se superponen a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico sin especificar.
E. Los síntomas causan un sufrimiento notable o incapacitan al paciente en la esfera social, laboral o en otras áreas de funcionamiento importantes.

críticas (incluso interpretan los comentarios inocentes de otros como intensas críticas sobre sus actos), pero, al contrario que los pacientes con depresión típica, son capaces de experimentar breves períodos de placer y disfrutan con conductas de búsqueda del placer como comer en exceso o ir de compras. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) han resultado ser especialmente eficaces en este grupo, pero, en vista de los efectos adversos notables de esta clase de fármacos, los IMAO se utilizan como segunda o tercera línea de tratamiento. No obstante, la eficacia de los IMAO, junto con la conducta de búsqueda del placer que se observa en este tipo de pacientes depresivos, sugiere que la depresión atípica puede deberse a una bajada relativa tanto de las vías de serotonina como de dopamina. Los fármacos más eficaces para esta clase de depresión suelen ir dirigidos a más de un sistema monoaminérgico; entre estos fármacos se cuentan el **bupropión,** la **venlafaxina** y estimulantes como el **metilfenidato.**

La **depresión psicótica** es el subtipo menos común de depresión, pero en muchos casos es el más grave e incapacitante. Para tratar este subtipo de depresión se utilizan ISRS y antipsicóticos como fármacos de primera línea, pero puede que tenga que administrarse también un tratamiento electroconvulsivo si los síntomas son resistentes a los fármacos de primera línea.

Un **episodio maníaco** es el opuesto clínico de un episodio depresivo. Aunque los pacientes puedan sentirse irritables, en general tienen un estado de ánimo elevado y una percepción inflada de su propia valía (denominada **grandiosidad**). En vez de la latencia al hablar y la voz baja que se observan en la depresión, estos pacientes hablan más, más rápido y más alto, y a menudo cuesta interrumpirles. En vez de la sensación de fatiga y la necesidad de dormir que se observa en la depresión, estos pacientes no necesitan tanto sueño: pueden no necesitar dormir durante varios días seguidos, y en lugar de sentirse cansados se sienten rebosantes de energía. Normalmente realizan algún tipo de actividad determinada por la noche, cuando deberían estar durmiendo; por ejemplo, conducir, limpiar o trabajar. Los episodios maníacos se caracterizan por pensamientos desorganizados y veloces, a menudo hasta el punto de que los pacientes no pueden permanecer centrados en un tema durante más de unos segundos, y pueden ir acompañados de psicosis y alucinaciones auditivas. La manía suele llevar a algún desenlace adverso (un accidente de tráfico, una detención policial o el ingreso en un servicio psiquiátrico) en cuestión de días.

Si un paciente experimenta síntomas maníacos durante más de 4 días sin estos desenlaces adversos, se define como un **episodio hipomaníaco** (literalmente una «manía pequeña»). En el caso introductorio, la señora R. tuvo un episodio hipomaníaco. Si el Dr. Lee no hubiera intervenido, sus síntomas hubieran progresado hasta constituir una manía manifiesta. Cuando aparecen simultáneamente los síntomas de un episodio maníaco y un episodio depresivo, se trata de un episodio **mixto,** y los pacientes pueden correr un riesgo extremo de suicidarse.

Aunque el trastorno bipolar se caracteriza por síntomas maníacos (ya sea manía o hipomanía), suele estar dominado por períodos largos de depresión grande y debilitante. Los episodios depresivos suelen darse antes que la manía, por lo que a estos pacientes suele diagnosticárseles erróneamente un TDM. *Los pacientes con trastorno bipolar suelen experimentar cambios rápidos, y que pueden ser mortales, a un estado maníaco, cuando toman antidepresivos (como en el caso de la señora R.).* No obstante, si los síntomas maníacos se manifiestan *sólo* mientras se toman antidepresivos o estimulantes, estos síntomas no satisfacen los criterios de trastorno bipolar estrictamente hablando. Los fármacos empleados para tratar el trastorno bipolar se describen al final de la sección de farmacología y se conocen como **estabilizadores del estado de ánimo.** Es frecuente que los pacientes sigan sufriendo depresión al tomar estos estabilizadores, y a veces necesitan un tratamiento complementario con antidepresivos (el riesgo de inducir manía baja notablemente en presencia de un estabilizador del estado de ánimo).

La teoría monoaminérgica de la depresión

Los fundamentos biológicos de la depresión empezaron a conocerse en las décadas de 1940 y 1950, cuando agudos observadores se dieron cuenta de que la imipramina, la iproniazida y la reserpina tenían efectos inesperados sobre el estado de ánimo.

A finales de la década de 1940, el fármaco tricíclico **imipramina** se había desarrollado para tratar a pacientes psicóticos, pero después se observó que tenía unos efectos antidepresivos muy acusados. La imipramina bloquea sobre todo los transportadores de 5-HT, y su metabolito activo desipramina bloquea sobre todo los transportadores de NA. Por tanto, gracias a estos fármacos los neurotransmisores permanecen en el espacio extracelular

a concentraciones mayores y durante más tiempo, de modo que se activan más receptores de 5-HT y NA.

En 1951 se descubrió que el fármaco antituberculoso **iproniazida** tenía efectos antidepresivos. La iproniazida inhibe las MAO e impide así la degradación de la 5-HT, la NA y la DA. El aumento de neurotransmisor en el citosol acrecienta la captación de neurotransmisor en vesículas, de modo que se libera más neurotransmisor tras la exocitosis.

En la década de 1950 se observó que el antihipertensor **reserpina** inducía depresión en un 10% a 15% de los pacientes. Los investigadores descubrieron entonces que la reserpina podía inducir síntomas de depresión en modelos animales así como también en humanos. La reserpina agota la 5-HT, la NA y la DA de las neuronas presinápticas inhibiendo el transporte de estos neurotransmisores a las vesículas sinápticas. Este fármaco se une de forma irreversible al VMAT y termina por destruir las vesículas. La 5-HT, la NA y la DA que se acumulan en el citoplasma se degradan mediante la MAO mitocondrial. Se piensa que la reducción en la neurotransmisión con monoaminas induce un estado de ánimo deprimido.

Los hallazgos descritos en el párrafo anterior sugirieron con fuerza que los sistemas monoaminérgicos centrales de noradrenalina y serotonina estaban implicados en la patogenia de la depresión. La **teoría monoaminérgica de la depresión** sostiene que la depresión se debe a una reducción patológica de la neurotransmisión por serotonina y/o noradrenalina. De esta hipótesis se deriva que los aumentos en la neurotransmisión por noradrenalina y/serotonina podrían aliviar o revertir la depresión. Como trastorno biológico asociado a alteraciones patológicas a largo plazo en la actividad de las monoaminas, el TDM debería poder tratarse con fármacos.

Limitaciones de la teoría de las monoaminas

Aunque prácticamente todas las clases de antidepresivos presentan actividad farmacológica en sus sitios de acción moleculares y celulares casi de inmediato, sus efectos antidepresivos clínicos por lo general no se ven hasta que se han administrado los fármacos durante 3 semanas o más de tratamiento continuo. De igual forma, aunque la reserpina agota rápidamente el neurotransmisor de los sistemas monoaminérgicos, un paciente tiene que estar recibiendo reserpina de forma continuada durante varias semanas para que ésta le induzca una depresión. Este retardo sin motivo aparente de la aparición del efecto de los fármacos sigue siendo un interrogante fundamental y supone un desafío a la teoría de las monoaminas.

En algunos pacientes, los fármacos que aumentan de forma selectiva la neurotransmisión con la 5-HT alivian los síntomas depresivos, mientras que los fármacos que aumentan de forma selectiva la neurotransmisión con NA tienen poco o ningún efecto. En otros pacientes, los fármacos que afectan al sistema de la NA son más útiles que los que afectan al sistema de la 5-HT. En conjunto, cada fármaco por separado resulta eficaz en aproximadamente el 70% de los pacientes que tienen depresión, y fármacos que difieren claramente en cuanto a su eficacia para inhibir la recaptación de NA y/o 5-HT pueden tener una eficacia clínica similar cuando se valoran en grupos amplios de población. Estas observaciones clínicas no se explican fácilmente con la teoría de las monoaminas.

El retardo temporal en la manifestación de la eficacia clínica de los antidepresivos puede reflejar la existencia de mecanismos de autorregulación que afecten a neuronas monoaminérgicas presinápticas, o bien reflejar otros cambios en los circuitos neuronales postsinápticos. El tratamiento agudo con antidepresivos produce en realidad un descenso en la activación neuronal en el *locus coeruleus* y/o el núcleo del rafe (según el fármaco), debido a la inhibición aguda de la retroalimentación a través de los autorreceptores 5-HT_{1A} y α_2 en las neuronas con 5-HT y NA, respectivamente. Esto causa una disminución simultánea de la síntesis y liberación de 5-HT y NA.

Por el contrario, el uso crónico de antidepresivos hace que los propios autorreceptores de inhibición se regulen a la baja, lo cual potencia la neurotransmisión. El cambio en la sensibilidad de los autorreceptores lleva varias semanas, y concuerda por tanto con el curso temporal de la respuesta terapéutica de los pacientes. Esto podría explicar la aparición retardada de la respuesta terapéutica; sólo después de que el tratamiento crónico con antidepresivos haya desensibilizado gradualmente los receptores aumenta la neurotransmisión (fig. 14-4). Si bien son conjeturas, esta hipótesis sobre los cambios en la sensibilidad de los receptores de monoaminas ofrece una explicación del retraso en la aparición del efecto terapéutico de la fluoxetina que experimentó la señora R. También podría explicar por qué algunos pacientes experimentan un empeoramiento agudo de la depresión o tienen tendencia al suicidio en los primeros días de un tratamiento con antidepresivos, y subraya la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento.

En investigaciones recientes se ha puesto de manifiesto que la administración crónica, pero no aguda, de antidepresivos aumenta la neurogenia (es decir, el nacimiento de neuronas nuevas en el hipocampo), y que algunos efectos clínicos de los antidepresivos podrían tener su origen en ella. Otras investigaciones han contemplado factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), ya que la administración crónica de antidepresivos eleva la concentración de BDNF en el cerebro. El papel de la neurogenia y los factores neurotróficos en los trastornos del estado de ánimo constituye en la actualidad un área de investigación intensa.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La transmisión serotoninérgica y la adrenérgica central se modulan por una amplia gama de agentes dirigidos al almacenamiento, la degradación y la recaptación de los neurotransmisores. Otros agentes se dirigen a los receptores de neurotransmisores. Como la serotonina interviene en varios procesos fisiológicos, tanto en el sistema central como el periférico, los agentes farmacológicos que alteran la señalización serotoninérgica tienen varios efectos en el cerebro (estado de ánimo, sueño, migrañas), en el sistema digestivo y en la temperatura central y la hemodinámica (síndrome serotoninérgico). Explicaremos muchos de estos efectos biológicos a medida que presentemos los agentes farmacológicos, si bien nos centraremos en los fármacos que regulan el estado de ánimo.

Inhibidores del almacenamiento de serotonina

La anfetamina y otros fármacos relacionados interfieren en la capacidad de las vesículas sinápticas de almacenar monoaminas como la serotonina. La anfetamina, la metanfetamina y el metilfenidato desplazan la 5-HT, la DA y la NA de sus vesículas de almacenamiento. Para tratar la depresión atípica y la depresión en ancianos, se ha demostrado que estimulantes como la **anfetamina,** el **metilfenidato** y el **modafinilo** son útiles como agentes de segunda línea, en parte gracias a sus efectos combinados sobre la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

La anfetamina, el metilfenidato, la **dextroanfetamina** y la **lisdexanfetamina** son ampliamente utilizados en el tratamiento del TDAH. Aunque pueda resultar ilógico que un trastorno como

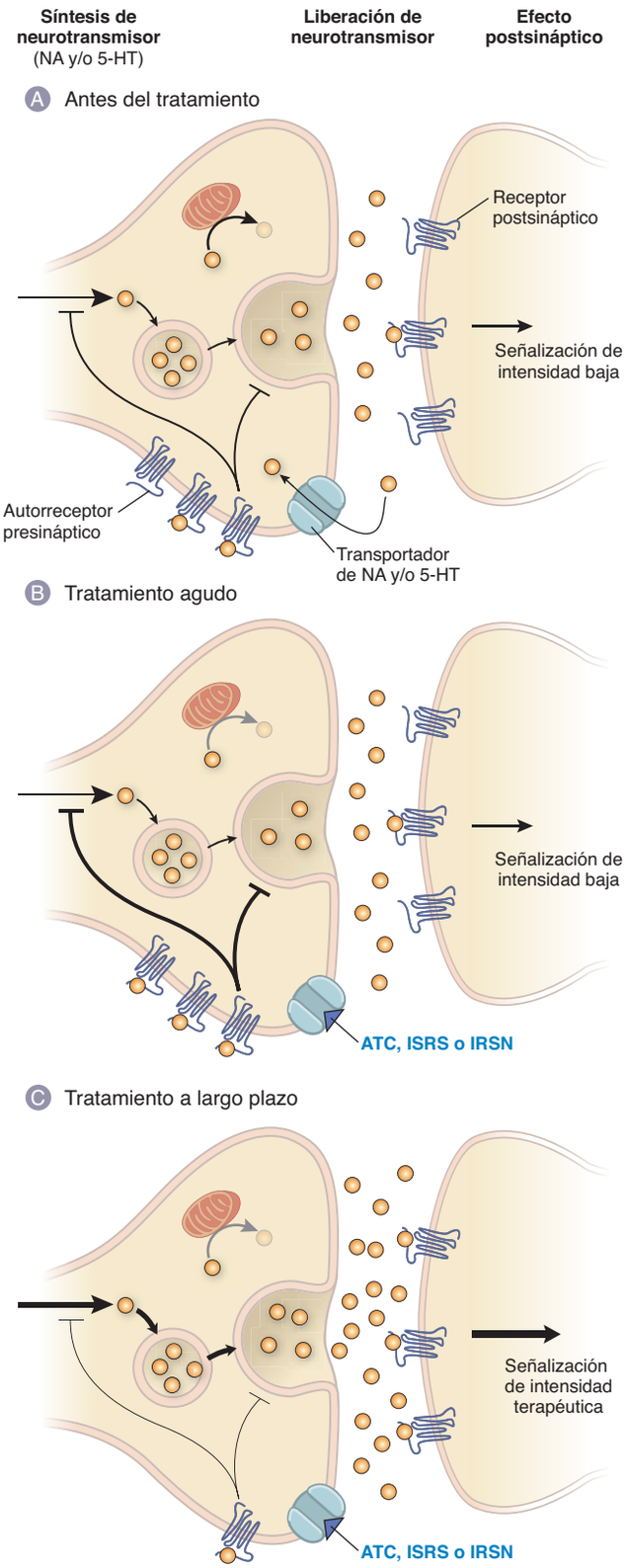


FIGURA 14-4. Mecanismo propuesto por el que tarda en aparecer el efecto terapéutico de los antidepresivos. A) Antes del tratamiento, los neurotransmisores se liberan en cantidades patológicamente bajas y ejercen una retroalimentación autoinhibitoria estabilizada. El efecto neto es una actividad basal anormalmente baja del receptor postsináptico *(señalización).* **B)** El uso a corto plazo de antidepresivos aumenta la liberación de neurotransmisor y/o la duración del efecto de neurotransmisor en la hendidura sináptica. Ambos efectos aumentan la estimulación de los autorreceptores de inhibición, con lo que sube la inhibición de la síntesis del neurotransmisor y la inhibición de la exocitosis. El efecto neto es una amortiguación del efecto inicial del fármaco, por lo que la actividad de los receptores presinápticos es de la misma intensidad que antes del tratamiento. **C)** El uso crónico de antidepresivos desensibiliza los autorreceptores presinápticos. Por tanto, se reduce la inhibición de la síntesis de neurotransmisor y la exocitosis. El efecto neto es un aumento de la actividad de los receptores postsinápticos, lo que provoca una respuesta terapéutica. 5-HT, serotonina; ATC, antidepresivo tricíclico; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NA, noradrenalina.

el TDAH pueda tratarse con fármacos que aumentan la concentración de catecolaminas, este hallazgo tiene sentido a la luz de los distintos papeles de la NA central frente a la periférica. En la corteza prefrontal, los aumentos de NA favorecen la atención y los procesos cognitivos superiores, mientras que los aumentos periféricos suben la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea y pueden inducir temblores. Estos fármacos son muy adictivos; como el profármaco inactivo lisdexanfetamina se convierte de forma relativamente lenta en el compuesto activo dextroanfetamina a través del metabolismo hepático limitante, podría ser menos adictivo que otros derivados de la anfetamina.

La **fenfluramina** y la **dexfenfluramina** son derivados de la anfetamina halogenados con una selectividad modesta por las vesículas de almacenamiento de 5-HT. Estos fármacos se utilizaron brevemente en Estados Unidos para suprimir el apetito, pero se retiraron del mercado por sus efectos adversos cardíacos graves. Otro derivado de la anfetamina, la **metilendioximetanfetamina** actúa como inhibidor del almacenamiento de serotonina y como ligando de los receptores de 5-HT. No está autorizada para uso en la práctica médica, pero es una droga importante en el ámbito clínico por su uso ilícito (en forma de «éxtasis»).

Inhibidores de la degradación de serotonina

La vía principal de degradación de la serotonina está mediada por las MAO; esto tiene como consecuencia que los IMAO tengan efectos notables en la neurotransmisión serotoninérgica. Los IMAO se clasifican en función de su especificidad por las isoenzimas MAO-A y MAO-B y en función de la reversibilidad o irreversibilidad de su unión. Los IMAO antiguos no son selectivos, y los IMAO aún más antiguos, como la **iproniazida,** la **fenelzina** y la **isocarboxazida** son inhibidores irreversibles. Los IMAO más recientes, como la **moclobemida,** la **befloxatona** y la **brofaromina** son selectivos de la MAO-A y se unen de forma reversible. La **selegilina,** un inhibidor selectivo de la MAO-B a dosis bajas (v. cap. 13), también inhibe la MAO-A a dosis más altas.

Los IMAO bloquean la desaminación de las monoaminas uniéndose al grupo funcional de flavina de la MAO e inhibiéndolo (fig. 14-5). Al inhibir la degradación de las monoaminas, los IMAO aumentan la cantidad de 5-HT y NA disponible en el citoplasma de las neuronas presinápticas. El ascenso de estas monoaminas en el citoplasma no sólo aumenta la captación y el almacenamiento de 5-HT y NA en las vesículas sinápticas, sino que también provoca cierta fuga constitutiva de las monoaminas al espacio extracelular.

Como se explica en el capítulo 10, el efecto adverso más tóxico de los IMAO es la **toxicidad por tiramina** generalizada que provocan. Como la MAO digestiva y hepática metaboliza la tiramina, el consumo de alimentos con tiramina, como las carnes procesadas, los quesos curados y el vino tinto, puede hacer que se alcancen valores excesivos de tiramina en la circulación. La tiramina es un simpaticomimético indirecto que puede estimular la liberación de grandes cantidades de las catecolaminas almacenadas

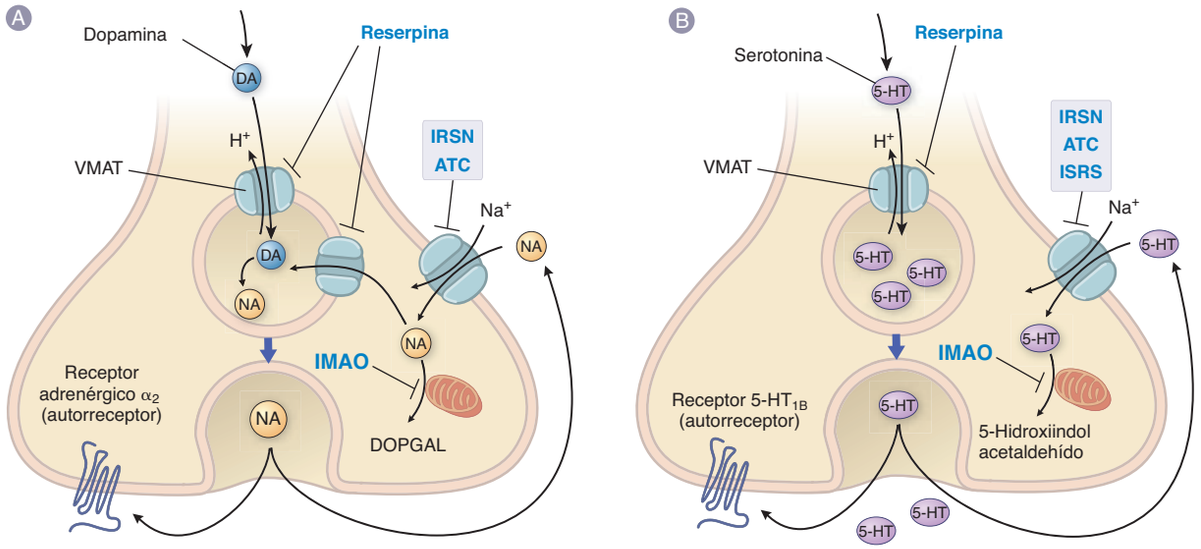


FIGURA 14-5. Sitios y mecanismos de acción de los antidepresivos. Los sitios de acción de los antidepresivos y la reserpina (que puede inducir depresión) están indicados en las neuronas noradrenérgicas **(A)** y serotoninérgicas **(B).** Los inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO) inhiben la enzima mitocondrial monoaminooxidasa (MAO); al aumentar la cantidad de monoaminas citosólicas, aumenta también la captación vesicular de neurotransmisor y la liberación de éste durante la exocitosis. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) inhiben tanto el transportador de noradrenalina como el transportador de serotonina (SERT), lo cual hace que aumente la presencia tanto de noradrenalina (NA) como de serotonina (5-HT) en la hendidura sináptica. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben de forma específica la recaptación mediada de la 5-HT por el SERT. Los ATC, los IRSN y los ISRS prolongan la duración del efecto del neurotransmisor en la hendidura sináptica, lo cual potencia la señalización descendente. La reserpina, que puede inducir depresión en modelos humanos y animales, bloquea la captación mediada por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) de las monoaminas en las vesículas sinápticas, lo que al final destruye las vesículas. DOPGAL, 3,4-dihidroxifenilglucoaldehído.

al invertir la función de los transportadores de recaptación. Esta liberación incontrolada de catecolaminas puede inducir una *crisis hipertensiva* caracterizada por cefalea, taquicardia, náuseas, arritmia cardíaca e ictus. Los IMAO antiguos ya no se utilizan como tratamiento de primera línea de la depresión, ya que pueden causar toxicidad sistémica por tiramina; sólo deberán recetarse a pacientes que puedan comprometerse a seguir una dieta sin tiramina.

Los IMAO más recientes (es decir, los inhibidores reversibles de la MAO-A [IRMA] que se unen de forma reversible a la MAO) son desplazados por concentraciones elevadas de tiramina, lo cual se traduce en un aumento significativo del metabolismo de la tiramina y, por tanto, menos toxicidad por este fármaco. La **selegilina** está autorizada para su uso en forma de parche transdérmico, ya que así se evita su paso por el sistema digestivo. La selegilina transdérmica puede inhibir al máximo la MAO-A del cerebro (y la MAO-B) a dosis que reducen la actividad de la MAO-A digestiva en sólo un 30 % a un 40 %, con lo que reducen el riesgo de causar una crisis hipertensiva inducida por la tiramina y conceden a los pacientes más libertad en su dieta. *Los IMAO, al igual que otros antidepresivos, pueden desencadenar episodios maníacos o hipomaníacos en algunos pacientes bipolares.*

Todos los antidepresivos, incluidos los IMAO, son hidrófobos y atraviesan la barrera hematoencefálica. Se absorben bien por vía oral y se metabolizan a metabolitos activos en el hígado. Después, estos metabolitos se inactivan mediante acetilación, también en el hígado. La excreción es principalmente por vía renal. Los IMAO más antiguos y con unión irreversible se eliminan de la circulación en forma de complejos con la MAO y sólo se inactivan de manera eficaz cuando se sintetiza una nueva enzima. Como los IMAO tienen amplios efectos sobre las enzimas del citocromo P450 del hígado, pueden causar numerosas interacciones fármaco-fármaco. Todos los miembros del equipo médico que atiende a un paciente estarán obligados a recetar otros fármacos con precaución cuando el paciente esté recibiendo un IMAO.

Inhibidores de la recaptación

El tono serotoninérgico se mantiene en estado estable gracias al equilibrio entre la liberación y la recaptación de transmisor. Por tanto, los inhibidores de los transportadores de la recaptación de serotonina reducen el rendimiento de la recaptación, con lo que se produce un aumento neto de la concentración de 5-HT en el espacio extracelular. Estos fármacos alivian los síntomas de varios trastornos psiquiátricos comunes, entre ellos la depresión, la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo. En la actualidad se utilizan cuatro clases de inhibidores de la recaptación: los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** no selectivos, los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),** los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)** y los **inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN),** que son más recientes. A continuación hablaremos de cada una de estas clases, y después de los antidepresivos atípicos que no pueden clasificarse de forma clara en alguna de estas cuatro categorías.

Antidepresivos tricíclicos

Los ATC reciben su nombre de su núcleo químico común, que consta de tres anillos de los que dos son aromáticos y van acoplados a un anillo de cicloheptano. El ATC prototípico es la **imipramina;** otros miembros de esta clase son la **amitriptilina,** la **desipramina,** la **nortriptilina** y la **clomipramina** (que es un agente de primera línea para el trastorno obsesivo-compulsivo). Los ATC con aminas secundarias afectan sobre todo al sistema de la NA, mientras que los que tienen aminas terciarias afectan principalmente al sistema de la 5-HT. También se han desarrollado antidepresivos tetracíclicos, entre ellos la **maprotilina,** pero no se usan demasiado. Los antidepresivos tetracíclicos tienden a ser más selectivos con el sistema de la NA.

Los ATC inhiben la recaptación de 5-HT y NA desde el espacio extracelular bloqueando los transportadores de 5-HT y

NA, respectivamente. Estos agentes no afectan a la recaptación de DA (fig. 14-5). El mecanismo molecular de inhibición del transportador aún está por determinar. Como el neurotransmisor pasa más tiempo en el espacio extracelular, la activación de receptores aumenta, de modo que los inhibidores de la recaptación potencian las respuestas sinápticas. A pesar de que las afinidades por los transportadores de recaptación de 5-HT y NA son muy variadas, los ATC presentan semejanzas notables en cuanto a eficacia clínica. También son útiles para tratar los síndromes dolorosos, y con frecuencia se usan para esta indicación a dosis inferiores a las necesarias para producir efectos antidepresivos. Son especialmente efectivos en el tratamiento de las migrañas, otros trastornos dolorosos somáticos y el síndrome de fatiga crónica.

Los efectos adversos de los ATC se deben a su capacidad de unirse a varios canales y receptores además de a sus dianas terapéuticas. Sus efectos adversos más peligrosos se dan en el sistema cardiovascular, ya que los ATC afectan a los canales de sodio de forma parecida a como les afecta la quinidina: *estos efectos adversos de los ATC de tipo quinidina (y la sobredosis por ATC en particular) incluyen retrasos en la conducción potencialmente mortales, como los bloqueos auriculoventriculares de primer grado y los bloqueos de rama.* Por tanto, los ATC siempre deberán recetarse con precaución en pacientes con riesgo de intento de suicidio, y deberá efectuarse un electrocardiograma (ECG) a fin de descartar afecciones del sistema de conducción antes de empezar a utilizar los ATC.

Los ATC también actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos (colinérgicos), de histamina, adrenérgicos y de dopamina. Los *efectos anticolinérgicos* son los más prominentes, y son, entre otros, síntomas típicos del bloqueo de los receptores de acetilcolina muscarínicos: náuseas, vómitos, anorexia, sequedad bucal, visión borrosa, confusión, estreñimiento, taquicardia y retención de orina. Varios de los *efectos antihistaminérgicos* son sedación, ganancia de peso y confusión (en ancianos). Entre los *efectos antiadrenérgicos* se cuentan la hipotensión ortostática, la taquicardia refleja, el sopor y los mareos. La hipotensión ortostática supone un riesgo de especial importancia en ancianos, y se han de vigilar estrechamente los ATC en estos pacientes. *Por último, los ATC pueden desencadenar también un estado maníaco en pacientes con trastorno afectivo bipolar.*

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En 1987, el tratamiento de la depresión experimentó una revolución cuando se introdujeron los ISRS. El primer ISRS que autorizó la Food and Drug Administration fue la **fluoxetina;** este fármaco sigue siendo uno de los ISRS más recetados. Otros son el **citalopram,** la **fluvoxamina,** la **paroxetina,** la **sertralina** y el **escitaprolam.** Si bien la eficacia de los ISRS es parecida a la de los ATC en el tratamiento de la depresión, su mayor selectividad y sus menores efectos adversos han hecho de ellos fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión, así como también para los trastornos de ansiedad. En particular, las sobredosis de ISRS producen efectos relativamente benignos en comparación con la posible letalidad de las sobredosis de ATC. Los ISRS también se emplean en el tratamiento de los trastornos de angustia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la eyaculación precoz y el trastorno de estrés postraumático.

Los ISRS son parecidos a los ATC en su mecanismo de acción, salvo porque los ISRS son mucho más selectivos con los transportadores de 5-HT (fig. 14-5 B). La inhibición de la recaptación de serotonina aumenta la cantidad de serotonina en el espacio extracelular, lo cual aumenta la activación de los receptores de 5-HT y potencia las respuestas sinápticas. A dosis bajas, se cree que los ISRS se unen sobre todo a transportadores de 5-HT, mientras que a dosis más altas pueden perder selectividad y unirse también a transportadores de NA. A pesar de que poseen unas estructuras químicas muy variadas, los diversos ISRS tienen eficacias clínicas similares a las de los ATC y también similares entre ellos. Por tanto, la elección del fármaco normalmente depende de cuestiones como el coste y la tolerabilidad de los efectos adversos. Además, dada la variabilidad de las respuestas entre pacientes a cada antidepresivo, puede que un paciente tenga que probar más de un ISRS para ver cuál le resulta más eficaz.

Como los ISRS son más selectivos que los ATC a dosis con eficacia clínica, tienen muchos menos efectos adversos. Los ISRS no tienen una cardiotoxicidad significativa y no se unen con tanta afinidad a los receptores muscarínicos (colinérgicos), de histamina, adrenérgicos o de dopamina. Esto tiene como consecuencia que los ISRS se toleren mejor en general que los ATC. La mayor selectividad de los ISRS conlleva también que estos agentes tengan un índice terapéutico mayor que los ATC. Éste es un factor importante que hay que considerar en pacientes deprimidos, que pueden tratar de cometer un suicidio con una sobredosis intencionada de su medicación.

No obstante, los ISRS no carecen por completo de efectos adversos. Todos pueden causar algún grado de disfunción sexual. Otro efecto adverso común son los problemas digestivos: la sertralina suele provocar diarrea, mientras que con la paroxetina se produce estreñimiento. Un efecto adverso más grave de los ISRS es el **síndrome serotoninérgico,** una elevación poco común pero peligrosa de la cantidad de 5-HT que puede darse cuando se administran simultáneamente un ISRS y un IMAO (v. el apartado anterior). *Las manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico son, entre otras, hipertermia, rigidez muscular, mioclonía y fluctuaciones rápidas del estado mental y los signos vitales*. Los ISRS también pueden provocar vasoespasmos en un porcentaje bajo de pacientes, y en ocasiones han causado hiponatremia. Si se interrumpe de forma repentina la administración de un ISRS puede aparecer el síndrome de abstinencia de los ISRS, que se caracteriza por ansiedad, disforia, síntomas parecidos a la gripe gastrointestinal, insomnio, despersonalización y tendencia manifiesta al suicidio. *Por último, como con los ATC y los IMAO, los ISRS pueden causar un «cambio» de depresión a manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar.* Es probable que fuera la fluoxetina que le recetaron para su TDM lo que causó a la señora R. el episodio maníaco que experimentó a continuación. Se desconoce el mecanismo del cambio inducido por los ISRS de la depresión a la manía o la hipomanía.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Si bien los ISRS son agentes de primera línea útiles para tratar la depresión, hay una población importante de pacientes que responde sólo parcialmente a los ISRS, en especial cuando sufren trastornos médicos o psiquiátricos concomitantes. Además, aunque los ATC suelen ser útiles en casos en los que el dolor somático supone un motivo importante de preocupación, la gran amplitud del conjunto de receptores de los ATC dificulta recetarlos en pacientes vulnerables o con complicaciones médicas.

Hay una clase nueva de fármacos, los IRSN, que está resultando ser especialmente útil en estos pacientes. El grupo de los IRSN está formado, por ahora, por la **venlafaxina,** la **desvenlafaxina,** la **duloxetina** y el **milnaciprán.** La venlafaxina bloquea el transportador de recaptación de 5-HT y el transportador de recaptación de NA de una forma dependiente de la concentración; a concentraciones bajas se comporta como un ISRS, mientras que a concentraciones altas aumenta la concen-

tración extracelular de NA. La desvenlafaxina es el metabolito activo de la venlafaxina y tiene unas propiedades terapéuticas parecidas a las del fármaco originario. La duloxetina también inhibe la recaptación de NA y 5-HT de forma específica, y está autorizada para tratar la depresión así como también el dolor neuropático y otros síndromes dolorosos. El milnaciprán es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA y 5-HT que recientemente se ha autorizado para tratar la fibromialgia, a tenor de ensayos clínicos en los que ha mejorado los síntomas de dolor y disforia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

La **atomoxetina** es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA que se usa en el tratamiento del TDAH. Se cree que mejora los síntomas del TDAH mediante el bloqueo de la recaptación de NA y el consiguiente aumento de ésta en la corteza prefrontal. (Téngase en cuenta la hipótesis de que el metilfenidato y las anfetaminas mejoran los síntomas del TDAH al aumentar la cantidad de NA en la corteza prefrontal incrementando también su liberación.) La atomoxetina tiene varias ventajas sobre las anfetaminas, entre ellas que es menos adictiva y tiene una semivida en plasma mayor que hace posible la toma de dosis diarias. La atomoxetina aumenta las concentraciones de NA centrales y periféricas, y por tanto aumenta la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.

Antidepresivos atípicos

Hay varios fármacos que interactúan con múltiples dianas y que están indicados para el tratamiento de la depresión que ocasionalmente se denominan «antidepresivos atípicos». Entre ellos se cuentan el bupropión, la mirtazapina, la nefazodona y la trazodona. Aquí los clasificamos juntos sólo porque no encajan bien en las demás categorías. Estos fármacos son más recientes que los ATC y actúan mediante varios mecanismos diferentes, si bien algunos tienen unos mecanismos de acción desconocidos o que todavía están sin caracterizar por completo.

El **bupropión** parece ser que actúa mediante un mecanismo como el de las anfetaminas; es especialmente útil para tratar la depresión atípica gracias a que aumenta la presencia tanto de serotonina como de dopamina en el cerebro. El bupropión es el antidepresivo con menos efectos adversos de tipo sexual. También se piensa que induce menos cambios a estados maníacos que otros antidepresivos. La contraindicación principal del uso del bupropión es la predisposición a las convulsiones, ya que este fármaco reduce el umbral convulsivo. Por tanto, está contraindicado en pacientes que padezcan trastornos con convulsiones, anomalías electrolíticas o trastornos de la alimentación (ya que éstos dan lugar a desequilibrios electrolíticos).

La **mirtazapina** bloquea los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} postsinápticos y el autorreceptor adrenérgico α_2, y se supone que reduce la neurotransmisión en las sinapsis de 5-HT_2 a la vez que aumenta la neurotransmisión mediante NA. La mirtazapina es un somnífero eficaz, así como también un estimulador del apetito, lo cual lo convierte en un un antidepresivo especialmente útil en ancianos (que suelen presentar insomnio y pérdida de peso) y en pacientes con pérdida de peso y depresión.

La **nefazodona** y la **trazodona** también bloquean los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} postsinápticos. Hablaremos de ellos más adelante.

En conjunto, los antidepresivos atípicos tienen relativamente pocos efectos adversos y presentan una eficacia clínica similar a pesar de que sus mecanismos de acción y sus dianas moleculares sean muy heterogéneos.

Agonistas de los receptores de serotonina

Los derivados del cornezuelo (derivados ergóticos) actúan como agonistas naturales de los receptores de serotonina. Existen varias decenas de derivados ergóticos con estructura similar que elabora el hongo parásito del centeno *Claviceps purpurea*. Muchos **alcaloides del cornezuelo** naturales producen una vasoconstricción intensa al actuar como agonistas de los receptores de serotonina en el músculo liso vascular. Este efecto provoca lo que se conoce como ergotismo (que en la Edad Media se describía como «fuego de San Antonio»), una afección con la que quienes consumían grano infectado por el hongo experimentaban una vasoconstricción periférica que les causaba necrosis y gangrena. En tiempos más recientes, se han empleado en el ámbito clínico varios alcaloides ergóticos. El derivado ergótico semisintético denominado dietilamida de ácido lisérgico produce alucinaciones y disfunción sensorial en humanos a dosis tan pequeñas como 50 μg.

Los agonistas selectivos de subtipos del receptor 5-HT han ido cobrando cada vez más interés como agentes terapéuticos en esta última década. Estos fármacos se utilizan sobre todo para tratar la ansiedad y las cefaleas. La **buspirona** es un ansiolítico que no pertenece al grupo de las benzodiazepinas y que no se une a los receptores de GABA, sino que más bien actúa como agonista parcial selectivo de los 5-HT_{1A}. No es sedante y tiene propiedades ansiolíticas moderadas. Si bien no tiene tanta eficacia clínica como una benzodiazepina, la buspirona no deja por ello de tener cierto interés, ya que no induce ni adicción ni dependencia y no tiene efectos sedantes.

Se cree que las **migrañas** se originan por la vasodilatación cerebral con la consiguiente activación de varias fibras pequeñas del dolor. Se ha observado que hay una clase de agonistas de la serotonina selectivos (agonistas de los 5-HT_1) que son especialmente eficaces en el tratamiento de las migrañas, supuestamente por sus potentes efectos de vasoconstricción. El **sumatriptán** es el agonista de los 5-HT_{1D} prototípico de este grupo, a los que en conjunto se denomina **triptanos** y entre los que se cuentan también el **rizatriptán,** el **almotriptán,** el **frovatriptán,** el **eletriptán** y el **zolmitriptán.** Los triptanos, así como también la **ergotamina** (un derivado del cornezuelo menos selectivo), actúan sobre los receptores 5-HT_1 de los vasos sanguíneos y alteran con ello el flujo sanguíneo intracraneal. Estos fármacos son más útiles para las migrañas agudas cuando se toman al inicio de un episodio en vez de como profilaxis. Deben tomarse al principio de una migraña (lo ideal es que sea en el momento del aura) para que bloqueen de forma eficaz la activación de los receptores del dolor. Se cree que los triptanos activan tanto los receptores 5-HT_{1D} como los 5-HT_{1B}. En el SNC, están presentes ambos subtipos de receptores en los extremos presinápticos de varias neuronas de la vasculatura.

Son relativamente pocos los agonistas de los 5-HT_2 que se emplean en el ámbito clínico. La **trazodona** es un profármaco que se convierte en metaclorofenilpiperazina (mCPP), un agonista selectivo de los 5-$HT_{2A/2C}$ que se emplea en el tratamiento de la depresión y el insomnio. La trazodona se usa sobre todo como somnífero, ya que a dosis más altas necesarias para que este fármaco tenga efectos antidepresivos suelen sedar en exceso. El derivado ergótico metisergida es un agonista parcial de los 5-HT_2 que también tiene efectos adrenérgicos y muscarínicos; este agente ya no está disponible en Estados Unidos.

En el tubo digestivo abundan los receptores de serotonina así como también la propia serotonina. Ésta es un regulador crítico de la motilidad gastrointestinal, mediada en gran parte por los receptores 5-HT_4. La **cisaprida,** un agonista de los 5-HT_4 que también potencia la liberación de acetilcolina del plexo mien-

térico, induce la motilidad gástrica. No obstante, la cisaprida se retiró en Estados Unidos por problemas de seguridad; puede causar prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas como consecuencia del bloqueo de los canales hERG de potasio.

Antagonistas de los receptores de serotonina

Los antagonistas de los receptores de serotonina son tratamientos cada vez más importantes. Al igual que muchos ligandos de receptores, estos fármacos muestran diversos grados de selectividad para subtipos de receptores y a menudo presentan reactividad cruzada con los receptores adrenérgicos, de histamina y muscarínicos. Esta propiedad es ventajosa en algunos casos (p. ej., los antipsicóticos atípicos), pero también puede mermar su utilidad clínica por causar efectos adversos intolerables.

La **ketanserina** es un antagonista de los 5-$HT_{2A/2C}$ con actividad sustancial como antagonista de los adrenérgicos α_1. Reduce la presión sanguínea en un grado similar a los antagonistas adrenérgicos β, y se ha usado por vía tópica para reducir la presión intraocular en casos de glaucoma. Este fármaco está disponible en Europa.

El **ondansetrón** es un antagonista de los 5-HT_3. Este fármaco resulta interesante porque, de todos los receptores de monoaminas que se conocen en la actualidad, sólo el 5-HT_3 es un receptor ionotrópico que pertenece a la superfamilia de receptores pentaméricos de acetilcolina nicotínicos. Los receptores 5-HT_3 se expresan en el sistema nervioso entérico, las terminaciones del nervio vago y el SNC, especialmente la zona emetógena de quimiorreceptores. El ondansetrón es un antiemético potente y se usa mucho como tratamiento complementario de la quimioterapia y para tratar las náuseas resistentes. Tal como se infiere de su mecanismo de acción, tiene poco efecto en las náuseas provocadas por el vértigo.

Del **síndrome del colon irritable (SCI)** se cree que es un trastorno de la motilidad digestiva, especialmente en el colon. Los pacientes padecen episodios de diarrea, estreñimiento o ambos, y tienen intensos calambres digestivos. Los antagonistas de los 5-HT_4 **tegaserod** y **prucaloprida** favorecen la motilidad gastrointestinal y son eficaces para tratar el estreñimiento asociado al SCI. El **alosetrón** es un antagonista de los 5-HT_3 que disminuye el tono serotoninérgico de las células intestinales, con lo que reduce la motilidad. Es especialmente útil para la diarrea asociada al SCI, si bien va acompañado de una advertencia especial, ya que puede causar una colitis isquémica grave.

Estabilizadores del estado de ánimo

En 1949, un investigador australiano observó que el litio tenía un efecto calmante en los animales, y planteó la hipótesis de que podría tener un efecto similar en pacientes maníacos. Estudios posteriores corroboraron esta hipótesis. Este descubrimiento promovió que se investigaran intensamente los efectos bioquímicos del litio y los mecanismos mediante los cuales este fármaco ejerce sus efectos antimaníacos. Si bien las investigaciones sobre el litio han aportado algo de información al respecto, los mecanismos por los que se producen sus efectos psiquiátricos siguen sin conocerse por completo. *Más o menos en aquella misma época se observó que los antidepresivos podían desencadenar episodios maníacos en algunos pacientes con TDM. El mecanismo por el que algunos antidepresivos pueden causar el cambio de TDM a trastorno bipolar no se conoce con exactitud.*

En la década de 1970, algunos investigadores consideraron la posibilidad de que la manía pudiera estar relacionada con la epilepsia, ya que ambos trastornos presentan patrones episódicos en los que se produce hiperactividad neuronal. En investigaciones posteriores no se confirmó esta relación, pero sí se observó que los antiepilépticos como la **carbamazepina** y el **ácido valproico** tenían cierta eficacia en el tratamiento del TAB. La carbamazepina, el ácido valproico y la **lamotrigina** (v. cap. 15) se utilizan para tratar la manía y la depresión bipolar y para prevenir episodios posteriores de estos trastornos del estado de ánimo. Tradicionalmente se ha empleado el término **estabilizador del estado de ánimo** para referirse tanto al litio como al ácido valproico. En el ámbito clínico, el litio y la lamotrigina son los más útiles para la depresión bipolar, mientras que el ácido valproico es el más útil para la irritabilidad y la impulsividad.

Los síntomas psicóticos que aparecen durante la manía son semejantes a los de la esquizofrenia (alucinaciones auditivas, órdenes imaginadas, paranoia de persecución e hiperreligiosidad), y también se han obtenido buenos resultados al tratar la manía con antipsicóticos. La olanzapina, la risperidona y el aripiprazol (de los que se habla en el cap. 13) tienen indicaciones específicas para el trastorno afectivo bipolar, si bien generalmente no se denominan estabilizadores del estado de ánimo. No obstante, muchos de estos fármacos (sobre todo la olanzapina) producen alteraciones metabólicas notables (como diabetes), lo que ha atemperado el entusiasmo por su uso.

Litio

El **litio,** que suele administrarse en forma de carbonato de litio, es un catión monovalente que tiene propiedades electroquímicas parecidas a las del sodio y el potasio. A concentraciones terapéuticas, el litio entra en las células por medio de los canales de sodio. Como el litio puede remedar otros cationes monovalentes, tiene la capacidad de alterar varias proteínas y transportadores que necesitan cofactores catiónicos específicos.

El litio provoca varios efectos intracelulares. Su efecto en la regeneración del inositol para la señalización mediante segundo mensajero está especialmente bien estudiada, si bien este efecto no es necesariamente una parte esencial de sus acciones terapéuticas. En la vía de los lípidos del inositol, los receptores acoplados a proteínas G (como son los receptores 5-HT_2) activan la fosfolipasa C, que escinde el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) en las moléculas de señalización diacilglicerol e inositol 1, 4, 5-trisfosfato (IP_3). La señalización del IP_3 finaliza con la conversión a inositol 4, 5-bisfosfato (IP_2), ya sea directamente o mediante un producto intermedio de IP_4. El litio inhibe tanto la inositol fosfatasa que desfosforila el IP_2 a inositol fosfato (IP_1) como la inositol fosfatasa que desfosforila el IP_1 a inositol libre. Como el inositol libre es fundamental para la regeneración del PIP_2, el litio bloquea de forma eficaz la cascada de señalización del fosfatidilinositol en el cerebro. Aunque el inositol circula libremente en la sangre, no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Los dos mecanismos de síntesis de inositol en las neuronas del SNC (regeneración a partir de IP_3 y síntesis *de novo* a partir de la glucosa-6-fosfato) se inhiben con el litio. Al bloquear la regeneración del PIP_2, el litio reduce la neurotransmisión adrenérgica, muscarínica y serotoninérgica central.

Antes se creía que la interrupción de la cascada de señalización del fosfatidilinositol era el principal mecanismo de acción de la estabilización del estado de ánimo que causaba el litio. No obstante, en estudios recientes se ha observado que el litio tiene otros efectos que también pueden ser relevantes, entre ellos: aumento de la neurotransmisión con 5-HT mediante un aumento de la síntesis y liberación de 5-HT; reducción de la neurotransmisión con NA y DA mediante la inhibición de la síntesis, el almacenamiento, la liberación y la recaptación del neurotransmisor; inhibición de la adenilato ciclasa mediante el desacoplamiento de las proteínas G de los receptores del neurotransmisor, y alteración de los gradientes electroquímicos por las membranas celulares

mediante la sustitución del Na^+ y/o el bloqueo de los canales de potasio. También se están investigando posibles efectos neurotróficos del litio. Varios estudios recientes indican que el litio bloquea la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3β, y a esto pueden deberse también sus efectos antimaníacos.

El litio tiene un margen terapéutico estrecho y un conjunto amplio de efectos adversos, lo cual hace que los pacientes como la señora R. se preocupen por los efectos adversos que podrían sufrir. La **intoxicación aguda por litio,** un síndrome clínico caracterizado por náuseas, vómitos, diarrea, insuficiencia renal, disfunción neuromuscular, ataxia, temblores, confusión, delirios y convulsiones, es una emergencia médica y puede necesitar diálisis para su tratamiento. La hiponatremia o la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar un aumento en la reabsorción de litio en el túbulo proximal y una elevación de la concentración de litio en plasma hasta valores tóxicos.

La inhibición de la entrada de K^+ en los miocitos provoca anomalías en la repolarización de la membrana, que son lo que genera las ondas T anómalas que se observan en los ECG. Además, el potencial eléctrico transmembrana varía, ya que la inhibición de la entrada de K^+ en las células causa un exceso de potasio extracelular y una disminución del potasio intracelular. Esta variación en el potencial transmembrana expone a los pacientes a un riesgo mayor de parada cardíaca súbita por cambios pequeños en el equilibrio de potasio.

La vasopresina y la tirotropina activan la adenilato ciclasa, que se inhibe con el litio. Mediante este mecanismo, el tratamiento con litio puede provocar también una **diabetes insípida nefrógena,** hipotiroidismo y/o bocio.

Ante la gran variedad de efectos adversos que pueden acompañar al tratamiento con litio y la euforia de los episodios maníacos o hipomaníacos, muchos pacientes dudan a la hora de empezar el tratamiento. Vigilando rigurosamente las concentraciones en suero y ajustando bien las dosis de litio pueden prevenirse algunos de los efectos adversos comentados antes (si es que no todos), aunque para esto es necesario tomar muestras de sangre periférica con regularidad. A pesar de sus inconvenientes, el litio es el agente terapéutico más eficaz para el trastorno bipolar. El litio y unos pocos fármacos estabilizadores del humor (v. la tabla resumen de fármacos) ayudan a evitar los episodios depresivos, así como también la manía, y el litio es el único fármaco del que se ha demostrado en ensayos clínicos que disminuye el riesgo de suicidio en pacientes con trastorno bipolar.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo hemos explicado la neurotransmisión central mediante monoaminas, en especial las vías de serotonina, pero también las de NA y, en menor medida, las de DA. La serotonina es un mediador fundamental del estado de ánimo y la ansiedad, y es también uno de los factores de la fisiopatología de las cefaleas y el SCI. En lo que más nos hemos centrado es en los antidepresivos. La teoría de las monoaminas de la depresión compone un marco intelectual de conceptualización de la fisiopatología y el tratamiento del TDM, si bien esta teoría es claramente una simplificación extrema. El tratamiento con fármacos que aumentan las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA resulta eficaz en muchos casos de TDM, por lo que constituye la base del tratamiento de este trastorno. Puede haber un retardo entre el comienzo del tratamiento y las primeras manifestaciones de mejora clínica debido a cambios lentos en la sensibilidad de los autorreceptores presinápticos y/o cambios en los circuitos neuronales postsinápticos (como puede ser un incremento de la neurogenia).

Los ATC, los ISRS, los IMAO y otros antidepresivos tienen una eficacia clínica similar cuando se prueban con grupos de pacientes, si bien un paciente puede responder a un fármaco y no a otro. Los ATC inhiben de forma no selectiva los transportadores de recaptación de 5-HT y NA (además de otros receptores); los ISRS bloquean de forma selectiva los transportadores de recaptación de 5-HT; los IRSN bloquean de forma selectiva los transportadores de recaptación de 5-HT y NA, y los IMAO inhiben la degradación tanto del 5-HT como de la NA. La elección de los medicamentos antidepresivos para un paciente depende del doble objetivo de hallar un fármaco eficaz para ese paciente y reducir al mínimo los efectos adversos. El tipo de síntomas depresivos puede indicar la conveniencia de recurrir a una modalidad de tratamiento en vez de otra. Los ISRS se han convertido en los antidepresivos más recetados gracias a que su índice terapéutico resulta favorable, y son los más utilizados como fármacos de primera línea para tratar el TDM, la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de estrés postraumático.

Del TAB se sabe mucho menos que del TDM en lo que respecta tanto a su fisiopatología como a los mecanismos que sustentan la eficacia de los tratamientos. Entre los fármacos empleados para tratar el TAB se cuentan el litio, los antiepilépticos y los antipsicóticos. El litio y el ácido valproico se denominan estabilizadores del estado de ánimo porque suavizan los extremos tanto de la manía como de la depresión; no obstante, aún no se conocen bien sus mecanismos de acción.

Los avances recientes en el desarrollo de fármacos para el tratamiento del TDM se han centrado en conocer mejor los mecanismos de acción de los fármacos actuales y la fisiología de sus dianas moleculares. Los antidepresivos autorizados por el momento se administran en forma de mezclas racémicas, y aislando los estereoisómeros activos, como el S-citalopram, se podrían conseguir fármacos que se toleren mejor. Con los estudios farmacogenómicos se han descubierto variantes genéticas que afectan a la probabilidad de la respuesta al tratamiento con ISRS. Por tanto, gracias a la farmacogenómica es posible que puedan asignarse mejor los fármacos a los pacientes, ya que podrían identificarse pacientes que tengan especiales probabilidades o pocas probabilidades de responder a un fármaco determinado o de tolerarlo. También resultan prometedoras otras dianas de fármacos aparte del sistema de monoaminas, incluidas la sustancia P y la corticoliberina.

Agradecimientos

Agradecemos a Mireya Nadal-Vicens, Jay H. Chyung y Timothy J. Turner sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Berger M, Gray J, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009;60:355–366. *(Amplio repaso del papel de la serotonina en la modulación de los procesos biológicos.)*

Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894–902. *(Lo que se sabe actualmente de los trastornos del estado de ánimo y las dianas de los nuevos antidepresivos.)*

Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:789–813. *(Análisis de los mecanismos de acción probables del litio.)*

Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:511–527. *(Amplia y profunda revisión de los mecanismos moleculares y las dianas celulares de los antidepresivos.)*

Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798–805. *(Artículo de investigación sobre el TAB.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica central

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DEL ALMACENAMIENTO DE SEROTONINA *Mecanismo: interferencia de la capacidad de las vesículas sinápticas de almacenar monoaminas; desplazamiento de la 5-HT, la DA y la NA de sus vesículas de almacenamiento en los terminales nerviosos presinápticos*				
Anfetamina **Metilfenidato**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 10			
Modafinilo	Depresión atípica Narcolepsia Apnea obstructiva del sueño	*Arritmia cardíaca, hipertensión* Mareos, insomnio, agitación, rinitis	Hipersensibilidad al modafinilo	Útil como agente de segunda línea para la depresión atípica y para la depresión en ancianos Puede inducir psicosis en pacientes vulnerables, especialmente aquellos con trastorno bipolar
Dextroanfetamina	TDAH Narcolepsia	*Muerte súbita, taquiarritmia, hipertermia, trastorno de hipersensibilidad, estimulación del SNC, trastorno psicótico* Pérdida de apetito, xerostomía, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, agitación	Enfermedad cardiovascular, uso concomitante o reciente de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), dependencia de fármacos, glaucoma, hipersensibilidad, hipertensión, hipertiroidismo	La dextroanfetamina puede ser muy adictiva
Lisdexanfetamina	TDAH	*Muerte súbita, infarto de miocardio, arritmia, hipertrofia ventricular, ictus, síndrome de Gilles de la Tourette, convulsiones, síndrome de Stevens-Johnson* Erupción, pérdida de peso, molestias digestivas, mareos, insomnio, irritabilidad	Los mismos que los de la dextroanfetamina	La lisdexanfetamina es un profármaco de la dextroanfetamina y es menos adictiva
INHIBIDORES DE LA DEGRADACIÓN DE SEROTONINA *Mecanismo: bloqueo de la desaminación de las monoaminas mediante la inhibición del grupo funcional de flavina de las MAO; aumento de la 5-HT y la NA disponibles en el citoplasma de las neuronas presinápticas, que aumenta la captación y el almacenamiento de la 5-HT y la NA en vesículas sinápticas y provoca cierta fuga constitutiva de monoaminas en la hendidura sináptica*				
Iproniazida **Fenelzina** **Isocarboxazida**	Depresión	*Toxicidad sistémica por tiramina por consumir alimentos con tiramina (la liberación incontrolada de catecolaminas puede inducir una crisis hipertensiva caracterizada por cefaleas, taquicardia, náuseas, arritmia cardíaca e ictus), fiebre asociada a un mayor tono muscular, leucocitopenia, insuficiencia hepática, lupus inducido por fármacos, empeoramiento de la depresión* Mareos, somnolencia, hipotensión ortostática, ganancia de peso, aumento de la aminotransferasa hepática, trastorno de los orgasmos	Uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos Uso concomitante de bupropión, buspirona, guanetidina, otros IMAO, serotoninérgicos Uso concomitante de metildopa, L-DOPA, L-triptófano, L-tirosina, fenilalanina Uso concomitante de depresores del SNC, narcóticos, dextrometorfano Ingesta concomitante excesiva de café o chocolate Ingesta concomitante de alimentos con alto contenido en tiramina (queso, cerveza, vino, arenques en vinagre, yogur, hígado, extracto de levadura) Hepatopatía Feocromocitoma Insuficiencia cardíaca Anestesia general, anestesia local con vasoconstrictores	Por los amplios efectos de los IMAO sobre las enzimas del P450, los IMAO pueden causar extensas interacciones fármaco-fármaco; deben tomarse las máximas precauciones al recetar cualquier fármaco a pacientes que estén tomando un IMAO La iproniazida, la fenelzina y la isocarboxazida son IMAO irreversibles y no selectivos El efecto más tóxico del uso de IMAO es la toxicidad sistémica por tiramina; los IMAO no selectivos antiguos ya no se usan como tratamiento de primera línea para la depresión porque pueden inducir toxicidad sistémica por tiramina Los IMAO pueden desencadenar episodios maníacos o hipomaníacos en algunos pacientes bipolares

Golan3e_CH14_cast.indd 220 18/03/12 19:56

Golan3e_CH14_cast.indd 221

Moclobemida **Befloxatona** **Brofaromina**	Depresión	*Los mismos que la iproniazida, salvo una toxicidad por tiramina menor*	Los mismos que la iproniazida	La moclobemida, la befloxatona y la brofaromina son inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa A (IRMA) Estos IMAO nuevos son desplazados por concentraciones elevadas de tiramina, lo cual aumenta notablemente el metabolismo de la tiramina y disminuye la toxicidad de la tiramina
Selegilina	Depresión	*Los mismos que la iproniazida, salvo una toxicidad por tiramina menor*	Los mismos que la iproniazida, salvo que los pacientes tienen más libertad con su dieta	La selegilina es un inhibidor de la MAO-B que también inhibe la MAO-A a dosis mayores La selegilina transdérmica reduce el riesgo de crisis hipertensivas inducidas por tiramina, permitiendo a los pacientes una dieta menos restrictiva
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC) *Mecanismo: inhibición de la recaptación de 5-HT y NA de la hendidura sináptica mediante el bloqueo respectivo de los transportadores de recaptación de 5-HT y NA, lo cual potencia las respuestas postsinápticas*				
Amitriptilina **Clomipramina** **Desipramina** **Doxepina** **Imipramina** **Nortriptilina** **Protriptilina** **Trimipramina**	Depresión Síndromes dolorosos como migrañas, síndrome de fatiga crónica y otros trastornos dolorosos somáticos Enuresis nocturna (imipramina) Trastorno obsesivo-compulsivo (clomipramina)	*Bloqueo cardíaco, arritmia, hipotensión ortostática, infarto de miocardio, agranulocitosis, ictericia, convulsiones, agravamiento de la depresión con ideas de suicidio* Meteorismo, estreñimiento, xerostomía, mareos, somnolencia, visión borrosa, retención de orina	Uso concomitante de inhibidores de las monoaminooxidasas Defectos en el sistema de conducción cardíaca Uso en pacientes durante la recuperación aguda tras un infarto de miocardio	Parece ser que los ATC afectan a los canales de sodio cardíacos de forma similar a la quinidina, lo cual puede provocar retardos letales en la conducción; deberá efectuarse un ECG para descartar trastornos del sistema de conducción antes de empezar a administrar los ATC El uso concomitante de otros fármacos que afecten al sistema de conducción cardíaca exige vigilancia rigurosa En pacientes que estén recibiendo ATC, la respuesta vasopresora a la adrenalina i.v. puede verse potenciada de forma muy marcada La hipotensión ortostática es un efecto adverso notable en ancianos Los ATC pueden desencadenar manía en pacientes con trastorno bipolar
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) *Mecanismo: inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y aumento consiguiente de la presencia de serotonina en la sinapsis; también puede aumentar la activación de los receptores de 5-HT y las respuestas postsinápticas. A dosis altas, también se une al transportador de NA*				
Citalopram **Fluoxetina** **Fluvoxamina** **Paroxetina** **Sertralina**	Depresión Ansiedad Trastorno obsesivo-compulsivo Trastorno de estrés postraumático Síndromes dolorosos	*Síndrome serotoninérgico por administración concomitante de IMAO (caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, mioclonía y fluctuaciones rápidas del estado mental y los signos vitales); puede desencadenar manía en un paciente bipolar* Disfunción sexual, problemas gastrointestinales (la sertralina suele ir asociada a diarrea, mientras que la paroxetina suele causar estreñimiento), vasoespasmos, sudores, somnolencia, ansiedad	Uso concomitante de IMAO, pimozida o tioridazina	Fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión, la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo Los ISRS son mucho más selectivos con los transportadores de 5-HT que los ATC, y por tanto tienen menos efectos adversos Los ISRS tienen un índice terapéutico mayor que los ATC

Continúa

18/03/12 19:56

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica central *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN) *Mecanismo: bloqueo del transportador de recaptación de 5-HT y del transportador de recaptación de NA de una forma dependiente de la concentración*				
Venlafaxina **Duloxetina**	Depresión Ansiedad Trastorno de pánico con o sin agorafobia Síndromes dolorosos (duloxetina)	*El síndrome neuroléptico maligno y la hepatitis pueden agravar la manía o la depresión en pacientes vulnerables* Hipertensión, sudores, pérdida de peso, problemas gastrointestinales, visión borrosa, nerviosismo, disfunción sexual	Uso concomitante de IMAO	La venlafaxina a dosis bajas actúa como ISRS al aumentar la concentración de serotonina, pero a dosis altas, también aumenta la concentración de NA La duloxetina inhibe la recaptación de NA y 5-HT y está autorizada para tratar el dolor neuropático y otros síndromes dolorosos además de para tratar la depresión
Desvenlafaxina	Trastorno depresivo mayor	*Hipertensión, isquemia miocárdica, taquicardia, hiponatremia, hemorragia gastrointestinal, hemorragia anómala, convulsiones, síndrome serotoninérgico, ideas de suicidio, enfermedad pulmonar intersticial, eosinofilia pulmonar* Diaforesis, aumento del colesterol y los triglicéridos en suero, mareos, cefalea, insomnio, somnolencia, visión borrosa, disfunción eréctil, fatiga, molestias digestivas	Uso concomitante o reciente de IMAO, hipersensibilidad a la desvenlafaxina	La desvenlafaxina es un metabolito activo de la venlafaxina
Milnaciprán	Fibromialgia	*Hemorragia anómala, síndrome serotoninérgico, agravamiento de la depresión* Aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, palpitaciones, diaforesis, molestias digestivas, xerostomía, cefalea	Uso concomitante o reciente de IMAO, glaucoma de ángulo cerrado	El milnaciprán inhibe la recaptación de NA y 5-HT
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (ISRN) *Mecanismo: bloqueo selectivo del transportador de NA, lo cual aumenta la cantidad de noradrenalina en la sinapsis*				
Atomoxetina	TDAH	*Infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT, muerte cardíaca súbita, lesión hepática, ictus, discinesia, convulsiones, trastorno psicótico, ideas de suicidio* Pérdida de peso, molestias gastrointestinales, xerostomía, cefaleas, insomnio, somnolencia, retención urinaria, dismenorrea	Hipersensibilidad a la atomoxetina, uso concomitante de IMAO, glaucoma de ángulo cerrado	La atomoxetina es menos adictiva que las anfetaminas y tiene una semivida más larga, de modo que puede administrarse una sola dosis al día
OTROS ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS *Mecanismo: el bupropión es una aminocetona antidepresiva que inhibe débilmente la captación neuronal de 5-HT, DA y NA. La mirtazapina bloquea los autorreceptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y adrenérgicos α_2, y presumiblemente reduce la neurotransmisión en las sinapsis 5-HT_2 a la vez que aumenta la neurotransmisión por NA. La nefazodona y la trazodona bloquean los receptores 5-HT_2 postsinápticos*				
Bupropión	Depresión Deshabituación del tabaquismo	*Taquiarritmia, hipertensión, en especial en combinación con parches de nicotina, convulsiones, puede agravar la manía en pacientes susceptibles (efecto inferior al de otros antidepresivos)* Prurito, sudores, erupción, dispepsia, estreñimiento, mareos, temblores, visión borrosa, agitación	Convulsiones Anomalías electrolíticas Bulimia o anorexia IMAO concomitante Uso concomitante de otros productos con bupropión Pacientes con interrupción brusca del alcohol o sedantes (incluidas las benzodiazepinas)	Tiene los menores efectos sexuales entre los antidepresivos Induce menos manía que los demás antidepresivos

Golan3e_CH14_cast.indd 222 18/03/12 19:56

Mirtazapina	Depresión	*Agranulocitosis, convulsiones, puede agravar la depresión o la manía en pacientes vulnerables* Somnolencia, aumento del apetito, hiperlipidemia, estreñimiento, mareos	IMAO concomitante	Como la mirtazapina es un somnífero potente además de un estimulante del apetito, es útil en ancianos, que es frecuente que sufran insomnio y pérdida de peso
Nefazodona **Trazodona**	Depresión Insomnio (trazodona)	*Priapismo (trazodona), hipotensión ortostática (nefazodona), insuficiencia hepática (nefazodona), convulsiones, puede agravar la depresión o la manía* Sudoración, cambios de peso, dispepsia, mareos, somnolencia, visión borrosa	Coadministración de IMAO, pimozida, triazolam o carbamazepina (contraindicado con nefazodona) Hipersensibilidad a la nefazodona o la trazodona	La trazodona es un profármaco que se convierte en metaclorofenilpiperazina (mCPP), un agonista selectivo de los 5-$HT_{2A/2C}$ que se emplea en el tratamiento de la depresión y el insomnio La trazodona se emplea principalmente como somnífero debido a que las dosis más altas necesarias para que tengan efectos antidepresivos suelen ser excesivamente sedantes
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA *Mecanismo: la buspirona es un agonista selectivo de los 5-HT_{1A}. El efecto terapéutico vasoconstrictor de los triptanos está mediado por los receptores 5-HT_1 (tanto 5-HT_{1D} como 5-HT_{1B}) que se expresan en la vasculatura cerebral*				
Buspirona	Ansiedad	*Isquemia miocárdica o infarto, ictus* Mareos, confusión, cefalea, excitación, visión borrosa, comportamiento y sentimientos hostiles, nerviosismo	Hipersensibilidad a la buspirona	La buspirona no es sedante, y tiene unas propiedades ansiolíticas moderadas; aunque no es tan eficaz como las benzodiazepinas, resulta atractiva por sus propiedades no adictivas
Sumatriptán **Rizatriptán** **Almotriptán** **Frovatriptán** **Eletriptán** **Zolmitriptán**	Migrañas	*Espasmos de las arterias coronarias, crisis de hipertensión, isquemia o infarto de miocardio, ictus, convulsiones* Dolor en el tórax, enrojecimiento, náuseas, mareos	Fármaco derivado del cornezuelo o agonista de los 5-HT_1 en 24 h Tratamiento concomitante con IMAO Síndromes vasculares periféricos, cerebrovasculares o cardíacos isquémicos Hipertensión incontrolada	Los triptanos son más útiles para las migrañas agudas si se toman cuando se empieza a manifestar un episodio que como profilácticos
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA *Mecanismo: los antagonistas de los receptores de serotonina presentan distintos grados de selectividad por los subtipos de receptor y con frecuencia también reactividad cruzada con receptores adrenérgicos, de histamina y muscarínicos*				
Ketanserina	Glaucoma Hipertensión	*Hipotensión ortostática, taquicardia ventricular* Enrojecimiento, erupción, retención de líquidos, dispepsia, mareos, sedación	Hipersensibilidad a la ketanserina	Antagonista de los 5-$HT_{2A/2C}$ Se usa sobre todo por vía tópica para reducir la presión intraocular en el glaucoma
Ondansetrón	Náuseas	*Arritmia cardíaca, broncoespasmos* Aumento de las enzimas hepáticas, estreñimiento, diarrea, fatiga, cefalea	Hipersensibilidad al ondansetrón	Antagonista de los 5-HT_3 Potente antiemético que a menudo se usa como tratamiento complementario para la quimioterapia o en casos de náuseas resistentes

Continúa

Golan3e_CH14_cast.indd 223 18/03/12 19:56

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica central *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA *(cont.)*				
Tegaserod **Prucaloprida**	Síndrome del colon irritable con predominio de estreñimiento	*Hipotensión, síncope* Diarrea, mareos, cefaleas	Antecedentes de obstrucción del intestino grueso, adherencias abdominales o enfermedad sintomática de la vesícula biliar Insuficiencia hepática entre moderada y grave Insuficiencia renal grave Indicios de disfunción del esfínter de Oddi	Antagonistas de los 5-HT_4 Favorece la motilidad gastrointestinal en el tratamiento del estreñimiento asociado al SCI
Alosetrón	Síndrome del colon irritable con predominio de diarrea	*Estreñimiento grave, colitis isquémica aguda* Dolor abdominal, náuseas, cefalea	Estreñimiento previo Uso concomitante de fluvoxamina Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis Insuficiencia hepática grave Antecedentes de estado de hipercoagulabilidad Antecedentes de déficit de circulación intestinal, estenosis intestinal, colitis isquémica, megacolon tóxico	Antagonista de los 5-HT_3 Reduce el tono serotoninérgico en las células intestinales, lo cual reduce la motilidad intestinal Útil para la diarrea asociada al SCI
ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO				
Carbamazepina **Ácido valproico** **Lamotrigina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 15			
LITIO *Mecanismo: el litio puede sustituir a otros cationes monovalentes y alterar las proteínas y los transportadores que necesitan cofactores catiónicos. El litio entra en las células por medio de los canales de sodio. Inhibe tanto la inositol fosfatasa que desfosforila el IP_2 a inositol fosfato (IP_1) como la inositol fosfatasa que desfosforila el IP_1 a inositol libre, con lo que bloquea la cascada de señalización del fosfatidilinositol en el cerebro. Al bloquear la regeneración del PIP_2, el litio inhibe la neurotransmisión adrenérgica central, serotoninérgica y muscarínica. Otros mecanismos de acción serían: el aumento de la neurotransmisión por 5-HT, la reducción de la neurotransmisión por NA y DA, la inhibición de la adenilato ciclasa mediante el desacoplamiento de las proteínas G de los receptores del neurotransmisor y la alteración de los gradientes electroquímicos de las membranas celulares mediante la sustitución de Na^+ y/o el bloqueo de los canales de potasio*				
Litio	Trastorno afectivo bipolar	*Intoxicación aguda por litio (con náuseas, vómitos, diarrea, insuficiencia renal, disfunción neuromuscular, ataxia, temblores, confusión, delirios y convulsiones), bradiarritmia grave, hipotensión, disfunción del nódulo sinusal, hiperpotasemia, seudotumor cerebral, aumento de la presión intracraneal y papiledema, convulsiones, poliuria* Diabetes insípida nefrógena, hipotiroidismo, bocio, anomalías en los ECG y los EEG, diarrea, náuseas, debilidad muscular, escotoma del campo visual transitorio, insuficiencia renal, acné	Debilitamiento grave, deshidratación o pérdida de sodio Enfermedad cardiovascular importante Insuficiencia renal pronunciada Lactancia	El litio tiene un margen terapéutico estrecho y un conjunto amplio de efectos adversos La intoxicación aguda por litio constituye una emergencia médica y puede que tenga que tratarse con diálisis Los antiinflamatorios no esteroideos o la hiponatremia pueden causar un aumento de la reabsorción de litio en los túbulos proximales y una elevación de las concentraciones de litio en plasma La inhibición de la entrada de potasio por parte de litio en los miocitos provoca anomalías en la repolarización de los mismos, un aumento del potasio extracelular y una disminución del potasio intracelular Se ha demostrado que el litio reduce el riesgo de suicidio en pacientes con trastorno bipolar

Golan3e_CH14_cast.indd 224 18/03/12 19:56

15

Farmacología de la neurotransmisión eléctrica anómala en el sistema nervioso central

Susannah B. Cornes, Edmund A. Griffin, Jr., y Daniel H. Lowenstein

INTRODUCCIÓN Y CASO 225-226
FISIOLOGÍA 226
FISIOPATOLOGÍA 227
Fisiopatología de las crisis focales 227
Fisiopatología de las crisis generalizadas secundarias . . . 228
Fisiopatología de las crisis generalizadas primarias 230
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 231
Fármacos que potencian la inhibición mediada por los canales de sodio 231
Fenitoína 231
Carbamazepina 231
Lamotrigina 232
Lacosamida 232
Fármacos que inhiben los canales de calcio 233
Etosuximida 233
Ácido valproico 234
Gabapentina 234
Pregabalina 234
Fármacos que potencian la inhibición mediada por el GABA 234
Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam) 234
Barbitúricos (fenobarbital) 234
Vigabatrina 235
Fármacos que inhiben los receptores de glutamato 235
Felbamato 235
Rufinamida 235
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 235
Lecturas recomendadas 235

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano tiene más de 10 000 millones de neuronas y una cantidad de sinapsis que se estima en 10^{14}, con lo que puede presumir de una complejidad eléctrica incomparable. Al contrario que el tejido miocárdico, en el que las señales eléctricas se difunden de forma sincrónica por un sincitio de células, para que el cerebro funcione de forma correcta se requiere un aislamiento específico de las señales eléctricas, que exige una regulación notablemente mayor. El control de este complejo funcionamiento empieza en los canales iónicos y luego se mantiene mediante los efectos de estos canales en la actividad de las redes neuronales con un alto grado de organización. Si los canales iónicos y las redes neuronales funcionan de un modo anómalo, puede darse una distribución rápida, sincrónica e incontrolada de la actividad eléctrica, lo que constituye la base de una **crisis** (p. ej., epiléptica o convulsiva).

Las crisis o las convulsiones pueden manifestarse con distintos síntomas y tener varias causas. Una crisis o una convulsión aisladas deben diferenciarse de la **epilepsia,** una enfermedad por la que una persona tiene tendencia a padecer crisis recurrentes (es decir: un paciente que ha experimentado una sola crisis no tiene forzosamente epilepsia). Los síntomas de las crisis varían según la localización de la actividad neuronal causante de la crisis; éstos pueden ser, entre otros, síntomas motores muy acusados y pérdida de consciencia (como se observa en las crisis tonicoclónicas), alteraciones paroxísticas en las funciones no motoras (p. ej., la sensibilidad somática, el olfato, la vista, etc.) o alteraciones en las funciones de orden superior (p. ej., las emociones, la memoria, el lenguaje, la capacidad de comprensión, etc.).

En este capítulo examinaremos los mecanismos moleculares mediante los cuales el cerebro mantiene un control preciso de la difusión de la actividad eléctrica y el modo en que las diversas anomalías pueden minar estos mecanismos fisiológicos y dar lugar a crisis. Comentaremos después las distintas clases de antiepilépticos, y haremos hincapié en los mecanismos moleculares para restablecer la función inhibidora en el cerebro y suprimir la actividad causante de la crisis.

Golan3e_CH15_cast.indd 225 18/03/12 19:56

CASO

Jon llega al servicio de urgencias con su hermano Rob a las 21.12. Como su hermano está todavía demasiado letárgico para hablar, Jon le explica al médico que atiende a su hermano la mayor parte de la historia: estaban los dos viendo la televisión cuando Jon advirtió que su hermano, de 40 años, parecía estar inmerso en sus fantasías, y como nunca dejaba pasar la oportunidad de reírse de él, empezó a reprenderle que estuviera «colocado». Sin embargo, en vez de la risa estruendosa que tan acostumbrado estaba a oír de su hermano, Jon tan sólo observó que tenía una mirada confusa y casi temerosa.

Jon recuerda que la mano derecha de su hermano empezó de repente a doblarse hasta adoptar una posición extraña y que luego empezó a sufrir sacudidas. Las sacudidas fueron a más, y gradualmente pasaron de la mano al brazo y por último a todo el lateral derecho del cuerpo. Jon vio cómo se agarrotaba el cuerpo de Rob, casi como si estuviera intentando contraer todos los músculos del cuerpo. Esta contracción continua duró unos 15 s; después vinieron unas cuantas sacudidas de todas las extremidades que duraron unos 30 s o más. Las sacudidas fueron disminuyendo de frecuencia al cabo de unos minutos, y Rob se quedó flácido, empezó a respirar con fuerza y no respondía a ningún estímulo. Rob recobró el conocimiento de camino a urgencias.

En el hospital, en una resonancia magnética se detectó una pequeña neoplasia en el lóbulo temporal izquierdo de Rob. Como la neoplasia parecía ser benigna, Rob, siguiendo el consejo de su médico, decidió no pasar por el quirófano. Le explicaron los posibles riesgos y ventajas de varios antiepilépticos, entre ellos la fenitoína, la carbamazepina, el ácido valproico y la lamotrigina, y se decidió que Rob empezara a recibir carbamazepina para no sufrir más crisis.

Preguntas

1. ¿Mediante qué mecanismos puede una neoplasia focal provocar una crisis?
2. ¿Tiene alguna relevancia clínica la mirada temerosa en blanco?
3. ¿Qué significa el orden de difusión de las contracciones de la mano al brazo y luego a la pierna?
4. La crisis generalizada que sufrió Rob después de las sacudidas del lado derecho constó de una fase tónica (agarrotamiento) y una fase clónica (sacudidas). ¿Qué ocurre a escala molecular que produzca estos síntomas?
5. ¿Por qué se eligió la carbamazepina como antiepiléptico para tratar las crisis de Rob?

FISIOLOGÍA

El cerebro humano normal, en ausencia de lesiones o anomalías genéticas, puede sufrir una crisis. Los cambios agudos en la disponibilidad de los neurotransmisores excitadores (p. ej., como ocurre con la ingestión de la toxina **domoato,** un análogo estructural del glutamato) o los cambios en el efecto de los neurotransmisores inhibidores (p. ej., los causados por la inyección de **penicilina,** un antagonista de los receptores $GABA_A$) puede provocar un aumento de descargas neuronales masivas en el cerebro humano, que por lo demás puede estar totalmente sano. Estos ejemplos ponen de manifiesto que en los complejos circuitos del cerebro hay un equilibrio entre factores excitadores e inhibidores, y que los cambios en cualquiera de estos mecanismos de control puede provocar una disfunción importante.

En el sistema nervioso central (SNC) hay dos elementos importantes que suelen intervenir en el ajuste fino de la señalización neuronal y que también impiden la estimulación recurrente y sincrónica característica, por ejemplo, de una convulsión epiléptica. A escala celular, al haber un «período refractario» inducido por la inactivación del canal de sodio y la hiperpolarización mediada por los canales de potasio se evita una descarga recurrente anómala de las células neuronales. Como se explica en el capítulo 7, los potenciales de acción se propagan mediante canales iónicos sensibles al voltaje. El potencial de acción generado en el cono axónico se propaga mediante corrientes alternantes de entrada de Na^+ despolarizante y salida de K^+ hiperpolarizante. Durante el transcurso de un potencial de acción (fig. 15-1), los canales de sodio pasan por tres estados distintos: *1)* un **estado cerrado** antes de la activación, *2)* un **estado abierto** durante la despolarización y *3)* un **estado inactivado** poco después del pico de despolarización.

Como los canales de sodio pasan al estado inactivado en respuesta a la despolarización, los potenciales de acción son autoli-

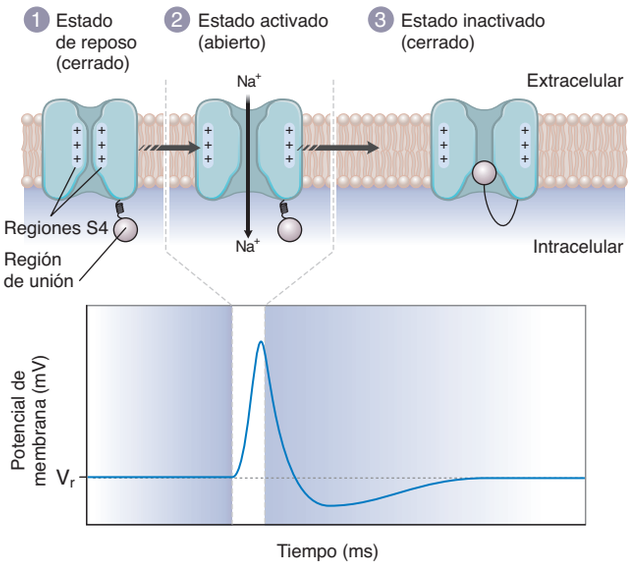


FIGURA 15-1. La duración y la frecuencia del potencial de acción se ven limitadas por las propiedades intrínsecas del canal de sodio. El canal de sodio sensible al voltaje adopta tres conformaciones diferentes durante el curso de un potencial de acción. Después de abrirse de forma transitoria en respuesta a la despolarización de la membrana (2), el canal de sodio se inactiva espontáneamente (3). Este cierre del canal reduce la magnitud de la despolarización mediada por el Na^+. Los canales de sodio se recuperan de la inactivación sólo cuando el potencial de membrana se restablece a su valor de reposo (V_r). La despolarización de la membrana también tiene el efecto de abrir los canales de potasio sensibles al voltaje, que hiperpolarizan la célula. En condiciones de hiperpolarización, el canal de sodio adopta su conformación de reposo (cerrada) (1). Durante estos períodos refractarios de la inactivación del canal de sodio e hiperpolarización de la membrana, la neurona es básicamente insensible a las señales de despolarización (v. también fig. 11-7).

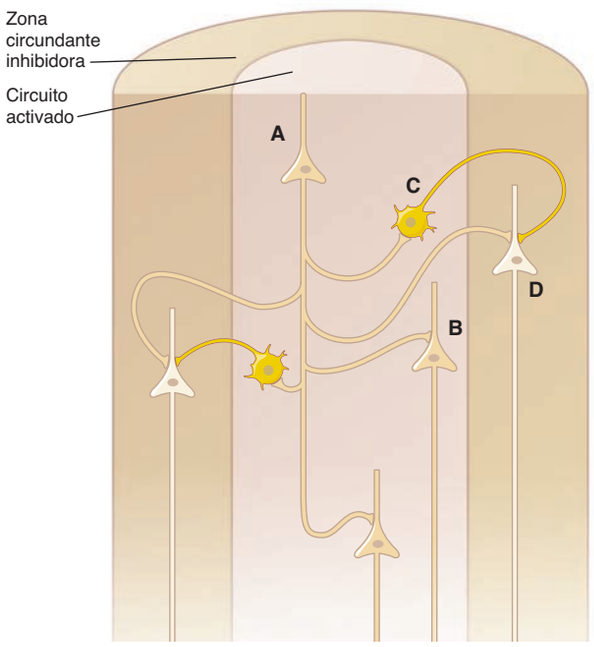


FIGURA 15-2. La inhibición circundante impide la sincronización de las neuronas adyacentes. En este circuito neuronal simplificado, la neurona A lanza proyecciones excitadoras *(amarillo claro)* a las neuronas proximales como la B. Además de activar las neuronas cercanas, la célula *A* también activa las interneuronas GABAérgicas (C) que lanzan proyecciones inhibidoras *(amarillo oscuro)* a las neuronas circundantes (D). Este tipo de circuito crea una «zona circundante inhibitoria» *(marrón claro)* por el que los potenciales de acción generados en la neurona *A,* aunque sean rápidos y sólidos, no pueden activar los circuitos circundantes.

mitantes por su propia naturaleza: los canales de sodio no saldrán del estado inactivado hasta que la membrana se repolarice lo suficiente. La apertura del canal de potasio repolariza la célula, pero la gran salida de K^+ hiperpolariza transitoriamente la membrana más allá de su potencial de reposo, lo cual aumenta aún más el tiempo transcurrido antes de que se pueda generar un nuevo potencial de acción. Por consiguiente, *en condiciones fisiológicas, las propiedades bioquímicas de los canales de sodio y potasio imponen un límite en la frecuencia de activación, lo cual ayuda a evitar la descarga recurrente característica de muchos tipos de crisis.*

En un grado superior de complejidad al de las células aisladas, las **redes neuronales** garantizan la especificidad de la señalización neuronal al limitar los efectos de un determinado potencial de acción a un área definida. Ni siquiera una secuencia grande de potenciales de acción generará una crisis si se contiene en unas 1 000 neuronas. Ésta es una característica muy reseñable, dada la gran cercanía entre las neuronas del SNC y el hecho de que una sola neurona de la neocorteza pueda tener más de 1 000 conexiones postsinápticas. Como puede apreciarse en la red neuronal simplificada de la figura 15-2, la neurona de la que parte la descarga activa las neuronas adyacentes además de las interneuronas que transmiten las señales inhibidoras **(GABA)** a las neuronas cercanas. Este contraste entre la amplificación local y la inhibición de las células circundantes provoca lo que se denomina **inhibición circundante.** Este tipo de inhibición es fundamental para que el sistema nervioso pueda funcionar con normalidad, ya que este fenómeno no sólo amplifica las señales locales, sino que también aísla y protege de la sincronía en las zonas circundantes. Parece ser que muchos de los trastornos debidos a crisis de excitabilidad neuronal tienen su origen en la alteración de este equilibrio tan intrincado.

FISIOPATOLOGÍA

Como apenas empiezan a conocerse los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los trastornos por excitabilidad neuronal, las crisis se clasifican en parte según sus manifestaciones clínicas. Ha habido tendencia a considerar las crisis como procesos dicotómicos que afectan a todo el cerebro o a parte de él, y que se denominan **«generalizadas»** o **«parciales»,** respectivamente. Es probable que esto suponga simplificar demasiado: de hecho, una crisis puede afectar a una red neuronal de un solo hemisferio o bien afectar de forma gradual o rápida a ambos hemisferios, y además las crisis que afectan a los dos hemisferios pueden ser asimétricas y tal vez no alcancen a la corteza entera. Por tanto, el término «generalizado» no tiene que interpretarse con el significado de «cerebro entero», sino que más bien indica que la red neuronal afectada se reparte entre ambos lados.

Tanto si una crisis afecta a un hemisferio como si afecta a los dos, todas las crisis comparten la característica común de presentar descargas sincrónicas anómalas. Para que esto suceda, tienen que afectarse los mecanismos protectores a escala celular y de red. Las causas directas de estos cambios pueden ser primarias (p. ej., anomalías genéticas, como pueden ser defectos en los canales iónicos), secundarias (p. ej., cambios en el medio neuronal inducidos por toxinas o lesiones adquiridas como ictus o neoplasias) o una combinación de ambas (p. ej., convulsiones febriles en niños).

Recientemente se ha actualizado el sistema de clasificación, y se han abandonado los términos «parcial», «simple» y «complejo». En este capítulo utilizaremos la nueva terminología. Las crisis limitadas a un hemisferio se llaman **«focales»,** y no hay subdivisiones. Para evitar confusiones con términos como «complejo», que antes se habían definido de forma variable para que significaran tanto «sin respuesta» como «confuso», describiremos los síntomas de estas crisis en términos simples (p. ej., «focal con estado mental alterado»). Estos síntomas pueden ayudar al médico a definir la neuroanatomía subyacente, son relevantes para el paciente en lo que respecta al grado de discapacidad que conllevan, y constituyen uno de los factores por los que se deciden los tratamientos que conviene utilizar, incluidas las intervenciones quirúrgicas (tabla 15-1).

Fisiopatología de las crisis focales

Las crisis focales (fig. 15-3 A) siguen tres pasos concretos: *1)* comienzo a escala celular al aumentar la actividad eléctrica, *2)* sincronización de las neuronas circundantes y *3)* difusión a las regiones adyacentes del cerebro. Las crisis empiezan con una despolarización repentina dentro de un grupo de neuronas. Este cambio repentino, denominado **descarga despolarizante paroxística (PDS,** *paroxysmal depolarizing shift*), dura hasta 200 ms y genera una secuencia anormalmente rápida de potenciales de acción. Cuando se dan cambios en el medio extracelular atribuibles, por ejemplo, a una lesión invasiva (como en el caso introductorio), éstos pueden tener efectos importantes en la actividad de las ráfagas neuronales. Por ejemplo, un aumento en el K^+ extracelular suavizaría los efectos de la posthiperpolarización mediada por el K^+ al disminuir la magnitud del gradiente de K^+ entre la parte externa e interna de la célula. De igual forma, un aumento en los neurotransmisores excitadores o la modulación de los receptores excitadores mediante otras moléculas exógenas podría aumentar la aparición de ráfagas de actividad. La aparición de estas ráfagas también puede aumentar por propiedades intrínsecas de la célula, como que ésta

TABLA 15-1. Clasificación de las crisis epilépticas

TIPO DE CRISIS	SÍNTOMAS/CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES
Crisis focales	
Sin alteración del estado mental	Los síntomas varían en función de la localización de la actividad anómala en el cerebro; movimientos involuntarios y repetitivos (corteza motora), parestesias (corteza sensitiva), luces parpadeantes (corteza visual), etc. ***Sin pérdida del conocimiento*** Difusión a las regiones homolaterales de la corteza (p. ej., «marcha jacksoniana»)
Con alteración del estado mental	Los síntomas suelen tener su origen en una actividad anómala del lóbulo temporal (amígdala, hipocampo) o el lóbulo frontal ***Alteración del estado consciente*** (interrupción de la actividad, pérdida de contacto con la realidad) Suele ir asociado a «automatismos» involuntarios, desde movimientos repetitivos simples (chasquear los labios, retorcerse las manos) hasta actividades muy especializadas (conducir, tocar un instrumento musical) Déficit de memoria de la fase crítica Suele ir precedido de un aura
Crisis focal con generalización secundaria	Al principio se manifiesta con síntomas de crisis focal, con o sin alteración del estado mental Evoluciona a una crisis tonicoclónica con una contracción constante (tónica), seguida de movimientos rítmicos (clónica) de todas las extremidades ***Pérdida del conocimiento*** Precedida de un aura
Crisis generalizadas primarias	
Ausencia *(petit mal)*	Interrupción breve y repentina del estado consciente Mirada en blanco Síntomas motores ocasionales como chasquear los labios o parpadear rápidamente No va precedida de un aura
Crisis mioclónica	Contracción muscular breve (1 s o menos); los síntomas pueden darse en un solo músculo o generalizarse a todos los grupos de músculos del cuerpo (esto último puede provocar que el individuo se caiga) Asociada a enfermedades generalizadas como la uremia, la insuficiencia hepática, las afecciones degenerativas hereditarias, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Crisis tonicoclónica *(grand mal)*	Síntomas como los descritos anteriormente, pero la aparición es repentina y no va precedida de síntomas de crisis focal

tenga una conductancia anómala en los canales o presente alteraciones en las características de la membrana.

A causa de la inhibición circundante, las descargas locales suelen quedar circunscritas dentro de lo que se denomina **foco,** y no inducen una patología sintomática. Estas descargas locales pueden observarse en un **electroencefalograma (EEG)** en forma de **puntas intercríticas** agudas. La identificación de estas puntas puede ser de gran utilidad para localizar el foco de crisis en un paciente que no esté pasando en ese momento por una crisis sintomática. No obstante, existen varias vías mediante las cuales el foco de crisis puede sortear la inhibición circundante. Las descargas recurrentes de las neuronas hacen que aumente el K^+ extracelular. Como ya explicamos antes, esto debilita la hiperpolarización mediada por el K^+, lo que facilita que la actividad de la crisis pueda difundirse. Las neuronas de descarga rápida también abren canales de N-metil-D-aspartato (NMDA) sensibles a la despolarización (v. cap. 12) y acumulan Ca^{2+} en sus terminales sinápticos; estos dos factores aumentan la probabilidad de propagación de las señales y sincronización local. En muchos casos, parece ser que el aspecto más importante de la inhibición circundante concierne a la transmisión GABAérgica. *Las disminuciones en la inhibición mediada por el ácido γ-aminobutírico (GABA) (a causa de factores exógenos, degeneración de neuronas GABAérgicas o cambios en los receptores) son factores importantes que ayudan a la sincronización de un foco de crisis.*

Si el foco de sincronización es lo bastante intenso, las descargas anómalas y sincrónicas de una red neuronal pequeña empezarán a difundirse por las regiones adyacentes de la corteza. Durante esta difusión a las zonas circundantes, el paciente puede experimentar un **aura,** una «advertencia» consciente de la difusión de la crisis. En el caso introductorio, el aura de Rob se manifestó en forma de mirada fija, en blanco y temerosa. Si bien el aura suele ser propia de un paciente determinado, existen distintos tipos de auras, como sensación de miedo y confusión, alteraciones de la memoria (p. ej., un *déjà vu*) o del lenguaje, percepciones alteradas o una alucinación olfativa. A medida que la crisis se extiende, puede presentar manifestaciones clínicas adicionales; la manifestación concreta depende de las regiones cerebrales afectadas. En el caso introductorio, los síntomas clínicos empezaron con la sacudida de la mano y luego pasaron al brazo y la pierna. Esto es lo que se denomina **marcha jacksoniana** (llamada así por el neurólogo inglés Hughlings Jackson, que fue el primero en describir los síntomas), en la que los síntomas clínicos se deben a la difusión de la actividad sincrónica por el homúnculo motor.

Fisiopatología de las crisis generalizadas secundarias

Las crisis focales pueden generalizarse al difundirse por las conexiones difusas de forma tal que acaban afectando a ambos hemisferios cerebrales. Esto se denomina **crisis generalizada secundaria (o secundariamente)** (fig. 15-3 B). Lo habitual es que las crisis se difundan a sitios distantes siguiendo los circuitos normales; esta difusión puede darse por varias vías. Las **fibras en U** conectan varias regiones de la corteza; el **cuerpo calloso**

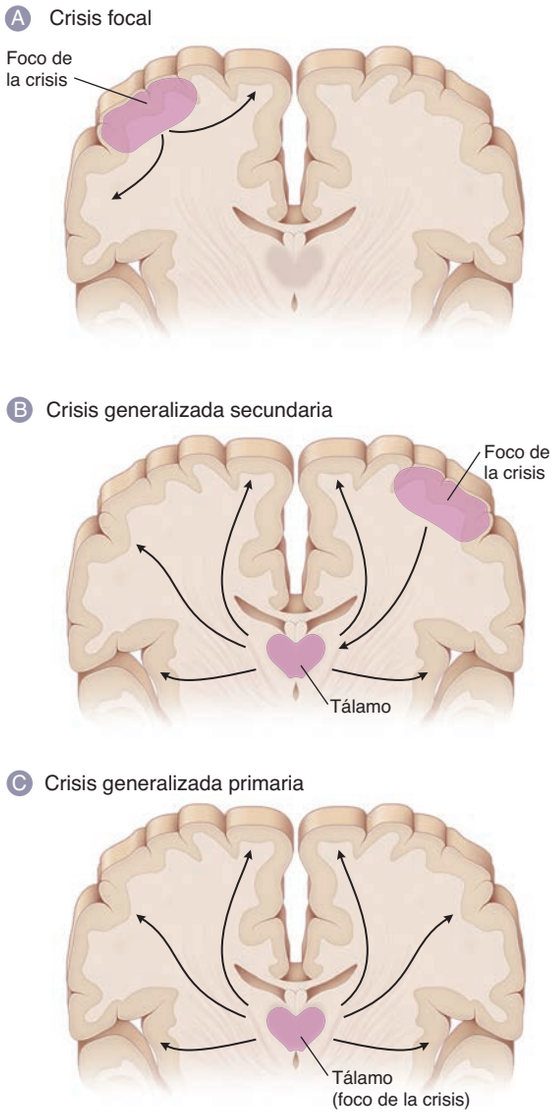


FIGURA 15-3. Vías de propagación de las crisis. A) En una crisis focal, la actividad paroxística empieza en un foco de crisis *(morado)* y se difunde a las zonas adyacentes mediante conexiones neuronales difusas. Cuando la actividad está confinada en una región de la corteza que sirve para una función básica, como el movimiento motor o las sensaciones, y no hay cambios en el estado mental del paciente, la crisis se denomina *crisis focal sin alteración del estado mental.* Las crisis que afectan a regiones cerebrales que sirven para funciones más complejas como el lenguaje, la memoria y las emociones se denominan *crisis focales con alteración del estado mental.* **B)** En una crisis generalizada secundaria, la actividad paroxística empieza en un foco pero luego se difunde a las áreas subcorticales. Las conexiones difusas del tálamo sincronizan la difusión de la actividad a los dos hemisferios. **C)** Las crisis generalizadas primarias, como la de ausencia, se deben a una sincronización anómala entre las células talámicas y corticales (v. fig. 15-5 B) o a redes neuronales que afectan rápidamente a los dos hemisferios.

hace posible la difusión entre hemisferios, y las **proyecciones talamocorticales** representan una vía para que una difusión sincronizada se extienda por todo el cerebro. Una vez que la actividad de la crisis se extiende y abarca ambos hemisferios, lo normal es que un paciente pierda el conocimiento.

De entre las crisis generalizadas de forma secundaria, la más común es el subtipo **tonicoclónico.** En el caso clínico introductorio, Rob pasó por un período en el que pareció estar contrayendo todos los músculos del cuerpo, seguido de un episodio de sacudida incontrolada de las cuatro extremidades. Estos síntomas clínicos se explican por la actividad anómala de los canales (fig. 15-4): la fase inicial de la crisis tonicoclónica va asociada a un descenso repentino de la llegada de señales GABAérgicas, que conduce a una secuencia larga de descargas que dura varios segundos. Estas descargas rápidas y sostenidas se manifiestan, desde le punto de vista clínico, en forma de contracción de los músculos tanto agonistas como antagonistas, y se denomina fase **tónica.** Al final, a medida que la inhibición mediada por el GABA empieza a restablecerse, la excitación mediada por receptores de AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) y de NMDA comienza a alternar con el componente inhibidor de forma oscilante. Cuando este patrón oscilatorio afecta a la corteza motora, da lugar a movimientos **clónicos** o de sacudida del cuerpo. Con el tiempo, la inhibición mediada por el GABA prevalece, y el paciente se queda flácido y pierde

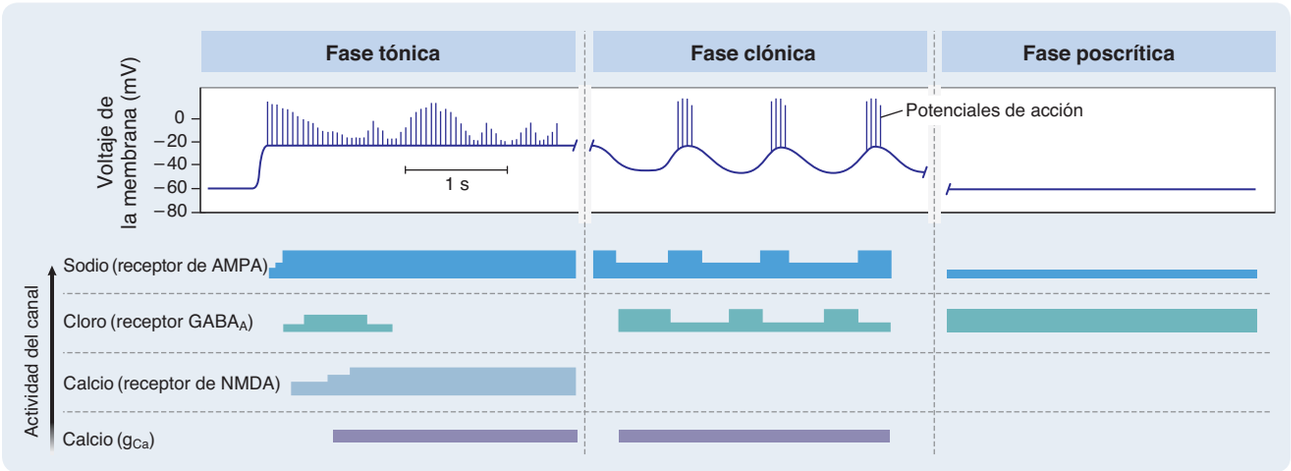


FIGURA 15-4. Actividad anómala de los canales en las crisis tonicoclónicas. La fase tónica de la crisis tonicoclónica empieza con la pérdida súbita de la inhibición circundante mediada por el GABA. La pérdida de la inhibición provoca una secuencia rápida de potenciales de acción, que se manifiesta clínicamente en forma de contracción muscular. A medida que se restablece la inervación GABAérgica, el componente inhibidor empieza a alternar de forma rítmica con el componente excitador. La oscilación de los componentes excitador e inhibidor se manifiesta desde el punto de vista clínico en forma de movimientos clónicos. La fase poscrítica está caracterizada por una potenciación de la inhibición mediada por el GABA.

el conocimiento durante el período **poscrítico** hasta que se restablece el funcionamiento cerebral normal.

Fisiopatología de las crisis generalizadas primarias

Las crisis generalizadas primarias difieren de las crisis focales tanto en su fisiopatología como en su etiología (fig. 15-3 C). Al contrario que en las crisis focales, en las que la sincronía empieza con secuencias repentinas de potenciales de acción dentro de un conjunto de neuronas y se extiende después a las regiones adyacentes, las crisis generalizadas primarias emanan de las regiones cerebrales centrales y luego se difunden rápidamente a ambos hemisferios. Estas crisis no empiezan siempre con un aura, lo cual es muy útil para distinguir en el ámbito clínico las crisis generalizadas primarias de las crisis focales que se generalizan de forma secundaria.

En la actualidad, la crisis generalizada primaria que mejor se conoce es la **crisis de ausencia** (también conocida como ***petit mal***). Las ausencias se caracterizan por interrupciones repentinas de la consciencia que suelen ir acompañadas de una mirada fija en blanco y síntomas motores ocasionales, como parpadeos rápidos y chasquidos de labios. Se piensa que las ausencias se deben a una sincronización anómala de las células talamocorticales y corticales. La fisiopatología subyacente de las crisis de ausencia se basa en la observación de que los pacientes que experimentan ausencias presentan unos patrones en los EEG que en parte se parecen a los generados durante el **sueño de ondas lentas (de fase 3).**

Las interneuronas que conectan el tálamo con la corteza adoptan dos estados diferentes según el grado de vigilia (fig. 15-5 A). Durante el estado de vigilia, estas neuronas funcionan en **modo de transmisión,** en el que las señales sensitivas entrantes se transmiten fielmente a la corteza. No obstante, durante el sueño, la actividad transitoria de ráfagas de un exclusivo **canal de calcio de tipo T** dendrítico altera las señales entrantes de tal forma que las de salida hacia la corteza tienen una forma de «puntas y ondas» característica en los EEG. En este estado de sueño de ondas lentas no se transmite la información sensitiva a la corteza.

Por motivos que aún se desconocen, las crisis de ausencia van asociadas a la activación del canal de calcio de tipo T durante el estado de vigilia (fig. 15-5 B). Como este canal sólo se activa cuando la célula está hiperpolarizada, hay varios factores que pueden activar el canal durante el estado de vigilia, entre ellos un aumento del K^+ intracelular, un aumento de la llegada de señales GABAérgicas desde el núcleo reticular, o una pérdida de señales excitadoras de entrada. En varios estudios se ha observado que la actividad del canal de calcio de tipo T de las interneuronas es fundamental para el patrón de actividad puntas-ondas de tres ciclos por segundo observada en las crisis de ausencia. En vista de este importante papel fisiológico, el canal de calcio

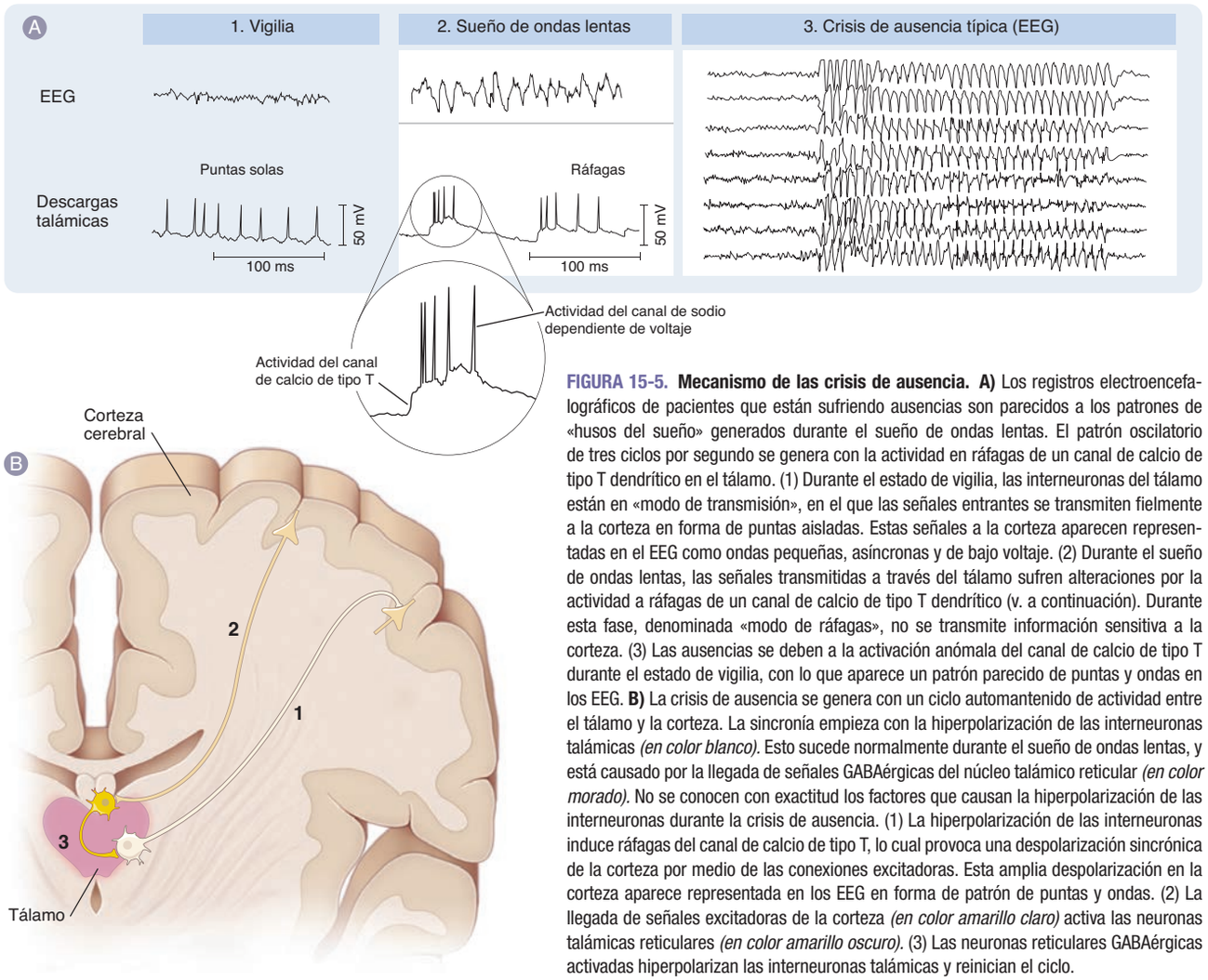


FIGURA 15-5. Mecanismo de las crisis de ausencia. A) Los registros electroencefalográficos de pacientes que están sufriendo ausencias son parecidos a los patrones de «husos del sueño» generados durante el sueño de ondas lentas. El patrón oscilatorio de tres ciclos por segundo se genera con la actividad en ráfagas de un canal de calcio de tipo T dendrítico en el tálamo. (1) Durante el estado de vigilia, las interneuronas del tálamo están en «modo de transmisión», en el que las señales entrantes se transmiten fielmente a la corteza en forma de puntas aisladas. Estas señales a la corteza aparecen representadas en el EEG como ondas pequeñas, asíncronas y de bajo voltaje. (2) Durante el sueño de ondas lentas, las señales transmitidas a través del tálamo sufren alteraciones por la actividad a ráfagas de un canal de calcio de tipo T dendrítico (v. a continuación). Durante esta fase, denominada «modo de ráfagas», no se transmite información sensitiva a la corteza. (3) Las ausencias se deben a la activación anómala del canal de calcio de tipo T durante el estado de vigilia, con lo que aparece un patrón parecido de puntas y ondas en los EEG. **B)** La crisis de ausencia se genera con un ciclo automantenido de actividad entre el tálamo y la corteza. La sincronía empieza con la hiperpolarización de las interneuronas talámicas *(en color blanco).* Esto sucede normalmente durante el sueño de ondas lentas, y está causado por la llegada de señales GABAérgicas del núcleo talámico reticular *(en color morado).* No se conocen con exactitud los factores que causan la hiperpolarización de las interneuronas durante la crisis de ausencia. (1) La hiperpolarización de las interneuronas induce ráfagas del canal de calcio de tipo T, lo cual provoca una despolarización sincrónica de la corteza por medio de las conexiones excitadoras. Esta amplia despolarización en la corteza aparece representada en los EEG en forma de patrón de puntas y ondas. (2) La llegada de señales excitadoras de la corteza *(en color amarillo claro)* activa las neuronas talámicas reticulares *(en color amarillo oscuro).* (3) Las neuronas reticulares GABAérgicas activadas hiperpolarizan las interneuronas talámicas y reinician el ciclo.

de tipo T se ha constituido en la diana más importante del tratamiento farmacológico de las ausencias.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

En la actualidad, la forma de abordar el tratamiento de un paciente con epilepsia depende en parte del tipo de crisis que éste padezca. Un tratamiento antiepiléptico farmacológico adecuado deberá tener en cuenta si un paciente tiene crisis focales, con o sin generalización secundaria, o crisis generalizadas primarias. Además, en pacientes con crisis focales, también se intenta determinar si las crisis se deben a una lesión focal identificable que pueda extirparse quirúrgicamente o bien eliminar por otros medios.

Si consideramos los mecanismos, la eficacia de los antiepilépticos va orientada a la manipulación de la actividad de los canales iónicos. Como hemos explicado antes, la protección fisiológica frente a descargas repetidas se da mediante una inhibición en dos ámbitos: en el ámbito celular (p. ej., la inactivación de los canales de sodio) y en el ámbito de redes neuronales (p. ej., inhibición mediada por el GABA). De acuerdo con ello, los antiepilépticos disponibles pueden clasificarse en cuatro categorías: *1)* fármacos que potencian la inhibición mediada por los canales de sodio, *2)* fármacos que inhiben los canales de calcio, *3)* fármacos que potencian la inhibición mediada por el GABA y *4)* fármacos que inhiben los receptores de glutamato.

Si bien los antiepilépticos entran en varias clases de mecanismos diferentes, es importante tener presente que *la eficacia terapéutica de muchos de los antiepilépticos sólo se explica en parte con los mecanismos conocidos que describimos a continuación, sobre todo porque los antiepilépticos actúan de forma pleotrópica*. El ácido valproico, por ejemplo, estabiliza los canales de sodio, pero también tiene efecto en los canales de calcio de tipo T. Por consiguiente, aunque los estudios *in vitro* puedan indicar que un fármaco sea más apropiado para el tratamiento de un tipo concreto de crisis, otros tipos de crisis pueden responder también al fármaco. (Una ventaja de la pleotropía es que muchos de los fármacos son intercambiables, hasta el punto de que el principal criterio de elección de antiepilépticos suele ser que tengan los menores efectos adversos posibles.) La clasificación siguiente sólo obedece a la simplificación y se basa en la diana principal del fármaco. La tabla 15-2 contiene una lista de los principales fármacos comentados aquí y sus múltiples mecanismos.

Fármacos que potencian la inhibición mediada por los canales de sodio

Cada neurona del cerebro cuenta con el sistema necesario para evitar descargas recurrentes y rápidas. Como ya hemos explicado, al despolarizarse la membrana neuronal se inactivan los canales de sodio. Esta inactivación constituye un punto clave en la prevención de descargas recurrentes dentro de un foco potencial de crisis. Los antiepilépticos **fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, lacosamida** y **ácido valproico** actúan directamente sobre el canal de sodio (fig. 15-6 A) y acentúan la inactivación del canal, lo cual potencia la inhibición en las células.

En general, *los antiepilépticos que actúan en los canales de sodio presentan una gran especificidad en el tratamiento de crisis focales y secundarias generalizadas*, lo cual concuerda con sus características moleculares. Los bloqueadores de los canales de sodio actúan de forma dependiente del uso, muy parecida al efecto de la lidocaína en los nervios periféricos (v. cap. 11). Por tanto, las neuronas que se activan con rapidez son especialmente susceptibles a la inhibición con esta clase de fármacos. Por el contrario, muchos bloqueadores de los canales de sodio (en particular aquellos que actúan sólo en dicho canal, como la fenitoína) tienen poco efecto en las crisis de ausencia. Se supone que las células talamocorticales activadas durante una ausencia tienen una velocidad de activación más lenta, de modo que los bloqueadores de los canales de sodio no tienen un efecto dependiente del uso en los canales de sodio en estas células.

Fenitoína

La **fenitoína** actúa directamente en el canal de sodio y enlentece la recuperación del canal de su estado inactivado al estado cerrado. Como ya hemos explicado, el canal de sodio adopta tres conformaciones (cerrada, abierta e inactivada) y la probabilidad de que un canal esté en cada estado depende del potencial de la membrana (fig. 15-1; v. también la fig. 11-7). Al enlentecer la recuperación del estado inactivado al estado cerrado, la fenitoína aumenta el umbral para los potenciales de acción e impide que se produzcan descargas recurrentes. Esto tiene el efecto de estabilizar el foco de crisis al impedir la PDS que da lugar a la crisis focal. Además, la fenitoína impide que la crisis se difunda rápidamente a otras neuronas; de ahí que sea eficaz en crisis generalizadas de forma secundaria.

Y lo que es más importante: la fenitoína va dirigida a los canales de sodio de una forma dependiente del uso (v. fig. 11-8). Por consiguiente, sólo los canales que se abran y cierren con frecuencias altas (es decir, los que intervienen en las PDS) tienen probabilidades de quedar inhibidos. Esta dependencia del uso reduce los efectos de la fenitoína sobre la actividad neuronal espontánea y previene muchos de los efectos adversos observados con los potenciadores del receptor $GABA_A$ (que no son dependientes del uso).

Por su bloqueo dependiente del uso, así como también por su capacidad de prevenir descargas rápidas repentinas, la fenitoína es uno de los fármacos que más se usan en las crisis focales y las crisis tonicoclónicas. En las ausencias no se usa. Las complejas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de la fenitoína tienen un papel decisivo en la elección entre la fenitoína y otros fármacos de efecto parecido como la carbamazepina.

Más del 95 % de la fenitoína se une a la albúmina en plasma. La fenitoína se inactiva mediante metabolismo hepático y, a las dosis habituales, tiene una semivida en plasma de unas 24 h. El metabolismo de la fenitoína presenta características cinéticas de saturación, con lo que pequeños aumentos en la dosis pueden causar grandes aumentos, a veces impredecibles, en la concentración de fármaco en plasma (v. cap. 3). Estos aumentos en la concentración de fenitoína en plasma incrementan el riesgo de efectos adversos, entre ellos ataxia, nistagmo, descoordinación, confusión, hiperplasia gingival, anemia megaloblástica, hirsutismo, aspereza facial y erupción generalizada.

La inactivación de la fenitoína por parte del sistema enzimático del P450 puede alterarse con varios fármacos. Los fármacos que inhiben el sistema del P450, como el cloranfenicol, la cimetidina, el disulfiram y la isoniazida, aumentan las concentraciones plasmáticas de la fenitoína. La carbamazepina, un antiepiléptico que induce el sistema del P450 hepático, aumenta el metabolismo de la fenitoína, con lo que la concentración plasmática de fenitoína desciende cuando se usan ambos fármacos a la vez. De igual forma, la fenitoína, por su capacidad de inducir el sistema del P450 hepático, aumenta el metabolismo de los fármacos inactivados por dicho sistema; algunos de estos fármacos son anticonceptivos orales, quinidina, doxiciclina, ciclosporina, metadona y levodopa.

Carbamazepina

Si bien su estructura no se parece a la de la fenitoína, aparentemente la **carbamazepina** ejerce su efecto antiepiléptico de forma similar a la fenitoína. Es decir, la carbamazepina es un blo-

TABLA 15-2. Dianas actualmente conocidas de los antiepilépticos

FÁRMACO	CANALES DE SODIO	CANALES DE CALCIO DE TIPO T	CANALES DE CALCIO ACTIVADOS CON VOLTAJES ALTOS	SISTEMA DE GABA	RECEPTORES DE GLUTAMATO
Principales efectos en los canales iónicos					
Fenitoína					
Carbamazepina					
Lamotrigina					
Lacosamida					
Zonisamida					
Etosuximida					
Principales efectos en los mecanismos del GABA					
Benzodiazepinas					
Vigabatrina					
Tiagabina					
Efectos combinados					
Ácido valproico					
Gabapentina					
Pregabalina					
Levetiracetam					
Topimarato					
Felbamato					
Rufinamida					
Fenobarbital					

queador de los canales de sodio que enlentece su recuperación del estado inactivado al estado cerrado. Esto tiene el efecto de suprimir un foco de crisis (evitando las PDS), así como también de impedir que se difunda rápidamente la actividad del foco de la crisis. Un metabolito de la carbamazepina, la 10,11-epoxicarbamazepina, también enlentece la recuperación de los canales de sodio, y puede ser el responsable de algunos de los efectos terapéuticos del fármaco.

La carbamazepina suele ser el fármaco de elección para las crisis focales por su doble acción de supresión de los focos de crisis y de prevención de la difusión de la actividad. Se optó por usar carbamazepina para tratar las crisis de Rob porque su tumor constituía un foco concreto de aparición de la crisis, y porque probablemente la carbamazepina sea el fármaco más eficaz para prevenir la difusión de la actividad de ese foco. La semivida de la carbamazepina oscila al principio entre 10 h y 20 h, y luego se acorta con el tratamiento crónico (a causa de la inducción del sistema P450), por lo que los pacientes tienen que tomar varias dosis al día. El metabolismo de la carbamazepina sigue una cinética de primer orden; esta propiedad hace de la carbamazepina una opción más interesante que la fenitoína para pacientes que pudieran presentar interacciones entre fármacos.

Lamotrigina

Al igual que con la fenitoína y la carbamazepina, la **lamotrigina** estabiliza la membrana neuronal al enlentecer la recuperación del canal de sodio del estado inactivado. Es posible que la lamotrigina tenga también otros mecanismos de acción aún sin determinar; esta hipótesis se basa en la observación clínica de que la lamotrigina tiene aplicaciones clínicas más amplias que los otros bloqueadores de los canales de sodio.

La lamotrigina es una alternativa útil a la fenitoína y la carbamazepina para tratar las crisis focales y tonicoclónicas. Sorprendentemente y por motivos que no guardan relación con el mecanismo establecido, se ha demostrado que la lamotrigina es eficaz en el tratamiento de las ausencias atípicas. Es el tercer fármaco a elegir para tratar las ausencias, tras la etosuximida y el ácido valproico (que veremos más adelante).

Lacosamida

La **lacosamida** es uno de los antiepilépticos de descubrimiento más reciente que ejercen su efecto mediante la inhibición de los canales de sodio. En estudios *in vitro* se ha observado que la lacosamida potencia la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje sin bloquear directamente los canales. Este fármaco también puede unirse a varias proteínas que intervienen en el crecimiento neuronal y la modulación de los receptores de NMDA. La lacosamida está indicada como tratamiento complementario de las crisis focales y representa una alternativa a la fenitoína y la carbamazepina con menos interacciones fármaco-fármaco. Aún está por ver si los médicos utilizarán la lacosamida en vez de otros moduladores del sodio eficaces; los

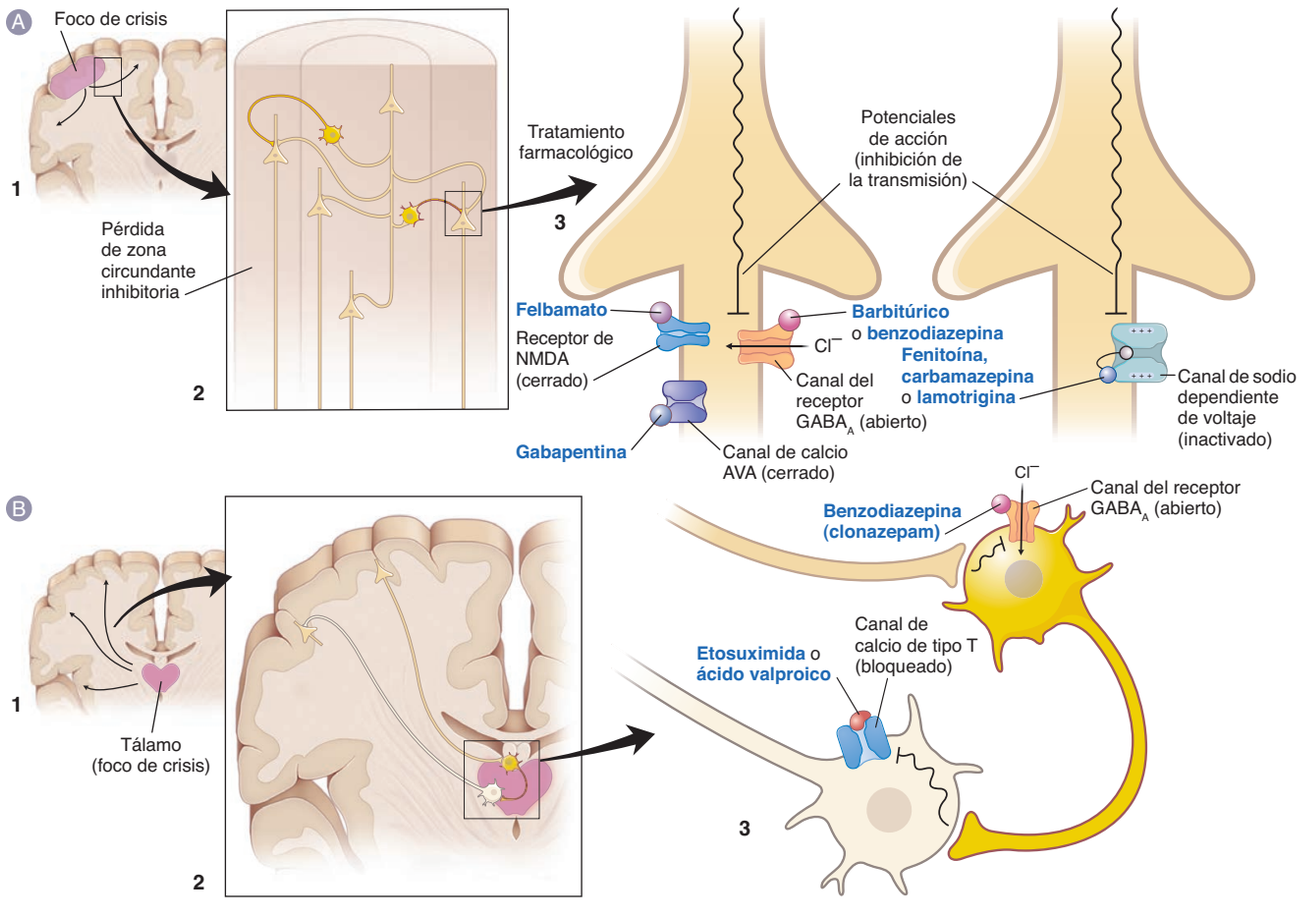


FIGURA 15-6. Mecanismos de farmacoterapia para las crisis. A) La crisis focal (1) se debe a descargas neuronales rápidas e incontroladas y a una pérdida de la inhibición circundante (2). Los antiepilépticos actúan en cuatro dianas moleculares de forma que potencian la inhibición e impiden la difusión de la actividad sincrónica (3). Los barbitúricos y las benzodiazepinas impiden la difusión de las crisis al actuar sobre el receptor de $GABA_A$, de forma que potencian la inhibición mediada por el GABA. Los inhibidores de los canales de sodio como la fenitoína, la carbamazepina y la lamotrigina impiden que se generen las descargas neuronales rápidas al prolongar de forma selectiva la inactivación del canal de sodio en las neuronas con descargas rápidas (v. figs. 11-7 y 11-8). El felbamato suprime la actividad de las crisis al inhibir el receptor de NMDA y reducir con ello la excitación mediada por el glutamato. La gabapentina reduce la liberación de neurotransmisor excitador al inhibir el canal de calcio activado por voltajes altos (AVA). **B)** La crisis de ausencia (1) está causada por un ciclo automantenido de actividad generada entre las células talámicas y corticales (2). Los antiepilépticos impiden que tenga lugar este ciclo talamocortical sincrónico (3) al actuar en dos dianas moleculares. El clonazepam, una benzodiazepina, potencia los canales del $GABA_A$ del núcleo talámico reticular, lo cual reduce la activación de las neuronas reticulares inhibidoras y también la hiperpolarización de las interneuronas talámicas. Los inhibidores de los canales de calcio de tipo T como la etosuximida y el ácido valproico impiden que se produzca la actividad en ráfagas de las interneuronas talámicas necesaria para la activación sincrónica de las células corticales.

primeros datos indican que el margen terapéutico puede verse limitado por efectos adversos dependientes de la dosis. Al menos, la lacosamida representa otra opción para pacientes con epilepsia resistente a fármacos.

Fármacos que inhiben los canales de calcio

Los fármacos empleados para tratar la epilepsia mediante la inhibición de los canales de calcio pueden clasificarse en dos grandes clases: los que inhiben los canales de calcio de tipo T y los que inhiben los canales de calcio activados por voltajes altos (AVA).

Los canales de calcio de tipo T se despolarizan e inactivan durante el estado de vigilia (v. fig. 15-5 B). Existe la hipótesis de que en las ausencias *(petit mal)* la hiperpolarización paroxística activa el canal durante el estado de vigilia, lo que da lugar a las descargas de puntas y ondas propias de este tipo de crisis. Por consiguiente, *los fármacos que inhiben los canales de calcio de tipo T se usan específicamente para tratar las ausencias*.

Los canales de calcio AVA tienen un papel importante en el control de la entrada de calcio en el terminal presináptico, y por tanto ayudan a regular la liberación del neurotransmisor. El canal de calcio AVA está compuesto por una proteína α_1 que se ensambla en el poro del canal, y tiene varias subunidades auxiliares. Los fármacos que inhiben los canales de calcio AVA tienden a tener efectos pleotrópicos; si bien se utilizan sobre todo en crisis focales con o sin generalización secundaria, también pueden emplearse en crisis generalizadas que no sean ausencias.

Etosuximida

La **etosuximida** actúa de forma altamente específica en modelos experimentales *in vitro*. En experimentos con preparaciones talamocorticales de ratas y hámsteres se ha visto que la etosuximida reduce las corrientes de tipo T de umbral bajo de una forma dependiente de voltaje. Esta inhibición se produce sin que se altere la dependencia del voltaje o la cinética de recuperación del canal de sodio. Este fármaco no tiene ningún efecto en la inhibición mediada por el GABA.

La etosuximida suele ser el tratamiento de primera línea en las crisis de ausencia sin complicaciones. En concordancia con sus características moleculares como bloqueador específico de los canales de calcio de tipo T, la etosuximida no es eficaz en el tratamiento de crisis focales o secundarias generalizadas.

Ácido valproico

Al igual que con otros antiepilépticos, el **ácido valproico** actúa de modo pleotrópico *in vitro*. Igual que la fenitoína y la carbamazepina, el ácido valproico enlentece el ritmo de recuperación del canal de sodio del estado inactivado. A concentraciones ligeramente superiores a las necesarias para limitar las descargas recurrentes, se ha demostrado que el ácido valproico limita la actividad de los canales de calcio de tipo T de umbral bajo.

Otro de los mecanismos de acción del ácido valproico que se han planteado se encuentra en el metabolismo del GABA. *In vitro*, el ácido valproico aumenta la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (la enzima que sintetiza el GABA) a la vez que inhibe la actividad de las enzimas que degradan el GABA. Se cree que estos dos efectos juntos aumentan la disponibilidad del GABA en la sinapsis y, por tanto, aumentan la inhibición mediada por el GABA.

El ácido valproico es uno de los antiepilépticos más eficaces en el tratamiento de pacientes con síndromes epilépticos generalizados con tipos de crisis complejas, posiblemente por sus muchos lugares de acción potenciales. El ácido valproico es también el fármaco elegido para tratar a pacientes con crisis generalizadas idiopáticas, y se usa en el tratamiento de las crisis de ausencia que no responden a la etosuximida. El ácido valproico se utiliza también habitualmente como alternativa a la fenitoína y la carbamazepina para tratar las crisis focales.

Gabapentina

La **gabapentina** fue uno de los primeros antiepilépticos desarrollados conforme a la noción de «diseño racional de fármacos». Es decir: reconociendo que los receptores de GABA tienen un papel importante en el control de la difusión de las crisis, se sintetizó la gabapentina como análogo estructural del GABA, y se predijo que aquella potenciaría la inhibición mediada por el GABA. En concordancia con esta hipótesis, se ha demostrado que la gabapentina acrecienta el contenido de GABA en las neuronas y las células gliales *in vitro*. No obstante, parece que el efecto anticrisis principal de la gabapentina se debe a su inhibición de los canales de calcio AVA, con la consiguiente disminución de la liberación de neurotransmisor. Una ventaja importante de la gabapentina es que, al ser su estructura parecida a la de otros aminoácidos endógenos, tiene pocas interacciones con otros fármacos. Por otro lado, no parece que la gabapentina sea tan eficaz como los demás antiepilépticos, y por lo general no se emplea como fármaco de primera línea.

Pregabalina

Al igual que la gabapentina, la **pregabalina** tiene una estructura parecida a la del GABA. No obstante, ejerce su efecto terapéutico principal inhibiendo los canales de calcio AVA, de modo que reduce la liberación de varios neurotransmisores entre los que se cuentan el glutamato y la noradrenalina. También tiene efectos sobre la sustancia P y la calcitonina, que pueden contribuir a sus variados usos clínicos. Es más potente que la gabapentina, y representa un tratamiento complementario razonable para las crisis focales. Es especialmente útil en pacientes con disfunción hepática, gracias a que se metaboliza en el riñón y presenta pocas interacciones fármaco-fármaco.

Fármacos que potencian la inhibición mediada por el GABA

Los bloqueadores de los canales de sodio y los inhibidores de los canales de calcio presentan una buena correlación entre sus propiedades, derivadas de sus mecanismos de acción, y de su actividad clínica. En cambio, los potenciadores de la inhibición mediada por el GABA tienen efectos más diversos y no tienden a ser igual de intercambiables. Esto se debe en gran parte a la diversidad de receptores $GABA_A$ en el cerebro. El canal de estos receptores tiene cinco subunidades, con al menos dos variantes alternativas de corte y empalme en varias de las subunidades (v. cap. 12). Se conocen al menos 10 subtipos del receptor $GABA_A$, con distribuciones variables de estos subtipos por todo el cerebro. Los barbitúricos y las benzodiazepinas aumentan la entrada de Cl^- a través del canal del $GABA_A$, pero estas últimas actúan sobre un subconjunto específico de canales del $GABA_A$, mientras que los barbitúricos parecen actuar sobre todos los canales del $GABA_A$. La **vigabatrina,** un fármaco recién autorizado, potencia indirectamente la actividad del GABA inhibiendo su metabolismo. Estos distintos mecanismos de acción dan lugar a perfiles clínicos diferenciados. Los fármacos que aumentan de forma no específica el contenido de GABA (p. ej., mediante una potenciación de las vías sintéticas o una reducción del metabolismo del GABA) tienden a tener unas características similares a las de los barbitúricos.

Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam)

Las benzodiazepinas aumentan la afinidad del GABA por los receptores $GABA_A$ y potencian la apertura del canal del $GABA_A$ en presencia de GABA, con lo que aumentan la entrada de Cl^- a través del canal (v. cap. 12). Esto tiene el doble efecto de suprimir el foco de la crisis (al elevar el umbral del potencial de acción) y fortalecer la inhibición circundante. Por tanto, las benzodiazepinas como el **diazepam,** el **lorazepam** y el **midazolam** son adecuadas para tratar las crisis focales y tonicoclónicas. No obstante, las benzodiazepinas causan efectos adversos prominentes, entre ellos mareos, ataxia y sopor. Por este motivo, estos fármacos sólo suelen utilizarse para abortar las crisis agudas.

El **clonazepam** es exclusivo entre las benzodiazepinas por su capacidad de inhibir las corrientes de los canales de calcio de tipo T en preparaciones *in vitro* de circuitos talamocorticales. *In vivo*, el clonazepam actúa específicamente en los receptores $GABA_A$ del núcleo reticular (v. fig. 15-5 B), lo que aumenta la inhibición de estas neuronas y básicamente «apaga» el núcleo. Con este efecto, el clonazepam impide la hiperpolarización del tálamo mediada por el GABA e inactiva de forma indirecta los canales de calcio de tipo T, supuestamente responsables de causar las crisis de ausencia (v. el apartado anterior). No obstante, al igual que con el diazepam, el uso de clonazepam está limitado porque sus efectos adversos son amplios. El clonazepam es el cuarto fármaco en la prioridad de elección para el tratamiento de las ausencias, tras la etosuximida, el ácido valproico y la lamotrigina.

Barbitúricos (fenobarbital)

El **fenobarbital** se une a un sitio alostérico de los receptores $GABA_A$ y así potencia el efecto del GABA endógeno al prolongar la apertura del canal de cloro. En presencia de fenobarbital, hay una mayor entrada de iones Cl^- con cada activación del canal (v. cap. 12). Los barbitúricos también actúan como agonistas débiles en el canal del $GABA_A$, y puede que esto potencie su capacidad de aumentar la entrada de Cl^-. Esta potenciación de la inhibición mediada por el GABA, parecida a la de las benzodiazepinas, explicaría la eficacia del fenobarbital en las crisis focales y tonicoclónicas.

Al contrario que las benzodiazepinas, que a veces son útiles para tratar las descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencia, los barbitúricos pueden agravar este tipo de crisis. Este agravamiento puede deberse a dos factores. El primero es que los barbitúricos actúan en todos los receptores $GABA_A$. Al contrario que las benzodiazepinas, que aumentan la acción inhibidora del GABA selectivamente en el núcleo reticular, los barbitúricos potencian los receptores $GABA_A$ tanto en el núcleo reticular como en las interneuronas talámicas. Y lo que es más destacable: este último efecto potencia las corrientes de calcio de tipo T responsables de las crisis de ausencia (v. fig. 15-5 B). El segundo factor es que, al contrario que las benzodiazepinas, que actúan meramente como potenciadores alostéricos de la actividad del GABA endógeno, los barbitúricos también pueden actuar sobre el canal del $GABA_A$ en ausencia del ligando natural. Esta última propiedad puede hacer que aumente la actividad no específica de los barbitúricos.

El fenobarbital se usa sobre todo como fármaco alternativo en el tratamiento de las crisis focales y tonicoclónicas. Debido a sus efectos sedantes pronunciados, el uso clínico del fenobarbital ha ido en descenso a medida que se ha ido disponiendo de antiepilépticos más eficaces.

Vigabatrina

La **vigabatrina** es un análogo estructural del GABA que inhibe de forma irreversible la enzima GABA transaminasa, lo cual aumenta la presencia de GABA en el cerebro (v. fig. 12-2). Los efectos adversos graves de este fármaco, sobre todo los defectos en el campo visual periférico, merman su utilidad clínica. Este fármaco se emplea generalmente en espasmos infantiles y en la epilepsia focal resistente, y todos los pacientes tratados con vigabatrina tienen que pasar por pruebas de valoración del campo visual antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo.

Fármacos que inhiben los receptores de glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC (v. cap. 12). No resulta sorprendente que el exceso de activación de las sinapsis glutamatérgicas excitador sea un componente clave de muchas formas de activación de las crisis. En muchos estudios con modelos animales se ha observado que la inhibición de los subtipos NMDA y AMPA de receptores de glutamato puede inhibir la generación de crisis y proteger las neuronas de las lesiones causadas por las crisis. No obstante, en el ámbito clínico no se ha utilizado de forma habitual ninguno de los antagonistas específicos y potentes de los receptores de glutamato para tratar las crisis, ya que tienen unos efectos adversos sobre el comportamiento que resultan inaceptables.

Felbamato

El **felbamato** tiene varios efectos, entre ellos la inhibición de los receptores del tipo NMDA. Parece ser que tiene cierta selectividad con los receptores NMDA que contienen la subunidad NR2B. Como esta subunidad del receptor no se expresa de forma ubicua en todo el cerebro, el antagonismo de los receptores NMDA que presenta el felbamato no está tan extendido como el de otros antagonistas NMDA. Esta selectividad relativa puede explicar por qué el felbamato no tiene los efectos adversos en el comportamiento que se han visto con los demás fármacos. Varias de las ventajas del felbamato son su potencia como antiepiléptico y la falta de efectos sedantes que tienen otros muchos antiepilépticos. No obstante, con el felbamato se han dado casos de anemia aplásica e insuficiencia hepática, y ahora sólo se usa en pacientes con epilepsia resistente.

Rufinamida

La **rufinamida** es un fármaco recién autorizado para tratar crisis focales y crisis atónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut (un síndrome caracterizado por la aparición en la infancia de crisis frecuentes, que en ocasiones son resistentes al tratamiento). Si bien la rufinamida actúa sobre todo prolongando la inactivación del canal de sodio, tiene una estructura que no se parece a la de los demás antiepilépticos con este mecanismo de acción. A dosis mayores, puede tener un efecto inhibidor en un subconjunto de receptores de glutamato (el subtipo mGluR5); lo incluimos aquí por ese mecanismo secundario y porque su perfil clínico es más parecido al del felbamato. No obstante, al contrario que éste, no se ha demostrado que la rufinamida tenga efectos adversos graves, y puede ser una opción para pacientes con epilepsia resistente.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En los últimos años, gracias a que ahora se conocen mejor las características fisiológicas y fisiopatológicas de la señalización neuronal en el SNC, se ha conseguido conocer más a fondo los antiepilépticos actuales y se han podido diseñar y descubrir nuevos fármacos. En condiciones fisiológicas, la inactivación del canal de sodio y la inhibición circundante mediada por el GABA impiden una difusión rápida e incontrolada de la actividad eléctrica. No obstante, en el cerebro pueden darse muchas alteraciones que debiliten estas fuerzas inhibidoras, como pueden ser lesión y degeneración de las neuronas GABAérgicas, gradientes iónicos anómalos causados por la presencia de lesiones invasivas y mutaciones génicas que alteren el funcionamiento de los canales.

Los antiepilépticos descritos en este capítulo restablecen la capacidad inhibidora inherente del cerebro. Entre éstos se cuentan fármacos como la fenitoína, que aumenta la inactivación de los canales de sodio, y el clonazepam, que potencia la inhibición mediada por el GABA. Las clases más recientes de antiepilépticos amplían este repertorio al modular los canales de calcio del modo necesario para la liberación y la modulación del neurotransmisor de los receptores excitadores, como es, por ejemplo, el receptor de glutamato NMDA.

A pesar de que cada vez se conocen mejor los mecanismos de determinados tipos de crisis, la eficacia de muchos de los antiepilépticos se explica sólo en parte con las características moleculares que se conocen de ellos. De ahí que ahora las decisiones terapéuticas se basen muchas veces en ejemplos empíricos en vez de en los mecanismos moleculares conocidos. A medida que se vaya conociendo más a fondo el papel de la genética, no sólo en la epilepsia heredada, sino también en casos poligénicos complicados, irá siendo más factible la aplicación de una farmacología más racional y fundamentada en los mecanismos.

Lecturas recomendadas

Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. *(Descripción de la fisiopatología de las crisis y explicación detallada de los usos clínicos de los antiepilépticos.)*

Shorvon S. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959–2009. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 3):93–130. *(Perspectiva histórica en la que se cataloga la introducción de cada fármaco con el tiempo.)*

Westbrook GL. Seizures and epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. *(Descripción detallada de la señalización eléctrica normal y la fisiopatología de las crisis.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión eléctrica anómala en el sistema nervioso central

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LOS CANALES DE SODIO *Mecanismo: inhibición de la neurotransmisión eléctrica mediante un bloqueo dependiente del uso del canal de sodio dependiente de voltaje. La lacosamida también puede unirse a proteínas que intervienen en el crecimiento neuronal y en la modulación de los receptores de NMDA*				
Fenitoína	Crisis focales y secundarias generalizadas (tonicoclónicas), estado epiléptico, convulsiones no epilépticas Convulsiones asociadas a la eclampsia Neuralgia Arritmias ventriculares que no respondan a la lidocaína o la procainamida Arritmias inducidas por glucósidos cardíacos	*Agranulocitosis, leucocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica* Ataxia, nistagmo, descoordinación, confusión, hiperplasia gingival, hirsutismo, aspereza facial	Hipersensibilidad a la hidantoína Bradicardia sinusal, bloqueo del nódulo SA, bloqueo AV de segundo o tercer grado Síndrome de Stokes-Adams	La fenitoína interactúa con muchos fármacos debido a su metabolismo hepático. Metabolizan la fenitoína la P450 2C9/10 y la P450 2C19. Hay otros fármacos, también metabolizados por estas enzimas, que pueden aumentar o reducir la concentración en plasma de fenitoína. La fenitoína también puede inducir varias enzimas P450, como la P450 3A4, que puede aumentar el metabolismo de otros fármacos. Como ejemplos de estas interacciones pueden citarse: aumento de las concentraciones de fenitoína por cloranfenicol, cimetidina, disulfiram, felbamato e isoniazida; disminución de las concentraciones de fenitoína por carbamazepina y fenobarbital La fenitoína aumenta el metabolismo de la carbamazepina, la doxiciclina, la lamotrigina, la levodopa, la metadona, los anticonceptivos orales, la quinidina y la warfarina A dosis bajas, la semivida es de 24 h; a dosis más altas, la fenitoína satura el sistema de las P450, de forma tal que pequeños cambios en las dosis pueden provocar grandes cambios en la concentración en plasma, lo cual aumenta el riesgo de efectos adversos
Carbamazepina	Crisis focales y tonicoclónicas Trastorno bipolar I (v. cuadro 14-2) Neuralgia del trigémino	*Anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, leucocitopenia, bloqueo AV, arritmia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hiponatremia, hipocalcemia, SIADH (síndrome de secreción inadecuada de vasopresina), porfiria, hepatitis, nefrotoxicidad* Inestabilidad de la presión arterial, erupción cutánea, confusión, nistagmo, visión borrosa	Uso concomitante de inhibidores de las monoaminooxidasas Antecedentes de depresión de la médula ósea Precribado del HLA-B*1502 en pacientes con ascendencia asiática para prevenir el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson	Un metabolito de la carbamazepina, la 10,11-epoxicarbamazepina, también enlentece la recuperación de los canales de sodio Es el fármaco más utilizado para tratar las crisis focales La semivida de la carbamazepina se acorta con el tratamiento crónico, por lo que los pacientes necesitan tomar varias dosis al día La cinética de primer orden del metabolismo de la carbamazepina hace de ésta una opción más interesante que la fenitoína para pacientes con posibles interacciones farmacológicas
Lamotrigina	Crisis focales y tonicoclónicas Crisis de ausencia atípicas Trastorno bipolar I (v. cuadro 14-2)	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, mielodepresión, necrosis hepática, amnesia, angioedema* Erupción cutánea, ataxia, somonolencia, visión borrosa	Hipersensibilidad a la lamotrigina	La lamotrigina es una alternativa útil a la fenitoína y a la carbamazepina como tratamiento de las crisis focales y tonicoclónicas La lamotrigina también es eficaz para tratar crisis de ausencia atípicas; es el tercer fármaco de elección para tratar crisis de ausencia, tras la etosuximida y el ácido valproico

Golan3e_CH15_cast.indd 236 18/03/12 19:57

Golan3e_CH15_cast.indd 237

Lacosamida	Crisis focales (tratamiento complementario)	Mareos, náuseas, cefalea, fatiga, ataxia, nasofaringitis, visión anómala, diplopía, nistagmo	No se conoce ninguna	Sin interacciones aparentes con otros fármacos, entre ellos la carbamazepina, el ácido valproico, la metformina, la digoxina, los anticonceptivos orales o el omeprazol El 10 % de los pacientes que toman la dosis terapéutica más baja sufren efectos adversos dependientes de la dosis Utilizar con precaución en pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o cardiopatía grave
INHIBIDORES DE LOS CANALES DE CALCIO *Mecanismo: la etosuximida y el ácido valproico inhiben el canal de calcio de tipo T de umbral bajo; la gabapentina y la pregabalina inhiben el canal de calcio activado por voltajes altos (AVA)*				
Etosuximida	Ausencias	*Síndrome de Stevens-Johnson, mielodepresión, lupus eritematoso sistémico, convulsiones* Irritación gastrointestinal, ataxia, somnolencia	Hipersensibilidad a la etosuximida	La etosuximida reduce las corrientes de tipo T de umbral bajo de una forma dependiente del voltaje sin alterar la dependencia de voltaje o la cinética de recuperación del canal de sodio Tratamiento de primera línea para crisis de ausencia sin complicaciones
Ácido valproico	Crisis tonicoclónicas, de ausencia, de ausencia atípicas, focales	*Hepatotoxicidad, pancreatitis, trombocitopenia, hiperamoniaquemia* Irritación gastrointestinal, ganancia de peso, ataxia, sedación, temblores	Hepatopatía Trastornos del ciclo de la urea	El ácido valproico actúa de forma pleotrópica *in vitro:* inhibe el canal de calcio de tipo T de umbral bajo, presenta un bloqueo dependiente del uso del canal de sodio dependiente de voltaje, aumenta la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (la enzima que se ocupa de la síntesis de GABA), inhibe la actividad de las enzimas que degradan el GABA Más eficaz para el tratamiento de los síndromes epilépticos generalizados con tipos de crisis mixtas También es el fármaco más utilizado para los pacientes con crisis generalizadas idiopáticas Usado para tratar crisis de ausencia que no responden a la etosuximida y como alternativa a la fenitoína y la carbamazepina para tratar crisis focales
Gabapentina	Crisis focales Neuropatía periférica diabética Profilaxis de la migraña	*Síndrome de Stevens-Johnson* Sedación, mareos, ataxia, fatiga, irritación gastrointestinal	Hipersensibilidad a la gabapentina	Si bien la gabapentina aumenta el contenido de GABA en las neuronas y la neuroglia *in vitro,* su principal efecto anticrisis parece darse por la inhibición de los canales de calcio AVA La gabapentina tiene pocas interacciones con otros fármacos No parece que la gabapentina sea un antiepiléptico especialmente eficaz en la mayoría de los pacientes
Pregabalina	Neuropatía periférica diabética Fibromialgia Crisis focal (complementaria) Neuralgia postherpética	*Angioedema* Edema periférico, xerostomía, astenia, ataxia, mareos, somnolencia, temblores, visión borrosa, diplopía, euforia	Hipersensibilidad a la pregabalina	Con estructura similar a la de la gabapentina pero más potente Se utiliza para el tratamiento de las crisis focales en pacientes con disfunción hepática

Continúa

18/03/12 19:57

Golan3e_CH15_cast.indd 238

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la neurotransmisión eléctrica anómala en el sistema nervioso central *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
POTENCIADORES DE LOS CANALES DE GABA *Mecanismo: potenciación de la inhibición mediada por el GABA para aumentar la corriente de cloro por el canal*				
Benzodiazepinas: **Diazepam** **Lorazepam** **Midazolam** **Clonazepam**	Crisis focales y tonicoclónicas (diazepam, lorazepam, midazolam) Crisis de ausencia (clonazepam) Estado epiléptico Ansiedad Abstinencia del alcohol	Ataxia, mareos, somnolencia, fatiga	Glaucoma de ángulo cerrado agudo Glaucoma de ángulo abierto sin tratar	Las benzodiazepinas aumentan la afinidad del receptor de GABA por el GABA y con ello incrementan la corriente de cloro por el canal, lo que provoca la supresión del foco de la crisis y potencia la inhibición circundante Las benzodiazepinas suelen utilizarse sólo para abortar las crisis de forma aguda El clonazepam actúa de forma específica sobre los receptores de GABA del núcleo reticular, de forma que «apaga» la transmisión en el núcleo, con lo que inhibe la hiperpolarización mediada por el GABA del tálamo e inactiva indirectamente el canal de calcio de tipo T El clonazepam es el cuarto fármaco más utilizado para tratar las crisis de ausencia, por detrás de la etosuximida, el ácido valproico y la lamotrigina Las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas bajan con la carbamazepina o el fenobarbital
Barbitúricos: **Fenobarbital**	Crisis focales y tonicoclónicas Insomnio Sedación preoperatoria	*Síndrome de Stevens-Johnson, mielodepresión, hepatotoxicidad, osteopenia* Sedación, ataxia, confusión, mareos, disminución de la libido, depresión	Porfiria Disfunción hepática grave Enfermedad respiratoria	El fenobarbital se une a un sitio alostérico del receptor de GABA y potencia el efecto del GABA endógeno al prolongar la duración de la entrada de cloruro Los barbitúricos pueden agravar las crisis de ausencia El fenobarbital se utiliza sobre todo como fármaco alternativo en el tratamiento de las crisis focales y las crisis tonicoclónicas Las concentraciones plasmáticas de fenobarbital pueden aumentarse con ácido valproico o fenitoína
Vigabatrina	Epilepsia focal (resistente; complementario) Espasmos infantiles	*Insuficiencia hepática, pérdida de visión, ideas de suicidio* Artralgia, confusión, mareos, insomnio, pérdida de memoria, sedación, temblores, visión borrosa, diplopía, nistagmo, depresión	Hipersensibilidad a la vigabatrina	De autorización reciente Potencia indirectamente la actividad del GABA al inhibir su metabolismo

18/03/12 19:57

Golan3e_CH15_cast.indd 239

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO *Mecanismo: el felbamato inhibe el sitio de unión de la glicina del complejo receptor de NMDA-ionóforo, lo que provoca la supresión de la activación de la crisis. La rufinamida prolonga la inactivación del canal de sodio y puede inhibir los receptores de glutamato mGluR5*				
Felbamato	Epilepsia resistente, en especial crisis focales y tonicoclónicas	*Anemia aplásica, mielodepresión, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson* Fotosensibilidad, irritación gastrointestinal, pasos vacilantes y anómalos, mareos	Discrasia sanguínea Hepatopatía	El felbamato no tiene los efectos adversos sobre el comportamiento que se observan con los demás antagonistas del NMDA El felbamato es un antiepiléptico potente que no tiene efectos sedantes Se ha hallado relación entre el felbamato y la anemia aplásica letal y la insuficiencia hepática, y su uso está limitado a pacientes con epilepsia resistente
Rufinamida	Crisis focales Crisis atónicas del síndrome de Lennox-Gastaut	Mareos, fatiga, náuseas, vómitos, diplopía, somnolencia	Hipersensibilidad a la rufinamida Pacientes con síndrome del QT corto familiar	La rufinamida es un modesto inductor de la enzima P450 La rufinamida reduce las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, de noretindrona, de triazolam, de carbamazepina y de lamotrigina La rufinamida aumenta las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y fenitoína
OTROS ANTIEPILÉPTICOS *Mecanismos en investigación*				
Tiagabina	Crisis focales y tonicoclónicas (tratamiento complementario)	*Muerte súbita sin motivo aparente* Confusión, sedación, mareos, depresión, psicosis, irritación gastrointestinal	Hipersensibilidad a la tiagabina	Puede potenciar la actividad del GABA al bloquear la recaptación de GABA a las neuronas presinápticas Las concentraciones plasmáticas de tiagabina se reducen con la fenitoína, la carbamazepina o el fenobarbital Puede ser necesario administrar dosis más bajas de antiepilépticos que no inducen enzimas (p. ej., la gabapentina) o ajustar las dosis de tiagabina a partir de valores más bajos, para que se obtenga respuesta clínica
Topiramato	Crisis focales y tonicoclónicas (tratamiento complementario)	Sedación, lentitud psicomotora, fatiga, problemas del habla o el lenguaje, cálculos renales	Hipersensibilidad al topiramato	Puede inhibir los canales de sodio; puede potenciar la activación del canal del $GABA_A$ mediada por el GABA; puede antagonizar el receptor de AMPA
Levetiracetam	Crisis focales (tratamiento complementario)	*Anemia, leucocitopenia* Sedación, fatiga, descoordinación, psicosis	Hipersensibilidad al levetiracetam	Inhibe las descargas neuronales sin afectar a la excitabilidad neuronal normal
Zonisamida	Crisis focales y tonicoclónicas (tratamiento complementario)	Sedación, mareos, confusión, cefalea, anorexia, cálculos renales	Hipersensibilidad a la zonisamida	Puede inhibir el canal de sodio Las concentraciones plasmáticas de zonisamida bajan con la carbamazepina, la fenitoína o el fenobarbital

18/03/12 19:57

16

Farmacología de los anestésicos generales

Jacob Wouden y Keith W. Miller

INTRODUCCIÓN Y CASO 240-241
FARMACODINÁMICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS 241
La concentración alveolar mínima 241
Índices terapéuticos y analgésicos 242
La regla de Meyer-Overton 242
FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS . . 244
Conceptos de fisiología respiratoria 245
Equilibrio local 245
Equilibrio global 245
El modelo de captación 245
Equilibrio de la presión alveolar con la presión parcial inspirada 246
Equilibrio entre presión parcial alveolar y tisular 247
El paso limitante 248
Aplicaciones del modelo de captación 250
Efectos de los cambios en la ventilación 250
Efectos de los cambios en el gasto cardíaco 251
Efecto de la edad 251
Efectos de situaciones anormales 252
Control de la inducción 253
Recuperación 253
FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES Y LOS FÁRMACOS AUXILIARES 254
Anestésicos inhalados 254
Anestésicos intravenosos 255
Fármacos auxiliares 255
Anestesia equilibrada 256
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES 256
La regla de Meyer-Overton y la hipótesis de la liposolubilidad 256
Efectos sobre los canales iónicos 257
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 258
Lecturas recomendadas 259
ANEXO A 262
ANEXO B 263

INTRODUCCIÓN

Antes de que se descubrieran los **anestésicos generales,** el dolor y el shock limitaban enormemente las posibilidades de realizar una intervención quirúrgica. La mortalidad postoperatoria se redujo drásticamente tras la primera demostración pública del **éter etílico** en el Massachusetts General Hospital en 1846. Desde entonces, la administración de fármacos para inducir y mantener una anestesia se ha convertido en una especialidad médica independiente, y los anestesiólogos modernos se ocupan en la actualidad de todos los aspectos de la salud del paciente durante la intervención quirúrgica. Como parte de este proceso, el anestesiólogo controla la profundidad de la anestesia y mantiene el equilibrio homeostático con un arsenal de anestésicos inhalados e intravenosos, así como también muchos fármacos auxiliares.

Los anestésicos generales inducen una depresión generalizada y reversible del sistema nervioso central (SNC). Cuando un paciente está sometido a anestesia general, no percibe ninguna sensación. El estado anestésico consta de una pérdida del conocimiento, amnesia e inmovilidad (falta de respuesta a estímulos nocivos), pero no necesariamente de una analgesia completa. Otros efectos deseables que producen los anestésicos o los fármacos auxiliares durante la intervención quirúrgica pueden ser: relajación muscular, pérdida de los reflejos autónomos, analgesia y ansiólisis. Gracias a todos estos efectos resulta más fácil llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas de forma segura e indolora; ahora bien, hay efectos que tienen más importancia en determinados tipos de cirugía que en otros. Por ejemplo, en la cirugía abdominal se necesita la relajación casi completa de los músculos abdominales, mientras que en la neurocirugía suele necesitarse una anestesia leve que pueda disiparse rápidamente cuando el neurocirujano necesite juzgar la capacidad del paciente de responder a órdenes.

Este capítulo presenta un marco con el que comprender la farmacodinámica y la farmacocinética de los anestésicos generales en el contexto de las variables fisiológicas y fisiopatológicas.

Después de explicar la farmacología de agentes concretos y cómo se consigue un abordaje anestésico equilibrado, veremos lo que se sabe en la actualidad sobre el mecanismo de acción de los anestésicos generales.

Golan3e_CH16_cast.indd 240 18/03/12 19:57

CASO

Matthew es un niño de 7 años y 20 kg al que se le ha estado administrando quimioterapia con varios fármacos para tratarle un osteosarcoma del fémur derecho. Ahora ha llegado el momento de practicarle una resección quirúrgica.

- 8.00 p.m. (la noche anterior a la operación): el Dr. Snow, el anestesiólogo, tranquiliza al niño y a sus padres y recuerda lo importante que es que Matthew ayune después de medianoche para evitar que pueda aspirar el contenido del estómago mientras esté bajo los efectos de la anestesia general.
- 6.30 a.m.: Matthew se agarra a su madre y parece estar ansioso, caquéctico y dolorido. Sus signos vitales son estables, su pulso ha ascendido a 120 lat/min y su presión arterial es de 110/75 mm Hg. Le administran una dosis oral de midazolam (una benzodiazepina; v. cap. 12) para aliviar su ansiedad y para que pueda separarse de sus padres.
- 7.00 a.m.: el Dr. Snow le inyecta una pequeña cantidad de lidocaína por vía subcutánea (un anestésico local; v. cap. 11) antes de insertarle un catéter intravenoso (que con todo cuidado le oculta a Matthew hasta el último momento). A través del catéter, el Dr. Snow le administra una infusión de sulfato de morfina (un opioide; v. cap. 17) con fines analgésicos.
- 7.30 a.m.: el Dr. Snow rápidamente le induce la anestesia con un bolo intravenoso de 60 mg (3 mg/kg) de tiopental (un barbitúrico; v. cap. 12). Antes de que transcurran 45 s Matthew ha entrado en un estado anestésico profundo. El médico añade una dosis de suxametonio intravenosa (un relajante muscular despolarizante; v. cap. 9) para que resulte más fácil la intubación endotraqueal, y Matthew empieza a recibir respiración artificial.
- 7.32 a.m.: le administran una mezcla de anestésicos generales compuesta de un 2 % de isoflurano, un 50 % de óxido nitroso y un 48 % de oxígeno a través del respirador para mantener la anestesia.
- 7.50 a.m.: Matthew no responde, ni con movimientos ni con un aumento del tono simpático (p. ej., con un aumento de la frecuencia cardíaca o la presión arterial) a la primera incisión quirúrgica.
- 8.20 a.m.: el Dr. Snow se sobresalta al darse cuenta de que el pulso de Matthew ha caído a 55 lat/min y su presión arterial a 85/45 mm Hg. Se reprocha a sí mismo haberse olvidado de reducir la presión parcial inspirada de anestésico a medida que aumentaba la presión parcial venosa mixta, y reduce la concentración de isoflurano inspirado al 0,8 % al tiempo que mantiene la concentración de óxido nitroso al 50 %. En 15 min, el pulso y la tensión de Matthew remontan.
- 12:35 p.m.: después de una larga operación, el Dr. Snow deja de administrar isoflurano y óxido nitroso y empieza a administrar oxígeno puro durante unos minutos.
- 12:45 p.m.: en menos de 10 min, Matthew ya respira espontáneamente y puede responder a preguntas, aunque todavía está un poco adormilado. Los padres de Matthew se sienten aliviados al verle despierto y alerta después de más de 5 h de anestesia.

Preguntas

1. ¿Qué determina la velocidad de inducción y recuperación de la anestesia, y cómo varía en los niños en comparación con los adultos?
2. ¿Por qué es necesario reducir la presión parcial inspirada de isoflurano al cabo de unos minutos de anestesia (lo que el Dr. Snow en principio olvidó hacer)?
3. ¿Por qué le administró el Dr. Snow oxígeno puro al niño pocos minutos después de dejar de administrarle anestésicos?
4. ¿Qué ventajas tiene utilizar una mezcla de dos anestésicos (en este ejemplo, óxido nitroso e isoflurano) en vez de sólo uno u otro?

FARMACODINÁMICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS

Los anestésicos generales se distribuyen bien a todas las partes del organismo, si bien se concentran en mayor cantidad en los tejidos grasos. El SNC es el principal sitio de acción de los anestésicos. Lo más probable es que la pérdida del conocimiento y la amnesia que producen se deban a que éstos actúan a nivel supraespinal (es decir, en el tronco encefálico, el mesencéfalo y la corteza cerebral), mientras que la inmovilidad en respuesta a estímulos nocivos se deberá a una depresión tanto de la vía supraespinal como espinal. Las distintas zonas del SNC se afectan de forma diferente con los anestésicos generales; de ahí vienen las fases clásicas que se observan al ir aumentando la profundidad de la anestesia (fig. 16-1).

La concentración alveolar mínima

Para controlar la profundidad de la anestesia, el anestesiólogo tiene que vigilar de forma bastante precisa la concentración de anestésico en el SNC. Esta concentración viene representada por la presión parcial de anestésico en el SNC, que también se denomina **presión parcial en el SNC,** P_{SNC} (v. en el cuadro 16-1 una explicación de las presiones parciales frente a las concentraciones, y un glosario de abreviaturas y símbolos en el anexo A). El anestesiólogo mantiene la P_{SNC} dentro del intervalo deseado variando la **presión parcial inspirada,** P_I. Como el valor de P_{SNC} no puede controlarse de manera directa, habitualmente se infiere de la **presión parcial alveolar,** P_{alv}. La P_{alv} es un sustituto útil de la P_{SNC}, gracias a que ésta reproduce los cambios de la P_{alv} con sólo un leve retraso temporal (como veremos a continuación). La P_{alv} puede medirse directamente como la presión parcial del anestésico en el gas exhalado teleespiratorio, en el momento en que el espacio muerto ya no contribuya al gas exhalado.

La P_{alv} que se alcanza con la anestesia más leve posible se denomina **concentración alveolar mínima (CAM).** Concretamente, la CAM es la P_{alv} que anula todo movimiento en respuesta a una incisión quirúrgica en el 50 % de los pacientes. La potencia de un anestésico va en relación inversa a su CAM: si la CAM es pequeña, la potencia será alta, y bastará una presión parcial relativamente baja para inducir la anestesia.

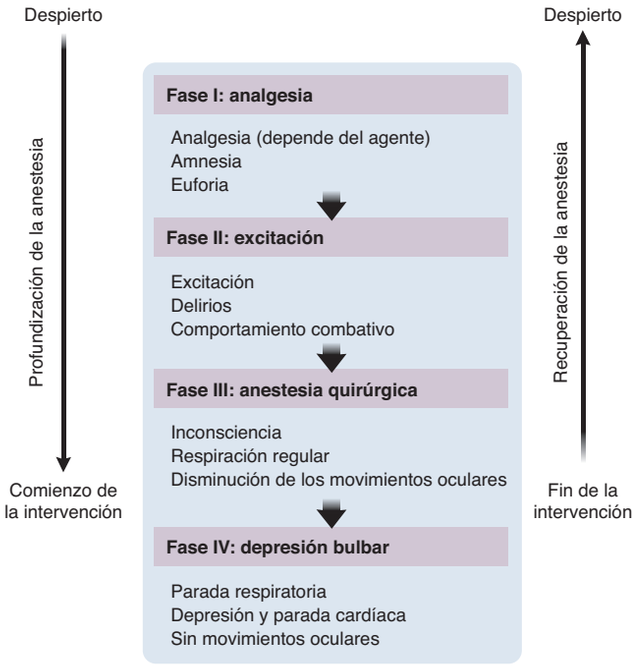


FIGURA 16-1. Las fases de la anestesia. La profundización del estado anestésico puede dividirse en cuatro fases, según lo observado con el éter etílico. La analgesia de la fase I es variable y depende de cada anestésico. Con la inducción rápida, el paciente pasa con rapidez por la fase de «excitación» indeseable (fase II). Normalmente se empieza a intervenir quirúrgicamente en la fase III. El anestesiólogo tiene que tomar precauciones para evitar la fase IV, que empieza por una parada respiratoria. La parada cardíaca ocurre posteriormente en esta cuarta fase. Durante la recuperación de la anestesia, el paciente pasa por las mismas fases en sentido contrario.

Por ejemplo, el **isoflurano** (que tiene una CAM de 0,0114 atm) es mucho más potente que el **óxido nitroso,** que tiene una CAM de 1,01 atm (tabla 16-1).

Índices terapéuticos y analgésicos

Para inducir la pérdida de respuesta frente a estímulos muy nocivos, como la intubación endotraqueal, se necesita una presión parcial de anestésico mayor que la necesaria para la pérdida de respuesta frente a una incisión quirúrgica (fig. 16-2). Si las presiones parciales de anestésico son aún mayores, pueden inducir una depresión bulbar. No obstante, en general, los anestésicos tienen unas **curvas dosis-respuesta** pronunciadas y unos índices terapéuticos bajos, que se definen como la relación entre la $\mathbf{PL_{50}}$ (la presión parcial que es mortal en el 50 % de los individuos) y la CAM (que es la análoga de la DE_{50}; v. cap. 2). Es más, la variabilidad entre los pacientes en su respuesta a una dosis determinada es pequeña. Por tanto, en todos los pacientes, las concentraciones de anestésico que causan una parada respiratoria y cardíaca no son mucho mayores que las que inducen una anestesia general. Hay que señalar que no existe ningún antagonista farmacológico de los anestésicos generales que contrarreste las concentraciones altas de anestésico en caso de que se llegue a ellas de forma inadvertida. Si bien estas desventajas se compensan parcialmente con la capacidad de controlar la P_{SNC} mediante el control de la P_I (es decir, el anestésico se puede espirar), la combinación entre un índice terapéutico bajo y la falta de antagonistas significa que los anestésicos son fármacos peligrosos, y que para administrarlos de forma segura y correcta se necesita formación especializada.

El alivio del dolor (analgesia) puede conseguirse, o no, a una presión parcial inferior a la necesaria para la anestesia quirúrgica. La presión parcial a la que el 50 % de las personas pierden la nocicepción es la PA_{50} (presión parcial que provoca la analgesia en el 50 % de los pacientes), y el **índice analgésico** es el cociente entre la CAM y la PA_{50}. Un índice analgésico alto significa que puede inducirse la analgesia a una presión parcial de anestésico notablemente inferior a la necesaria para la anestesia quirúrgica. Por ejemplo, el óxido nitroso tiene un índice analgésico alto y es, por tanto, un buen analgésico, mientras que el **halotano** tiene un índice analgésico bajo y es, por tanto, un mal analgésico.

La regla de Meyer-Overton

La potencia de un anestésico puede inferirse de sus características fisicoquímicas. El factor de predicción más fiable ha sido la solubilidad del anestésico en aceite de oliva (o en otro disolvente lipófilo, como el octanol), lo cual viene indicado por el **coeficiente de partición aceite/gas, λ(aceite/gas)** (cuadro 16-2). Concretamente, *la potencia de un anestésico asciende a medida que lo hace su solubilidad en aceite.* Es decir, *a medida que asciende λ(aceite/gas), baja la CAM.*

La relación entre la CAM y el λ(aceite/gas) es tal que la CAM multiplicada por el λ(aceite/gas) es casi constante, inde-

CUADRO 16-1. Presión parcial frente a concentración

La **presión parcial** del gas A en una mezcla de gases es la porción de la presión total que brinda el gas A. Con gases ideales, la presión parcial del gas A se obtiene multiplicando la presión total por la fracción molar de A en la mezcla (es decir, la fracción de moléculas en la mezcla representada por el gas A). La concentración del gas A en la mezcla ($[A]_{mezcla}$) es el número de moles del gas A (n_A) dividido por el volumen (V); $[A]_{mezcla}$ puede obtenerse también con la ecuación de los gases ideales dividiendo la presión parcial del gas A (P_A) por la temperatura (T) y la constante universal de gases (R):

$$[A]_{mezcla} = n_A/V = P_A/RT$$

Los anestésicos inhalados se disuelven en los tejidos del organismo, como la sangre y el cerebro. La presión parcial de un gas disuelto en un líquido es igual a la presión parcial del gas libre en equilibrio con ese líquido. Con los gases son convenientes las presiones parciales, ya que las presiones parciales de todos los compartimentos son iguales en la fase de equilibrio. Esto es así independientemente de que los compartimentos contengan gas que esté en la forma gaseosa (alvéolos) o disuelta (tejidos). Por el contrario, las concentraciones dentro de compartimentos distintos no son iguales en equilibrio. Para convertir la presión parcial de un gas disuelto, en su concentración dentro del disolvente, la presión parcial se multiplica por una medida de solubilidad conocida como el **coeficiente de partición disolvente/gas.**

TABLA 16-1. Propiedades de los anestésicos inhalados

ANESTÉSICO	CAM (atm)	COEFICIENTES DE PARTICIÓN DISOLVENTE/GAS		CONCENTRACIÓN EN ACEITE A 1 CAM
		λ(aceite/gas) ($l_{gas}\ l_{tejido}^{-1}\ atm^{-1}$)	λ(sangre/gas) ($l_{gas}\ l_{tejido}^{-1}\ atm^{-1}$)	λ(aceite/gas) × CAM ($l_{gas}\ l_{tejido}^{-1}$)
Óxido nitroso	1,01	1,4	0,47	1,4
Desflurano	0,06	19	0,45	1,1
Sevoflurano	0,02	51	0,65	1,0
Éter etílico	0,019	65	12	1,2
Enflurano	0,0168	98	1,8	1,6
Isoflurano	0,0114	98	1,4	1,1
Halotano	0,0077	224	2,3	1,7

Aquí enumeramos los anestésicos inhalados que se usan habitualmente en orden ascendente de potencia (o descendente de concentración alveolar mínima [CAM]). También incluimos los coeficientes de partición disolvente/gas λ(aceite/gas) y λ(sangre/gas) importantes. λ(aceite/gas) define la potencia del anestésico (cuanto mayor sea, más potente es el gas), mientras que λ(sangre/gas) define la velocidad de inducción y recuperación de la anestesia (cuanto menor sea, más rápido). El producto de λ(aceite/gas) y la CAM de estos anestésicos tiene un valor bastante constante de 1,3 $l_{gas}\ l_{tejido}^{-1}$ (con una desviación estándar de 0,27). Esto ilustra la regla de Meyer-Overton; también viene ilustrada esta regla en la figura 16-3. Obsérvese también que la tendencia general de los anestésicos es que un λ(aceite/gas) mayor tiende a tener un λ(sangre/gas) también mayor; esto implica que frecuentemente haya una compensación entre la potencia y la velocidad de inducción entre los anestésicos inhalados. Las estructuras de estos fármacos aparecen representadas en la figura 16-14.

pendientemente de la identidad del anestésico. Como la multiplicación del coeficiente de partición por la presión parcial da como resultado la concentración de anestésico (cuadro 16-2), esto equivale a decir que, a 1 CAM, la concentración de anestésico en un disolvente lipófilo (como el aceite de oliva) es casi constante con casi todos los anestésicos. Por tanto, la CAM, que varía según el anestésico, sería en realidad la presión parcial necesaria para alcanzar una concentración concreta de aneste-

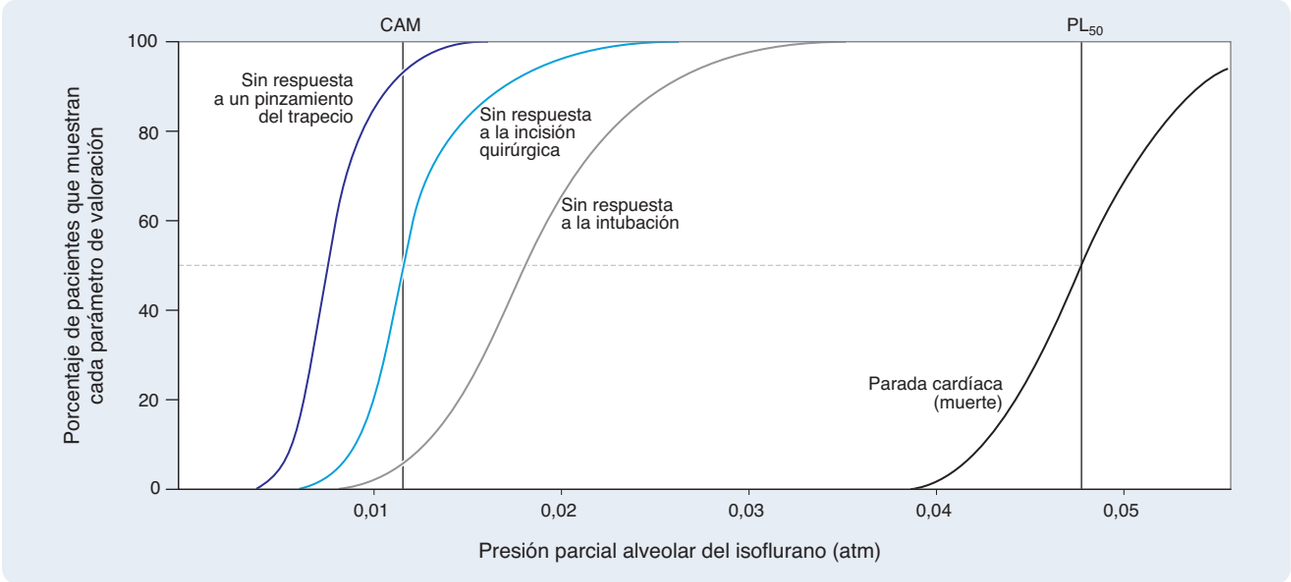


FIGURA 16-2. Curvas de relación dosis-respuesta para varios parámetros de valoración. Estas curvas representan el porcentaje de pacientes que muestran la ausencia de respuesta a varios estímulos de referencia y la parada cardíaca a medida que aumenta la presión parcial alveolar (P_{alv}) de isoflurano. Obsérvese que las curvas dosis-respuesta son muy pronunciadas, en especial con los estímulos leves, y que se necesitan presiones parciales mayores para conseguir una falta de respuesta a estímulos más fuertes. En el ejemplo representado, la falta de respuesta a la intubación en el 50 % de los pacientes necesita casi 0,02 atm de isoflurano, mientras que la falta de respuesta a un pinzamiento del trapecio necesita sólo 0,008 atm. La concentración alveolar mínima (CAM) se define como la P_{alv} a la que el 50 % de los pacientes no responden a una incisión en la piel. El índice terapéutico se define como la presión letal (PL_{50}) dividida entre la CAM. La curva teórica de parada cardíaca se deriva de un índice terapéutico conocido de alrededor de 4 para el isoflurano. Por consiguiente, el anestesiólogo tiene que vigilar estrechamente a cada paciente para conseguir el efecto deseado sin provocarle una depresión cardíaca.

CUADRO 16-2. Coeficientes de partición

El **coeficiente de partición disolvente/gas, λ(disolvente/gas),** define la solubilidad de un gas en un disolvente o, lo que es lo mismo, cómo el gas «se reparte» entre su estado gaseoso y la solución. Más concretamente, λ(disolvente/gas) es el cociente entre la cantidad de gas disuelta en un volumen dado de disolvente y la cantidad de gas libre que ocuparía el mismo volumen de espacio, todo a temperatura (25 ºC) y presión (1,0 atm) normales (condiciones normales). El disolvente puede ser aceite de oliva, sangre o tejido cerebral, por ejemplo.

Las cantidades disueltas de gas suelen darse no en moles, sino en el volumen que el gas ocuparía en condiciones normales en estado gaseoso. Recuérdese que, para convertir moles en litros en condiciones normales, se multiplica por el volumen de 1 mol de gas a 25 ºC y 1,0 atm (es decir, por 24,5 l/mol). Por tanto, el λ(disolvente/gas) es el número de litros de gas que se disolverán en 1 l de disolvente por cada atmósfera de presión parcial. [Obsérvese que las unidades de λ(disolvente/gas) son $l_{gas}\ l_{disolvente}^{-1}\ atm^{-1}$, o simplemente atm^{-1}.]

Con un disolvente concreto, un gas con un λ(disolvente/gas) elevado es más soluble en ese disolvente. Por ejemplo, el éter etílico tiene un λ(sangre/gas) de aproximadamente 12 $l_{éter\ etílico}\ l_{sangre}^{-1}\ atm^{-1}$, de modo que es relativamente soluble en la sangre. Por el contrario, el óxido nitroso tiene un λ(sangre/gas) de unos 0,47 $l_{óxido\ nitroso}\ l_{sangre}^{-1}\ atm^{-1}$, de modo que es relativamente insoluble en sangre (la tabla 16-1 y la figura 16-8 contienen más ejemplos).

De igual modo, un gas puede tener solubilidades diferentes en disolventes distintos. Los disolventes o los tejidos en los que un gas tiene un coeficiente de partición mayor (solubilidad alta) disolverán grandes cantidades de gas a una presión parcial dada, con lo que se alcanzará una concentración alta del gas en ese disolvente o tejido. Por tanto, tendrán que transferirse grandes cantidades de gas para cambiar la presión parcial de manera apreciable. Por el contrario, los disolventes o los tejidos en los que el gas tenga un coeficiente de partición pequeño (solubilidad baja) disolverán sólo pequeñas cantidades del gas a una presión parcial dada. En este caso, al transferir una cantidad pequeña del gas cambiará notablemente la presión parcial (v. fig. 16-8).

Con cualquier presión parcial dada, la ley de Henry de soluciones diluidas permite calcular la concentración del gas A en un disolvente ($[A]_{solución}$) a partir de λ(disolvente/gas). La presión parcial se multiplica por el coeficiente de partición para calcular la concentración en l_{gas} por $l_{disolvente}$. El resultado se divide por el volumen de 1 mol de gas a 25 ºC a 1,0 atm (24,5 l/mol) para obtener la concentración molar.

$$[A]_{solución} = P_{disolvente} \times \lambda(\text{disolvente/gas}) \quad \{\text{en } l_{gas}/l_{disolvente}\}$$
$$= P_{disolvente} \times \lambda(\text{disolvente/gas})/(24{,}5\ \text{l/mol}) \quad \{\text{en mol}_{gas}/l_{disolvente}\}$$

Por ejemplo, como el λ(sangre/gas) del óxido nitroso es 0,47 $l_{óxido\ nitroso}\ l_{sangre}^{-1}\ atm^{-1}$, si la presión parcial del óxido nitroso en la sangre es de 0,50 atm, la concentración es 0,50 atm × 0,47 $l_{óxido\ nitroso}\ l_{sangre}^{-1}\ atm^{-1}$ = 0,24 $l_{óxido\ nitroso}\ l_{sangre}^{-1}$ o 9,6 mM (después de dividir por 24,5 l/mol). Obsérvese también que al duplicar la presión parcial se duplicará la concentración.

También puede definirse un coeficiente de partición como el reparto de un gas entre dos disolventes. Por ejemplo, el coeficiente de partición tejido/sangre, λ(tejido/sangre), es el cociente entre la concentración molar del gas en el tejido ($[A]_{tejido}$) y la concentración molar del gas en la sangre ($[A]_{sangre}$) en equilibrio (obsérvese que este coeficiente no tiene unidades). De la ecuación anterior en la que hemos establecido la concentración y del hecho de que las presiones parciales son iguales en equilibrio, se infiere que

$$\lambda(\text{tejido/sangre}) = [A]_{tejido}/[A]_{sangre} = \lambda(\text{tejido/gas})/\lambda(\text{sangre/gas})$$

sico en un medio lipófilo, como las bicapas lipídicas del SNC. Esta correlación, conocida como la **regla de Meyer-Overton,** es válida en al menos cinco órdenes de magnitud de potencia de los anestésicos (fig. 16-3). La constante que representa la concentración de anestésico a 1 CAM es de 1,3 l de gas por litro de aceite (l_{gas}/l_{aceite}), o 0,05 M después de dividir por el volumen de un mol (cuadro 16-2). Por tanto, si se conoce el λ(aceite/gas) de un anestésico, se puede estimar su CAM con esta ecuación (v. también tabla 16-1):

$$\text{CAM} \approx 1{,}3/\lambda\text{(aceite/gas)} \qquad \textbf{Ecuación 16-1}$$

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS

Con un modelo cardiopulmonar de **captación** de anestésico desde los alvéolos a la circulación y de la **distribución** de anestésico de la circulación a los tejidos puede determinarse la velocidad a la que se eleva la presión parcial del anestésico en el SNC. El anestesiólogo tiene que navegar por el pequeño margen que hay entre la posibilidad de que un paciente se despierte y la de causarle una depresión bulbar, y para ello tiene que predecir los efectos de varias respuestas fisiológicas y enfermedades sobre la profundidad de la anestesia. Por ejemplo, conociendo las características de distribución de los anestésicos, el Dr. Snow supo responder correctamente a la hipotensión de Matthew al reducir la P_I del isoflurano sin causar una hipercorrección ni hacer que el niño se despertara.

El anestesiólogo tiene que conocer las diferencias en la farmacocinética de los distintos anestésicos. Las características farmacocinéticas de un anestésico general ideal son que el anestésico ofrezca una inducción rápida y placentera de la anestesia quirúrgica, seguida de una recuperación fluida y rápida a un estado consciente y totalmente funcional. A continuación hablaremos de la farmacocinética de varios agentes por separado; en esta sección trataremos los principios generales del **modelo de captación,** que se sirve de la fisiología respiratoria y cardiovascular para predecir la farmacocinética de los anestésicos inhalados. Como explicamos a continuación, el modelo de captación se basa en calcular el tiempo necesario para que se alcance un equilibrio entre las presiones parciales del anestésico en los tejidos y la presión parcial inspirada del anestésico.

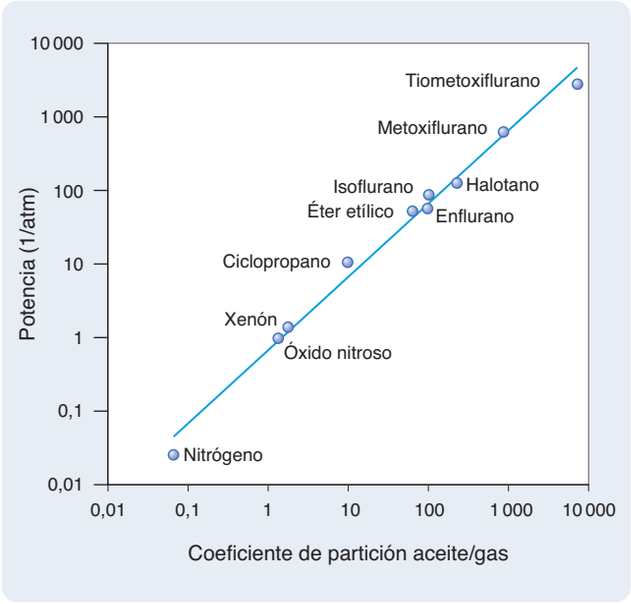


FIGURA 16-3. La regla de Meyer-Overton. Las moléculas con un coeficiente de partición aceite/gas mayor [λ(aceite/gas)] son anestésicos generales más potentes. Esta gráfica con doble escala logarítmica representa la muy estrecha relación entre la solubilidad en lípidos [λ(aceite/gas)] y la potencia del anestésico en un intervalo de cinco órdenes de magnitud. Obsérvese que incluso gases como el xenón y el nitrógeno pueden actuar como anestésicos generales al inhalarlos a presiones parciales suficientemente altas. La ecuación que describe la línea es: Potencia = λ(aceite/gas)/1,3. Recuérdese que la potencia = 1/CAM.

Conceptos de fisiología respiratoria

Equilibrio local

Durante una anestesia general, el paciente (ya sea de forma espontánea o mediante un respirador) respira un anestésico, o una mezcla de anestésico, junto con oxígeno o aire normal. Una vez que el gas anestésico alcanza los alvéolos, tiene que difundirse por el epitelio respiratorio al lecho capilar alveolar. Según la ley de Fick, la velocidad de difusión del gas a través de una lámina de tejido en sentido favorable a su gradiente de presión parcial es proporcional al área del tejido y a la diferencia de presión parcial entre los dos lados, y es inversamente proporcional al grosor de la lámina:

$$\text{Velocidad de difusión} = D \times (A/l) \times \Delta P \qquad \text{Ecuación 16-2}$$

donde D es la constante de difusión, A el área, l el espesor y ΔP el diferencial de la presión parcial.

Un principio obvio por la ley de Fick es que es la igualación de la presión parcial del gas, y no su concentración, lo que define el acercamiento al equilibrio a través de una lámina que ejerza de barrera. Por tanto, en el punto de equilibrio (es decir, cuando la velocidad de difusión neta es 0), la presión parcial de los dos compartimentos es la misma, aun cuando la concentración en ambos pueda ser diferente.

Gracias a su enorme área de superficie alveolar (~ 75 m^2, casi la mitad de una pista de tenis) y a su fino epitelio (~ 0,3 μm, que es menos de la vigésima parte del diámetro de un eritrocito), el pulmón optimiza la velocidad de difusión del gas. Por consiguiente, la P_{alv} y la presión parcial arterial generalizada, P_{art}, son casi idénticas todo el tiempo. (En personas normales hay pequeñas derivaciones fisiológicas que mantienen el valor de P_{art} ligeramente por debajo de P_{alv}.) Al emplear los pulmones como sistema de captación de los anestésicos inhalados, los anestesiólogos aprovechan el sistema de absorción de oxígeno del organismo.

De forma similar, los lechos capilares de los tejidos han evolucionado para aportar oxígeno con gran rapidez a todas las células del organismo. Las distancias entre arteriolas son pequeñas, y las distancias de las vías de difusión son del orden del diámetro de una célula. Esto tiene como consecuencia que la P_{art} de un anestésico general pueda equilibrarse por completo con los tejidos en el tiempo necesario para que la sangre atraviese el lecho capilar. De igual modo, la presión parcial de las vénulas poscapilares $P_{vénulas}$ es igual a la presión parcial en el tejido P_{tejido}.

Otra forma de presentar la conclusión anterior es que *la transferencia de anestésico tanto en los pulmones como en los tejidos está limitada por la perfusión más que por la difusión.* Como la perfusión es un factor limitante, el aumento de la velocidad de difusión (p. ej., al utilizar un anestésico con un peso molecular más bajo) no aumentará, por sí mismo, la velocidad de inducción de la anestesia.

Equilibrio global

Si se inspira un anestésico durante un período lo bastante prolongado, todos los compartimentos del organismo se equilibrarán a la misma presión parcial (igual a P_I). Este equilibrio global puede dividirse en una serie de equilibrios de presión parciales entre cada compartimento sucesivo y su flujo de entrada de anestésico. En el caso de los tejidos, el flujo de entrada es el caudal sanguíneo arterial, y la presión parcial es aproximadamente igual a P_{alv}. En el caso de los alvéolos, el flujo de entrada es la ventilación alveolar con la presión parcial P_I.

La **constante de tiempo τ** describe la velocidad de aproximación de la presión parcial de un compartimento a la del flujo de entrada. Concretamente, τ es el tiempo necesario para que el equilibrio se alcance en un 63 %. Esta constante de tiempo resulta cómoda, ya que puede calcularse dividiendo la **capacidad volumétrica** del compartimento (en relación con el medio de administración; v. a continuación) por el **caudal.** Dicho de otra forma: una vez que ha pasado por el compartimento un volumen de flujo igual a la capacidad del compartimento, la presión parcial del anestésico en él (es decir, en los tejidos o en los alvéolos) será el 63 % de la presión parcial del flujo de entrada (es decir, en el flujo sanguíneo arterial o la ventilación alveolar, respectivamente). El equilibrio será del 95 % una vez que transcurra el tiempo correspondiente a tres constantes de tiempo.

$$\tau = \text{capacidad volumétrica/caudal} \qquad \text{Ecuación 16-3}$$

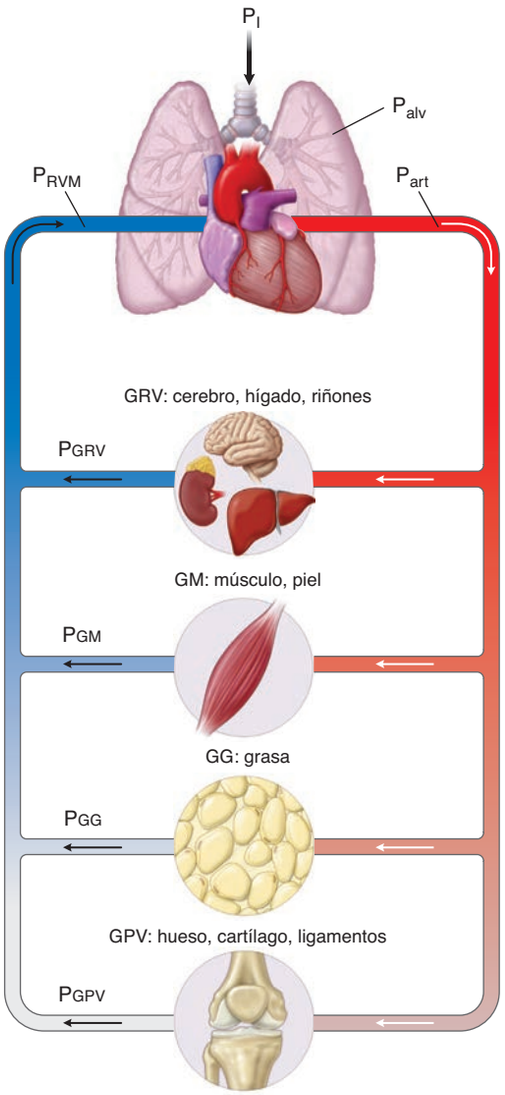
$$P_{\text{compartimento}} = P_{\text{flujo}}[1 - e^{-(t/\tau)}] \qquad \text{Ecuación 16-4}$$

donde t es el tiempo transcurrido.

Estas ecuaciones describen algo que debería ser intuitivo: el equilibrio de la presión parcial del compartimento con el flujo de entrada es más rápido (es decir, la constante de tiempo es menor) cuando el caudal de entrada es mayor o la capacidad volumétrica del compartimento es menor.

El modelo de captación

En aras de la sencillez, el modelo de captación y distribución de anestésico organiza los tejidos del organismo en grupos basados en características parecidas. Cada grupo podría concebirse como un contenedor con una capacidad concreta de anestésico y un caudal concreto de flujo sanguíneo que aporta anestésico. Según un planteamiento conveniente a nuestros fines, los tejidos se agrupan en tres compartimentos principales que están per-



Grupo de tejido	Gasto cardíaco (%)	Peso corporal (%)	Cap. vol. N_2O a P_{alv} = 0,8 atm	Cap. vol. halo. a P_{alv} = 0,8 atm
GRV	75 %	9 %	2,6 l	0,30 l
GM	18 %	50 %	16 l	3,0 l
GG	5,5 %	19 %	12 l	17 l
GPV	1,5 %	22 %	7,0 l	1,3 l

FIGURA 16-4. Distribución del gasto cardíaco y capacidad volumétrica de los anestésicos generales en los principales compartimentos tisulares. Los tejidos del organismo pueden dividirse en cuatro grupos en función de su perfusión y su capacidad de captar anestésico. Estos grupos son: el grupo rico en vasos (GRV), el grupo muscular (GM), el grupo graso (GG) y el grupo pobre en vasos (GPV). (La contribución del GPV normalmente se omite en la mayoría de los modelos farmacocinéticos de anestesia.) El GRV, que contiene los órganos internos, entre ellos el cerebro, constituye un porcentaje pequeño del peso corporal total (9 %), tiene la menor capacidad de captación de anestésico y recibe la mayor parte del gasto cardíaco (75 %). Su alta perfusión y su baja capacidad permiten a la presión parcial en el GRV (P_{GRV}) equilibrarse rápidamente con la presión parcial arterial (P_{art}). También, el GRV es el que más contribuye a la presión parcial del retorno venoso mixto P_{RVM}, que es igual a (0,75 P_{GRV} + 0,18 P_{GM} + 0,055 P_{GG} + 0,015 P_{GPV}). cap. vol., capacidad volumétrica; halo., halotano; N_2O, óxido nitroso; P_{alv}, presión alveolar.

fundidos en paralelo (fig. 16-4). El **grupo rico en vasos (GRV),** formado por el SNC y las vísceras, tiene una capacidad baja y un flujo elevado. El **grupo muscular (GM),** que consta de los músculos y la piel, tiene una capacidad alta y un flujo moderado. Y el **grupo graso (GG)** tiene una capacidad muy alta y un flujo bajo. (Un cuarto grupo, el **grupo pobre en vasos [GPV],** que se compone de los huesos, los cartílagos y los ligamentos, tiene una capacidad y un flujo insignificantes, por lo que el hecho de omitirlo no afecta notablemente al modelo.)

La velocidad a la que aumenta la presión parcial en el GRV (P_{GRV}) resulta especialmente interesante, ya que en este grupo se incluye el SNC. El equilibrio global de la P_{GRV} con la P_I se da en dos pasos, cada uno de los cuales puede ser limitante. Primero se equilibran las presiones parciales alveolares e inspiradas (P_{alv} se aproxima a P_I, o $P_{alv} \rightarrow P_I$), y después la P_{GRV} (y más concretamente la P_{SNC}) se equilibra con la P_{art} (que es básicamente igual a la P_{alv}) ($P_{GRV} \rightarrow P_{art}$). En el texto que viene a continuación tendremos presente la constante de tiempo de cada uno de estos dos pasos, y definiremos las condiciones en las que uno u otro será limitante.

Equilibrio de la presión alveolar con la presión parcial inspirada

Desde un punto de vista conceptual, el equilibrio de P_{alv} con P_I es el primer paso del equilibrio de la P_{GRV} con la P_I. Durante la inducción de la anestesia, la P_{GRV} nunca puede ser mayor que la P_{alv}; si ésta se eleva despacio, la P_{GRV} también tiene que aumentar despacio.

Para calcular la constante de tiempo de la aproximación de P_{alv} a P_I, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$, se tendrán que definir el caudal y la capacidad volumétrica. El medio de administración es el gas libre que llega por las vías respiratorias, y el compartimento está formado por

el pulmón y los alvéolos. La capacidad volumétrica es sencillamente el volumen de gas que permanece en los pulmones después de la exhalación normal, o la **capacidad residual funcional** (CRF, que en un adulto normal suele ser de ~ 3 l). Supongamos en principio que el único componente del caudal sea la velocidad de **ventilación alveolar** que administra el anestésico (V_{alv} = {volumen telespiratorio – espacio muerto} × frecuencia respiratoria; en un adulto normal, V_{alv} = {0,5 l – 0,125 l} × 16 min^{-1} ≈ 6 l/min). Entonces,

$$\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\} = CRF/V_{alv} \qquad \textbf{Ecuación 16-5}$$

un valor habitual de $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ es 3 l/6 l/min, o 0,5 min, con independencia del gas concreto que se inhale. En niños, como la frecuencia de V_{alv} es mayor y la CRF es menor (ya que tienen unos pulmones más pequeños), la constante de tiempo tiende a acortarse y a acelerar el equilibrio entre las P_{alv} y P_I.

Hasta este punto hemos asumido que no se capta anestésico en el flujo sanguíneo, lo que sí ocurriría si la solubilidad de aquel en la sangre fuera cero. En la práctica, en el mismo instante en que la V_{alv} suministra anestésico a los alvéolos se está eliminando también de éstos al difundirse el anestésico al flujo sanguíneo. El equilibrio entre la administración y la eliminación es análogo a verter agua en un cubo con agujeros (fig. 16-5): el nivel de agua en el cubo (que representa la P_{alv}) está determinado tanto por la velocidad a la que se vierte agua (la ventilación por minuto) como por el tamaño de la fuga (la velocidad de captación de anestésico por flujo sanguíneo desde los alvéolos). Al aumentar la entrega de anestésico (p. ej., con una velocidad de ventilación mayor o una P_I mayor), asciende la P_{alv} del gas, igual que cuando se vierte agua más rápido asciende el nivel de agua en el cubo.

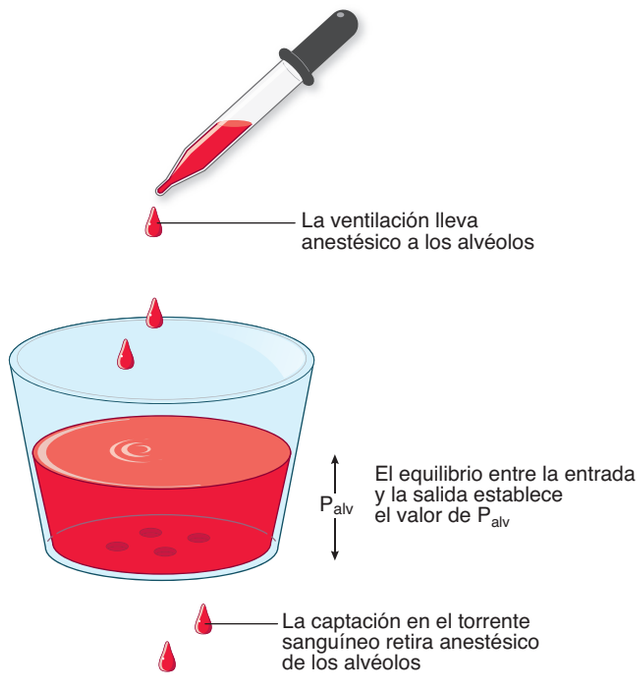


FIGURA 16-5. Determinantes de la presión parcial alveolar de un anestésico inhalado. La presión parcial alveolar (P_{alv}), representada por la profundidad de líquido en el cubo, se debe al equilibrio entre la administración por ventilación y la eliminación por captación en el flujo sanguíneo. Un aumento en la administración de anestésico por causa del aumento en la ventilación o bien un aumento de la presión parcial inspirada de anestésico eleva la P_{alv}. Por el contrario, un aumento de la captación en el torrente sanguíneo, ya sea por un λ(sangre/gas) elevado o por un aumento del gasto cardíaco, reduce la P_{alv}.

Por el contrario, al incrementar la retirada del anestésico (p. ej., incrementando la velocidad de perfusión o utilizando un anestésico más soluble en sangre) descenderá la P_{alv} del gas; esto es parecido a hacer que el cubo pueda perder más agua. Por tanto, la captación de anestésico por el flujo sanguíneo desde los alvéolos constituye un componente negativo de flujo (es decir, un flujo que sale de los pulmones), lo cual prolonga la constante de tiempo más que en el caso teórico en el que $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ sea igual a la CRF dividida entre V_{alv}.

La magnitud del aumento en la constante de tiempo en comparación con el caso limitante depende de la velocidad de captación del anestésico en la sangre, con una $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ más prolongada gracias a que la captación es mayor. Si se conoce el gasto cardíaco (es decir, el volumen de sangre que bombea el corazón en 1 min) y el valor de la diferencia instantánea entre la P_{art} pulmonar (que equivale a la presión parcial generalizada en el retorno venoso mixto, P_{RVM}) y la presión parcial venosa pulmonar (que equivale a la presión parcial arterial sistémica, P_{art}), se puede calcular la velocidad de captación de un gas de los alvéolos:

$$\textbf{Velocidad de captación } \{\text{en } l_{gas}/min\} = \lambda(\text{sangre/gas}) \times (P_{art} - P_{RVM}) \times GC \qquad \textbf{Ecuación 16-6}$$

donde GC es el gasto cardíaco en litros de sangre por minuto. La ecuación 16-7 deriva de la ecuación 16-6, ya que la concentración de anestésico $[A]_{sangre}$ es igual a λ(sangre/gas) × P_{sangre} (v. cuadro 16-2):

$$\textbf{Velocidad de captación} = ([A]_{art} - [A]_{RVM}) \times GC \qquad \textbf{Ecuación 16-7}$$

Si cualquiera de los términos de estas ecuaciones se acerca a cero, la velocidad de captación se vuelve pequeña, y la administración de anestésico con la ventilación lleva la P_{alv} hacia la P_I. Dicho de otra forma: el equilibrio de la P_{alv} con la P_I es más rápida (es decir, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ es más pequeña) cuando la solubilidad en sangre del anestésico es menor [λ(sangre/gas) más pequeña], el gasto cardíaco es más bajo o hay menos diferencia entre la P_{art} (≈ alveolar) y la presión parcial venosa.

Equilibrio entre presión parcial alveolar y tisular

Además del equilibrio entre la P_{alv} y la P_I, tiene que alcanzarse el equilibrio entre la P_{tejido} y la P_{art} (que es casi igual a la P_{alv}) para que la P_{tejido} se equilibre con la P_I. Los cambios en la P_{alv} se transmiten rápidamente a las arteriolas sistémicas, ya que el equilibrio a través del epitelio pulmonar es rápido y el tiempo de circulación de las venas pulmonares a los capilares de los tejidos es, por lo general, inferior a 10 s. Por tanto, la constante de tiempo del equilibrio entre la P_{tejido} y la P_{alv} puede estimarse como la constante de tiempo de equilibrio entre la P_{tejido} y la P_{art}. Para calcular la constante de tiempo $\tau\{P_{tejido} \rightarrow P_{art}\}$, hay que definir la capacidad del compartimento y la velocidad de flujo del medio de administración. La velocidad de flujo es sencillamente la velocidad a la que la sangre perfunde el tejido. Recuérdese que la capacidad es una capacidad volumétrica con respecto al medio de administración. Concretamente, *la capacidad es el volumen que el tejido necesitaría para contener todo su gas si la solubilidad del gas en el tejido fuera la misma que en la sangre.* (Esta definición es parecida a la del volumen de distribución de un fármaco; v. cap. 3):

$$\textbf{Capacidad volumétrica relativa del tejido} = ([A]_{tejido} \times Vol_{tejido})/[A]_{sangre} \qquad \textbf{Ecuación 16-8}$$

TABLA 16-2. Coeficientes de partición tejido/sangre

	COEFICIENTES DE PARTICIÓN TEJIDO/SANGRE		
ANESTÉSICO	λ(CEREBRO/SANGRE) (SIN UNIDADES)	λ(MÚSCULO/SANGRE) (SIN UNIDADES)	λ(GRASA/SANGRE) (SIN UNIDADES)
Óxido nitroso	1,1	1,2	2,3
Éter etílico	2,0	1,3	5
Desflurano	1,3	2,0	27
Enflurano	1,4	1,7	36
Isoflurano	1,6	2,9	45
Sevoflurano	1,7	3,1	48
Halotano	1,9	3,4	51

El coeficiente de partición tejido/sangre (λ(tejido/sangre) describe la solubilidad comparativa de un anestésico en un tejido y en la sangre. El λ(tejido/sangre) se obtiene a partir del cociente entre la concentración de anestésico en el tejido y la concentración en la sangre, en equilibrio (es decir, cuando la presión parcial es la misma en ambos tejidos). Otra opción es calcular λ(tejido/sangre) a partir de la ecuación λ(tejido/sangre) = λ(tejido/gas)/λ(sangre/gas) (v. cuadro 16-2). Con muy pocas excepciones poco importantes, la tendencia general es: λ(grasa/sangre) >> λ(músculo/sangre) > λ(cerebro/sangre). Los valores altos de λ(grasa/sangre) dan al GG una capacidad muy alta de captación de anestésicos inhalados.

donde $\text{Vol}_{\text{tejido}}$ es el volumen de tejido. La ecuación 16-9 se deriva de la ecuación 16-8, ya que $[A]_{\text{tejido}}/[A]_{\text{sangre}}$ en equilibrio es igual al λ(tejido/sangre) (v. cuadro 16-2):

Capacidad volumétrica relativa del tejido

$$= \lambda(\text{tejido/sangre}) \times \text{Vol}_{\text{tejido}} \qquad \textbf{Ecuación 16-9}$$

Partiendo de la ecuación 16-3, podemos escribir:

$$\tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{art}}\} \approx \tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{alv}}\} = \text{cap. vol. relativa del tejido}/Q_{\text{tejido}} \qquad \textbf{Ecuación 16-10}$$

$$\tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{art}}\} = \lambda(\text{tejido/sangre}) \times \text{Vol}_{\text{tejido}}/Q_{\text{tejido}} \qquad \textbf{Ecuación 16-11}$$

donde Q_{tejido} es la perfusión tisular en litros por minuto.

Los grupos de tejidos difieren enormemente en cuanto a sus capacidades para el anestésico y en cuanto a las constantes de tiempo de equilibrio con la P_{art} (y por tanto alveolar). Con un λ(tejido/sangre) pequeño (cuadro 16-2) y un volumen pequeño (~6 l), el GRV tiene una capacidad baja para el anestésico. La combinación de una capacidad baja y un flujo sanguíneo alto (75 % del gasto cardíaco) da lugar a una constante de tiempo de equilibrio muy corta ($\tau\{P_{\text{GRV}} \rightarrow P_{\text{alv}}\}$) para el GRV. Con un λ(tejido/sangre) ligeramente mayor, un volumen mucho más grande (~33 l) y un flujo sanguíneo sólo moderado, el GM tiene una constante de tiempo de equilibrio mayor ($\tau\{P_{\text{GM}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$). Por último, con un λ(tejido/sangre) extremadamente alto, un volumen grande y un flujo sanguíneo bajo, el GG tiene una constante de tiempo de equilibrio extremadamente prolongada ($\tau\{P_{\text{GG}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$) (tabla 16-3 y fig. 16-6).

Como los anestesiólogos buscan controlar la P_{SNC}, la constante de tiempo para el equilibrio de la presión parcial cerebral P_{cerebral} con la P_{art} (que es casi igual a P_{alv}) les resulta de especial interés. El volumen del cerebro es de aproximadamente 1,4 l, el flujo sanguíneo al cerebro es de unos 0,9 l/min, y el λ(tejido/sangre) medio de la mayoría de los anestésicos es cercano a 1,6. Entonces, como

Capacidad volumétrica relativa del cerebro

$$= \lambda(\text{cerebro/sangre}) \times \text{Vol}_{\text{cerebro}} \qquad \textbf{Ecuación 16-12}$$

$$\tau\{P_{\text{cerebro}} \rightarrow P_{\text{art}}\} = \lambda(\text{cerebro/sangre}) \times \text{Vol}_{\text{cerebro}}/Q_{\text{cerebro}}$$

$$\tau\{P_{\text{cerebro}} \rightarrow P_{\text{art}}\} = (1{,}6 \times 1{,}4\ \text{l})/(0{,}9\ \text{l/min}) = 2{,}5\ \text{min} \qquad \textbf{Ecuación 16-13}$$

donde $\text{Vol}_{\text{cerebro}}$ es el volumen del cerebro y Q_{cerebro} el flujo sanguíneo al cerebro.

Las variaciones en el λ(tejido/sangre) entre los distintos anestésicos hacen que la $\tau\{P_{\text{cerebro}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ oscile entre 1,5 min para el óxido nitroso (λ[tejido/sangre] = 1,1) y 2,7 min para el éter etílico (λ[tejido/sangre] = 2,0) (tabla 16-3). Por supuesto, la variabilidad en el flujo sanguíneo al cerebro también afecta a la $\tau\{P_{\text{cerebro}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$. En resumen, *la constante de tiempo para el equilibrio del SNC con la* P_{alv} *es corta y relativamente independiente del anestésico concreto que se esté utilizando.*

El paso limitante

Como hemos explicado antes, el equilibrio del SNC con la P_I se da en dos pasos. Al contrario que la $\tau\{P_{\text{cerebro}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$, que es

TABLA 16-3. Constantes de tiempo de equilibrio de los tejidos con la presión parcial arterial

	CONSTANTE DE TIEMPO DE EQUILIBRIO DE LOS TEJIDOS CON LA PRESIÓN PARCIAL ARTERIAL, $\tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$		
ANESTÉSICO	GRV (min)	GM (min)	GG (min)
Óxido nitroso	1,5	36	104
Éter etílico	2,7	39	227
Desflurano	1,7	61	1 223
Enflurano	1,9	51	1 631
Isoflurano	2,1	88	2 039
Sevoflurano	2,3	94	2 175
Halotano	2,5	103	2 311

Las constantes de tiempo $\tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ describen el tiempo necesario para un 63 % del equilibrio de la presión parcial tisular y la presión parcial arterial (y por tanto alveolar). Obsérvese que las constantes de tiempo de equilibrio del GRV son muy pequeñas, al contrario que las del GM, que son grandes, y las del GG, que son muy grandes. En todos los anestésicos salvo el óxido nitroso, la presión parcial del GG se queda muy por debajo de la de los alvéolos incluso en las intervenciones quirúrgicas más largas. A la inversa, la presión parcial del GRV está casi en equilibrio con la de los alvéolos casi desde que se empieza a administrar el anestésico. Los valores de esta tabla se calcularon a partir de la ecuación $\tau\{P_{\text{tejido}} \rightarrow P_{\text{art}}\}$ = λ(tejido/sangre) × volumen de tejido/flujo sanguíneo que irriga el tejido.

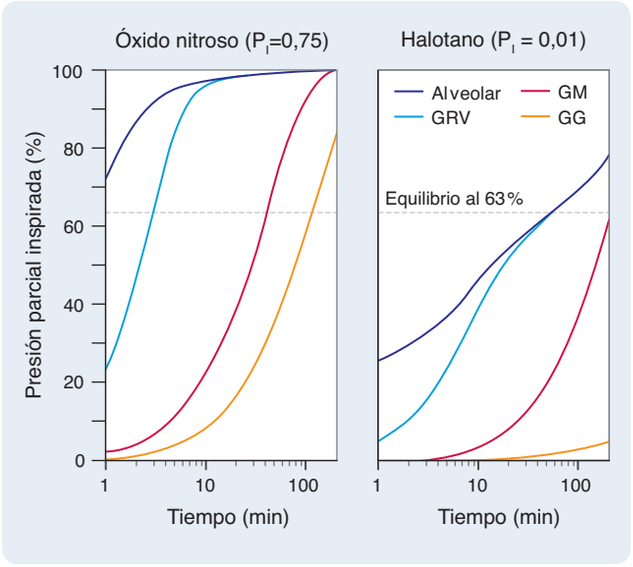


FIGURA 16-6. Equilibrio de los grupos de tejidos con la presión parcial inspirada. Estas curvas muestran, en forma de función dependiente del tiempo, la aproximación de las presiones parciales en los alvéolos y en los tres principales grupos de tejidos a la presión parcial inspirada (P_I). La presión parcial en el GRV (P_{GRV}) se equilibra rápidamente con la presión parcial alveolar (P_{alv}), mientras que el GM se equilibra más despacio, y el GG mucho más despacio. Con los anestésicos limitados por la perfusión, como el óxido nitroso, la P_{alv} se eleva tan rápido que la velocidad de elevación de la P_{GRV} se ve limitada tanto por su propio ascenso hacia la P_{alv} como por la elevación de la P_{alv} hacia la P_I. Con los anestésicos limitados por la ventilación, como el halotano, la velocidad a la que se eleva la P_{GRV} no está limitada por su aproximación a la P_{alv} sino más bien por la elevación de la P_{alv} hacia la P_I. Es decir, el paso limitante es el equilibrio de la P_{alv} con la P_I. La *línea punteada* representa el punto en el que la presión parcial es del 63 % de la P_I; el punto en que cada curva cruza la línea representa el momento en que ésta se aproxima a la constante de tiempo de equilibrio de cada grupo de tejido con la P_I.

relativamente independiente del anestésico concreto que se esté utilizando, la $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ varía en gran medida entre los distintos anestésicos. Basándonos en esto, los anestésicos inhalados pueden dividirse en dos grandes categorías:

- Anestésicos limitados por la ventilación, como el **éter etílico,** el **enflurano,** el **isoflurano** y el **halotano,** y
- **Anestésicos limitados por la perfusión,** como el **óxido nitroso,** el **desflurano** y el **sevoflurano.**

Los **anestésicos limitados por la ventilación** tienen una larga $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ limitante por ser alto su λ(tejido/sangre): la elevada velocidad de captación del anestésico en el torrente sanguíneo impide que la P_{alv} se eleve con rapidez. Por tanto, al ser lento y limitante el equilibrio de la P_{alv} con la P_I, se produce una inducción lenta de la anestesia y una recuperación lenta de ésta. En concordancia con esto, los cambios fisiológicos o patológicos que aceleran la elevación de la P_{alv} con estos anestésicos aceleran también la inducción. Por el contrario, como el equilibrio de la presión parcial del tejido con la P_{art} no es limitante, los cambios fisiológicos o patológicos que acorten la $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$ tendrán poco efecto en el tiempo de inducción (como veremos a continuación).

Los **anestésicos limitados por la perfusión** tienen una $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ parecida en cuanto a magnitud a la $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$, ya que su λ(tejido/sangre) es pequeño. La inducción y la recuperación son rápidas, y ni la $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ ni la $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$ pueden ser claramente limitantes. Asimismo, el tiempo de inducción puede resultar afectado por los cambios en la velocidad de elevación de la P_{alv} o en la velocidad a la que la P_{SNC} se aproxima a la P_{art} (p. ej., véase la explicación siguiente sobre la hiperventilación). Los cambios fisiológicos pueden alterar el equilibrio entre la $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ y la $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$. En la figura 16-6 puede verse una comparación gráfica de la cinética de los anestésicos limitados por la ventilación y por la perfusión.

La característica que distingue los anestésicos limitados por la perfusión de los limitados por la ventilación es el coeficiente de partición sangre/gas, λ(sangre/gas). Al ser más bajo el λ(sangre/gas) de los anestésicos limitados por la perfusión, el flujo sanguíneo retira menos anestésico de los alvéolos; por tanto, la P_{alv} asciende a mayor velocidad y la inducción es más rápida (fig. 16-7). Éste es el punto clave, aunque la correlación pueda parecer paradójica al principio: *los agentes que son menos solubles en la sangre inducen la anestesia más rápido.*

Para aclarar esto, pensemos en dos anestésicos hipotéticos que difieran sólo en su λ(sangre/gas) (fig. 16-8): el anestésico A tiene un λ(sangre/gas) pequeño, mientras que el anestésico B tiene un λ(sangre/gas) grande. Como los anestésicos A y B son idénticos en cuanto a su λ(aceite/gas), tienen la misma CAM. También tienen un λ(sangre/gas) idéntico, de modo que su $\tau\{P_{cerebro} \rightarrow P_{alv}\}$ es la misma (v. ecuaciones 16-12 y 16-13). Para inducir la anestesia, ambos deben alcanzar la misma P_{SNC}. No obstante, a cualquier valor de presión parcial, la sangre y el SNC contienen más moles del anestésico B que del A debido a que el primero es más soluble que el segundo en la sangre y el SNC. Como se transfiere una mayor cantidad de moles del anestésico B fuera de los pulmones, se enlentece la velocidad de aumento de la P_{alv}, de

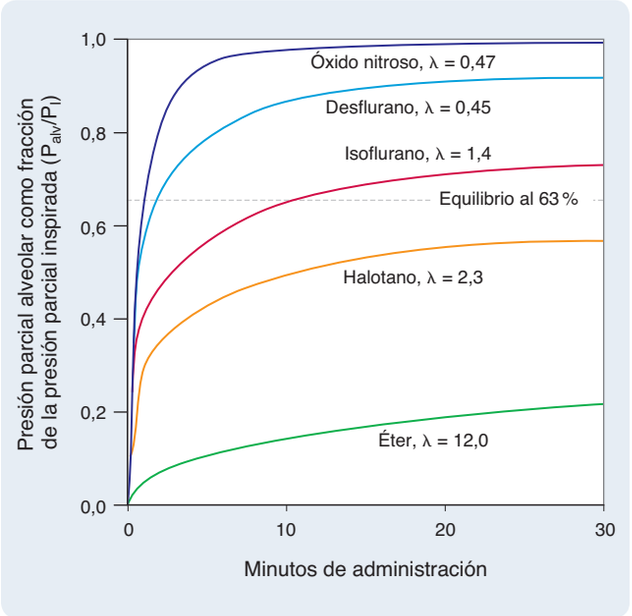


FIGURA 16-7. Velocidad de aproximación de la presión parcial alveolar a la presión parcial inspirada. Con los agentes con un λ(sangre/gas) más pequeño, como es el caso del óxido nitroso, la presión parcial alveolar (P_{alv}) se aproxima a la presión parcial inspirada (P_I) rápidamente, mientras que con los agentes con un λ(sangre/gas) mayor, como el éter, la P_{alv} se aproxima a la P_I mucho más despacio. La *línea punteada* representa el punto en el que $P_{alv}/P_I = 0{,}63$; el punto en el que cada curva cruza la línea representa el momento en que ésta se aproxima a la constante de tiempo $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$. λ = λ(sangre/gas).

modo que con el anestésico B tiene que transcurrir más tiempo que con el anestésico A para que se alcance la presión parcial anestésica en el SNC (fig. 16-8)[a].

Aplicaciones del modelo de captación

A lo largo del texto siguiente, es fundamental recordar que la principal responsabilidad del anestesiólogo es mantener al paciente bien ventilado y los signos vitales estables mientras manipula la P_I *del anestésico de forma que se mantenga la profundidad deseada de la anestesia.*

Sirviéndose del modelo de captación, el anestesiólogo puede predecir los efectos de los cambios cardiopulmonares y los estados patológicos sobre la profundidad de la anestesia. También puede haber cambios en la ventilación y el gasto cardíaco a causa del propio anestésico general, por el trauma de la intervención quirúrgica o por otros procesos fisiológicos o fisiopatológicos.

Los efectos de los cambios tanto en la ventilación como en el gasto cardíaco sobre la P_{SNC} son mayores cuanto mayor es la diferencia entre la P_I y la P_{alv}; es decir, al principio del curso de la anestesia (v. fig. 16-6). Para entenderlo, pensemos en la presión parcial en el retorno venoso mixto (RVM), P_{RVM}, que es una media ponderada de las presiones parciales de cada uno de los grupos de tejidos, siendo la P_{GRV} la que más influye en ella, ya que el GRV recibe la mayor parte del gasto cardíaco (fig. 16-4). Cuando la P_{alv} (y así también la P_{GRV}) es muy inferior a la P_I, la P_{RVM} es baja, y la corriente sanguínea es capaz de transportar grandes cantidades de anestésico desde los alvéolos a los tejidos. En estas condiciones, la rapidez de captación del anestésico desde los alvéolos hacia la sangre puede alterarse en gran medida por cambios cardiopulmonares, y la P_{SNC} puede verse muy afectada por cambios en la ventilación y el gasto cardíaco. A medida que cada grupo de tejidos se acerca a la saturación con el anestésico, P_{RVM} se acerca a P_I. Cuando P_{RVM} es casi igual que P_I, el torrente sanguíneo no puede eliminar una gran cantidad de anestésico de los pulmones bajo ninguna circunstancia, de modo que los cambios en el gasto cardíaco o la ventilación tienen poco efecto sobre la P_{SNC}.

Al empezar a administrar el anestésico, la duración del tiempo en el que hay una diferencia notable entre la P_I y la P_{alv} aumenta con el λ(sangre/gas). En los anestésicos limitados por la ventilación, como el éter etílico y el halotano, gracias al lapso de tiempo prolongado en el que la P_{alv} se mantiene por detrás de la P_I, los cambios cardiopulmonares pueden modular la P_{alv} de forma significativa, con lo que pueden alcanzarse P_{SNC} inesperadas. En los anestésicos limitados por la perfusión, como el óxido nitroso, la P_{alv} se eleva tan rápido que es notablemente menor que la P_I durante tan sólo un período breve, lo cual acorta el tiempo durante el cual los cambios cardiopulmonares pueden tener un efecto notable sobre la P_{SNC} (v. fig. 16-6).

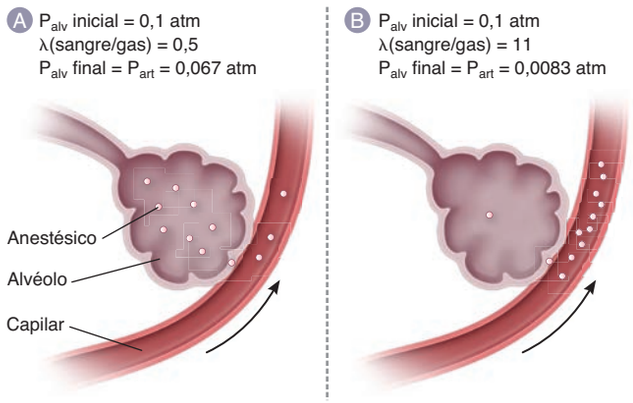


FIGURA 16-8. ¿Por qué los anestésicos con un coeficiente de partición sangre/gas (λ[sangre/gas]) menor tienen tiempos de inducción más cortos? Pensemos en dos anestésicos potentes inspirados a la misma presión parcial (P_I). Antes de que alguna molécula de anestésico haya pasado del alvéolo a la sangre, la presión parcial alveolar (P_{alv}) de cada anestésico es 0,1 atm. Esta presión parcial estaría representada en el diagrama con 12 «esferas» de anestésico en cada alvéolo. Con cada anestésico, se produce el equilibrio de las presiones parciales en el alvéolo y luego en el capilar. En el caso de un agente relativamente insoluble en la sangre con un λ(sangre/gas) = 0,5 (**anestésico A,** que se parece mucho al óxido nitroso, el desflurano, el sevoflurano y el ciclopropano), la transferencia de una cantidad pequeña de anestésico desde el alvéolo aumenta notablemente la presión parcial en el capilar. Para ilustrar esto, tomemos un tiempo (t_v), en el que el volumen de sangre que ha pasado por la pared alveolar sea igual al volumen del alvéolo. En este momento, la concentración en el alvéolo será el doble que en el capilar (ya que el λ[sangre/gas] = 0,5; v. el cuadro 16-2) cuando cuatro de las «esferas» hayan pasado del alvéolo al capilar y en el alvéolo queden ocho «esferas». La presión parcial del alvéolo habrá caído a (8/12) × 0,1 = 0,067 atm. Ésta es también la presión parcial en el capilar. Por el contrario, en el caso de un agente muy soluble en sangre con un λ(sangre/gas) = 11 (**anestésico B,** que se parece mucho al éter etílico), tienen que disolverse cantidades mucho mayores del anestésico en la sangre para que aumente la presión parcial en el capilar. Con la misma ilustración de antes, en el t_v, 11 de las 12 «esferas» habrán pasado del alvéolo al capilar, y la P_{alv} restante vendrá dada por (1/12) × 0,1 = 0,0083 atm. Por tanto, aunque la P_I de los dos anestésicos sea la misma, en el momento t_v, la P_{alv} y la P_{art} del anestésico A serán ocho veces mayores que la del anestésico B. Al cabo de unos 2 min (tabla 16-3), $P_{cerebro}$ habrá alcanzado también esos valores. Por consiguiente, la presión parcial en el cerebro se eleva hacia la P_I mucho más rápido con el anestésico A que con el B (es decir, el tiempo de inducción del anestésico A es mucho menor que el del B). En caso de que al lector le confunda el hecho de que pasen más moléculas del anestésico B al cerebro, debe recordar que el λ(cerebro/sangre) es ~ 1 en todos los anestésicos que se utilizan habitualmente [es decir, con cada agente, el λ(sangre/gas) es aproximadamente igual a λ(cerebro/gas); v. la tabla 16-2]. Por tanto, se tendrá que transferir una proporción mucho mayor de moléculas del anestésico B que del A al cerebro para que la presión parcial del anestésico se eleve en una cantidad equivalente (v. definiciones en los cuadros 16-1 y 16-2 y en el anexo).

Efectos de los cambios en la ventilación

La hipoventilación reduce el aporte de anestésico a los alvéolos. Entretanto, la retirada del anestésico de los alvéolos continúa siempre que se mantenga el gasto cardíaco. Por consiguiente, la P_{alv} asciende más despacio, y la $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ se prolonga. Dicho

[a] En este modelo hipotético podría advertirse, con toda razón, que la *concentración* de anestésico B en el SNC *en conjunto* será mayor que la del anestésico A en un momento concreto. Por tanto, cabría preguntarse cómo es que el anestésico B tiene una inducción más lenta, si la anestesia se da cuando se alcanza una concentración concreta (0,05 M) en el sitio de acción (v. el apartado Farmacodinámica de este mismo capítulo). En este punto, hay que reconocer que el cerebro es sobre todo acuoso, pero que los anestésicos probablemente tengan un sitio de acción *hidrófobo,* y que tanto el anestésico A como el B deben tener la misma concentración (0,05 M) en las porciones hidrófobas clave del cerebro a sus presiones parciales de anestésico. No obstante, el anestésico B, que tiene una solubilidad en agua mayor (λ[sangre/gas]), se repartirá relativamente más que el anestésico A en las porciones acuosas del cerebro. Para que se alcancen unas concentraciones en agua mayores, tendrán que llegar de los pulmones más moles del anestésico B que del A.

La conclusión general seguirá siendo válida si el λ(aceite/gas), y por tanto la CAM, es diferente en los dos anestésicos hipotéticos. La P_{alv} de un agente menos soluble en sangre ascenderá proporcionalmente más rápido hacia su P_I que en el caso de un agente más soluble en sangre, independientemente del valor de esa P_I (obsérvese que la P_I será mayor con el anestésico menos soluble en aceite). Un λ(aceite/gas) mayor permite al anestésico producir anestesia a una presión parcial menor, pero no afecta a la velocidad proporcional con la que asciende la presión parcial.

de otra forma: *la hipoventilación enlentece la inducción*. Este efecto es mayor con los anestésicos limitados por la ventilación que con los limitados por la perfusión (fig. 16-9 A).

Los anestésicos generales pueden causar por sí mismos una hipoventilación al deprimir el centro respiratorio bulbar. De esta forma, la hipoventilación inducida por los anestésicos establece un bucle de retroalimentación negativo beneficioso sobre la profundidad de la anestesia. Un aumento de la profundidad anestésica conduce a una depresión bulbar, que, a su vez, deprime la respiración. El efecto beneficioso de esta respuesta fisiológica es que la ventilación deprimida enlentece la velocidad de elevación de la P_{alv}, mientras que la perfusión sigue eliminando anestésico del pulmón a la misma velocidad (v. fig. 16-5). Por tanto, la P_{alv} cae, y poco después, la presión parcial del anestésico en la médula también lo hace. Esta reducción de la P_{SNC} alivia la depresión respiratoria. En el ejemplo extremo de una parada respiratoria completa no hay ventilación que administre anestésico a los alvéolos, pero el gasto cardíaco sigue distribuyendo anestésico de los alvéolos y el GRV al GM y al GG. En el caso del éter etílico, la reducción de la P_{SNC} puede alcanzar un valor suficiente como para que se reanude la ventilación espontánea.

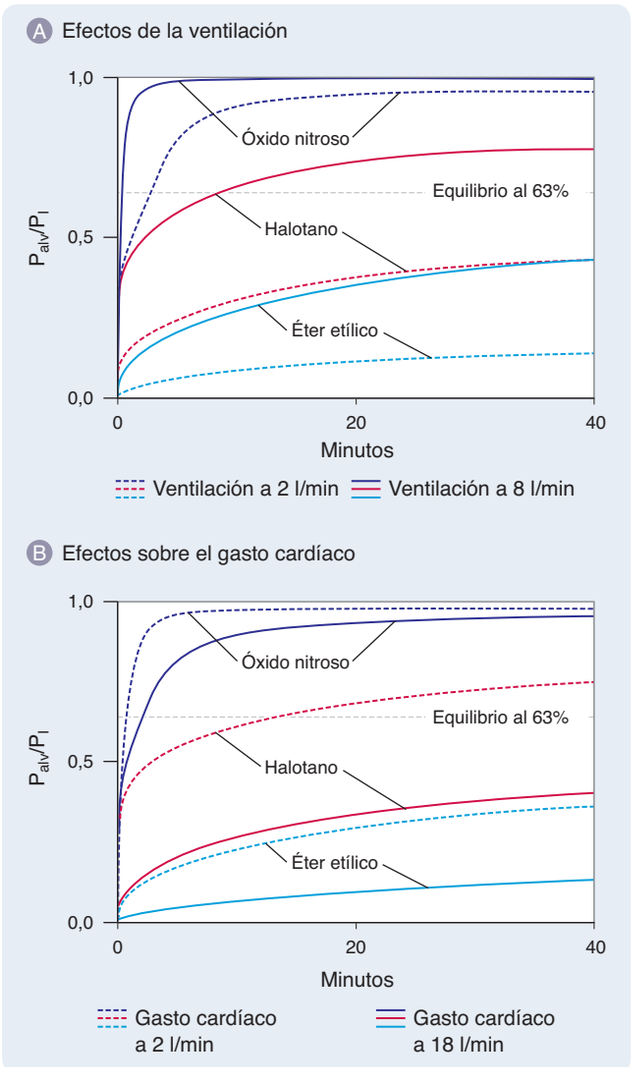


FIGURA 16-9. Efectos de los cambios en la ventilación y en el gasto cardíaco sobre la velocidad a la que se eleva la presión parcial alveolar hacia la presión parcial inspirada. La velocidad de equilibrio de la presión parcial alveolar (P_{alv}) con la presión inspirada (P_I) puede verse afectada por los cambios en la ventilación **(A)** y el gasto cardíaco **(B).** Al aumentar la ventilación de 2 l/min *(líneas punteadas)* a 8 l/min *(líneas continuas)* se acelera el equilibrio. Por otro lado, al aumentar el gasto cardíaco de 2 l/min *(líneas punteadas)* a 18 l/min *(líneas continuas)* se enlentece el equilibrio. Ambos efectos son mucho mayores con los gases solubles en sangre, como el halotano y el éter etílico, que tienen unos períodos de inducción más bien lentos. En el caso del óxido nitroso, la velocidad de equilibrio es tan rápida que cualquier cambio causado por la hiperventilación o la reducción del gasto cardíaco será pequeño. La *línea horizontal punteada* representa el 63% del equilibrio de la P_{alv} con la P_I; el tiempo necesario para que cada curva cruce esta línea representa $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$.

La hiperventilación distribuye el anestésico más rápido a los alvéolos. Esto reduce la constante de tiempo de equilibrio entre la presión alveolar y la parcial inspirada (recuérdese que $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\} = CRF/V_{alv}$, en el caso limitante). No obstante, la hipocapnia inducida por la hiperventilación puede reducir a la vez el flujo sanguíneo cerebral, con lo que aumenta la $\tau\{P_{SNC} \rightarrow P_{art}\}$. Por tanto, mientras que la presión parcial en los alvéolos se eleva más deprisa, la velocidad de equilibrio entre el SNC y los alvéolos podría ser menor. El efecto neto depende de cuál de estos dos pasos es el limitante. Con los anestésicos limitados por la perfusión, como el óxido nitroso, la reducción de flujo sanguíneo cerebral provoca una inducción más lenta. En el caso de los anestésicos limitados por la ventilación más solubles, como el éter etílico, al ser más rápida la entrega de anestésico a los alvéolos se acelera la inducción. En el caso de los anestésicos limitados por la ventilación menos solubles, como el isoflurano, los efectos prácticamente se equilibran, y la inducción no se ve notablemente afectada.

Efectos de los cambios en el gasto cardíaco

A presiones anestésicas parciales superiores a las necesarias para deprimir el centro respiratorio, el gasto cardíaco cae. Cuando esto sucede, el flujo sanguíneo elimina anestésico de los alvéolos a menos velocidad. En consecuencia, la P_{alv} se eleva más rápido (fig. 16-9 B). Como la P_{alv} se equilibra relativamente rápido con el GRV (aun habiendo un gasto cardíaco menor), la presión parcial del SNC también se eleva más rápido. En otras palabras: *la reducción del gasto cardíaco acelera la inducción.* Este efecto es más acusado con los anestésicos limitados por la ventilación que con los limitados por la perfusión.

Es más: la depresión cardíaca que inducen los anestésicos genera un bucle de retroalimentación positivo perjudicial en la fase profunda de la anestesia. Al aumentar la P_{SNC} se deprime el funcionamiento cardíaco, lo cual aumenta aún más la P_{alv}, que a su vez aumenta la P_{SNC}, deprimiéndose aún más el funcionamiento cardíaco. Si se produce una parada cardíaca, hay que tomar medidas para restablecer la circulación (p. ej., reanimación cardiopulmonar) mientras se reduce la P_{alv} mediante la respiración controlada con oxígeno.

Los aumentos en el gasto cardíaco incrementan la perfusión a los pulmones y aceleran el equilibrio entre los alvéolos y los tejidos. No obstante, como el aumento del flujo sanguíneo a los pulmones retira anestésico de los alvéolos a una velocidad mayor, la velocidad de elevación de la P_{alv} se enlentece. Por tanto, *un aumento del gasto cardíaco enlentece la inducción.* Este efecto es más acusado con los agentes limitados por la ventilación que con los limitados por la perfusión.

Efecto de la edad

En relación con su peso corporal, los niños pequeños, como Matthew, tienen más ventilación que los adultos. Este efecto tiende a acelerar la inducción. No obstante, los niños pequeños también tienen un gasto cardíaco relativamente mayor que los

adultos, y este efecto tiende a enlentecer la inducción. Aun cuando lo previsible sea que estos dos efectos se neutralicen mutuamente, hay dos factores adicionales que hacen que la presión parcial del anestésico en el retorno venoso mixto se eleve más rápido en niños. En primer lugar, en relación con los adultos, la proporción del flujo sanguíneo que irriga el GRV es mayor en los niños, con lo que se alcanza una presión parcial de anestésico más elevada en el RVM al principio del curso de la anestesia. En segundo lugar, al ser mayor el gasto cardíaco y menor la capacidad de los tejidos de captar anestésico en los niños en relación con los adultos, la velocidad a la que los tejidos se saturan con anestésico es mayor. Ambos efectos reducen la diferencia entre las presiones parciales alveolar y venosa, ya que la P_{RVM} se eleva más rápido, lo cual aminora la retirada del anestésico por la circulación pulmonar y modera el grado en que el gasto cardíaco enlentece la elevación de la P_{alv}.

Por tanto, los aumentos proporcionales en la ventilación y el gasto cardíaco provocan una elevación acelerada de la P_{alv} y una inducción más rápida en niños que en adultos (fig. 16-10). Los anestésicos limitados por la ventilación, que son los más afectados por los cambios cardiopulmonares, tienen una inducción notablemente más rápida en niños. Por tanto, hay que tener la precaución de tomar medidas de protección para que no se alcancen concentraciones inesperadamente altas (tóxicas) de anestésico durante la inducción de la anestesia en los niños.

Efectos de situaciones anormales

Cuando se produce un shock hemorrágico, la perfusión del SNC frente a la disminución del gasto cardíaco y la hiperventilación puede mantenerse. Ambas aceleran la elevación de la P_{alv} del anestésico. La P_{RVM} también se eleva más rápido por ser relativamente más alta la perfusión al GRV, lo cual reduce la capacidad de la circulación pulmonar de retirar anestésico de los alvéolos y acelera aún más la elevación de la P_{alv}. En los pacientes con shock hemorrágico, la combinación aditiva de estos efectos puede acelerar la inducción en grado significativo. En estos casos, son preferibles los anestésicos limitados por la perfusión, cuya cinética no se ve demasiado afectada por los cambios cardiopulmonares, que los agentes limitados por la ventilación (fig. 16-9).

Cuando existe un desajuste entre la ventilación y la perfusión (V/Q) (p. ej., en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), algunos alvéolos están hipoventilados e hiperperfundidos, mientras que otros están bien ventilados pero hipoperfundidos. Como la P_{alv} del anestésico asciende más despacio en los alvéolos hipoventilados, la presión parcial del anestésico en la sangre arterial que sale de estos alvéolos es inferior a la normal. Por el contrario, la presión parcial del anestésico que sale de los alvéolos bien ventilados pero hipoperfundidos es superior a la normal. Como los alvéolos hiperperfundidos contribuyen en una proporción mayor a la perfusión global, la media ponderada de la presión parcial del anestésico en la sangre que sale del pulmón es baja. Por tanto, la P_{SNC} se equilibra con una P_{art} inferior a la normal, y posiblemente no alcance el valor necesario para inducir una anestesia. Por tanto, se necesitan mayores presiones parciales inspiradas para compensar los efectos del desajuste entre V y Q. Este efecto se mitiga en parte con los anestésicos limitados por la ventilación, ya que la presión parcial en los alvéolos hipoperfundidos pero hiperventilados asciende mucho más rápido de lo normal. Por este motivo, los anestésicos limitados por la perfusión son los más afectados por el desajuste entre V y Q.

En vista de los principios y ejemplos expuestos anteriormente, que vienen resumidos en la tabla 16-4, tendría que ser posible formular predicciones razonables acerca del efecto de otros

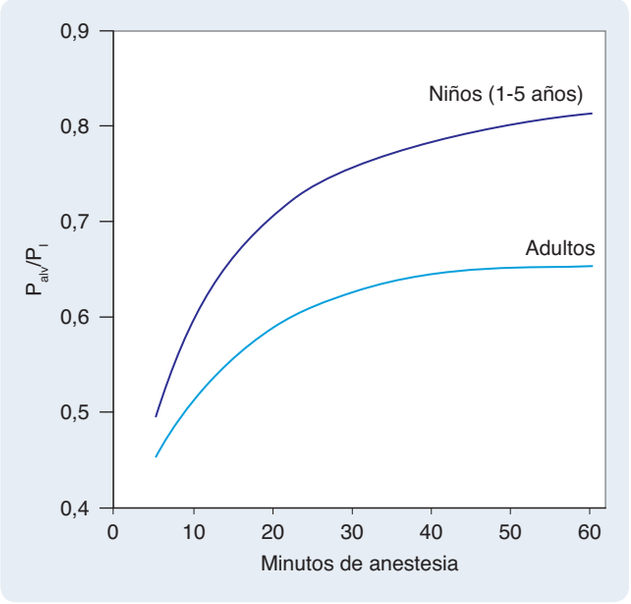


FIGURA 16-10. Inducción de la anestesia en niños. Tomando el halotano como ejemplo, la presión parcial alveolar del anestésico se eleva más rápido en niños que en adultos. Al ser más rápido el tiempo de inducción en los niños, se alcanza un equilibrio entre un aumento de la respiración en los niños (lo cual favorece que la inducción sea más rápida) y un aumento del gasto cardíaco (lo cual favorece que la inducción sea más lenta); el aumento dependiente del tiempo en la presión parcial venosa mixta de los anestésicos limita la captación de anestésico desde los pulmones, lo cual amortigua el efecto del aumento del gasto cardíaco sobre el tiempo de inducción.

TABLA 16-4 . Resumen de los efectos de las variables fisiológicas, fisiopatológicas y clínicas sobre la velocidad de inducción de la anestesia

LA ACELERAN CON RESPECTO A LA INDUCCIÓN NORMAL	LA ENLENTECEN CON RESPECTO A LA INDUCCIÓN NORMAL
Hiperventilación (anestésicos limitados por la ventilación)	Hiperventilación (anestésicos limitados por la perfusión)
Disminución del gasto cardíaco	Hipoventilación
Corta edad (es decir, niños)	Aumento del gasto cardíaco
Shock	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Hipertiroidismo	Derivación cardíaca derecha-izquierda
P_I inicial superior a la P_{SNC} deseada final	

Basándonos en el modelo de captación de los anestésicos inhalados, podemos predecir el efecto de los cambios en las variables fisiológicas sobre la velocidad de inducción. Los elementos de la columna de la izquierda aceleran la inducción, mientras que los de la derecha la enlentecen, como ya explicamos en el texto. Obsérvese que el efecto de la hiperventilación depende de si se está administrando un anestésico limitado por la ventilación o por la perfusión (v. el texto). P_I, presión parcial inspirada; P_{SNC}, presión parcial en el SNC.

cambios en el funcionamiento cardiopulmonar sobre la inducción de la anestesia.

Control de la inducción

Un anestesiólogo puede reducir el tiempo de inducción estableciendo una P_I inicial mayor que la P_{SNC} deseada final. (Este concepto es semejante al de dosis de carga, que se explica en el cap. 3.) Como la constante del tiempo de equilibrio de la P_{SNC} con la P_I no depende del valor absoluto de esta última, la administración de anestésico durante un tiempo dado siempre provoca el mismo equilibrio proporcional de la P_{SNC} con la P_I. En consecuencia, una determinada P_{SNC} absoluta se alcanza más rápidamente cuando la P_I es mayor, porque esa P_{SNC} es una fracción más pequeña de la P_I. El Dr. Snow aprovechó este concepto empezando a administrar isoflurano a una P_I de 0,02 atm, aun cuando la CAM del isoflurano sea de sólo 0,0114 atm. No obstante, el anestesiólogo tiene que acordarse de reducir la P_I a medida que la P_{alv} se acerca al valor deseado, ya que de lo contrario, como puso de manifiesto el Dr. Snow, la P_{SNC} se equilibraría con esta P_I y causaría una depresión cardiopulmonar (fig. 16-11).

Recuperación

Es deseable que la recuperación de la anestesia general sea rápida, para que los pacientes puedan mantener sus propias vías respiratorias lo antes posible tras la operación. En general, las fases de recuperación de la anestesia siguen la secuencia opuesta a la de inducción de la anestesia, incluida la desagradable fase de excitación (v. fig. 16-1). Durante la recuperación, la presión parcial del anestésico en el retorno venoso mixto (P_{RVM}) es la media ponderada de las presiones parciales en el GRV, el GM y el GG, y de estos tres, es el GRV el que más influye en el resultado (v. fig. 16-4). La ventilación retira el anestésico del torrente sanguíneo en el aire exhalado, de modo que la ventilación siempre acelera la recuperación. Como ocurre con la inducción, la recuperación de la anestesia cuando se han administrado agentes limitados por la perfusión es rápida, mientras que la recuperación de una anestesia con agentes limitados por la ventilación lleva más tiempo.

No obstante, la recuperación difiere de la inducción en varios aspectos importantes. Primero: el anestesiólogo puede aumentar la P_I de anestésico para acelerar el proceso de inducción, mientras que durante la recuperación aquella no puede situarse por debajo de cero. Segundo: durante la inducción, todos los compartimentos de tejido empiezan en la misma presión parcial (cero). Por el contrario, al principio de la recuperación, los compartimentos pueden tener presiones parciales muy diferentes según la duración de la anestesia y las características del anestésico. El GRV se equilibra rápidamente con la P_{alv} durante la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas, pero el GM puede equilibrarse o no, y el GG se equilibra tan despacio que, en todos las intervenciones salvo las más largas, la P_{GG} está muy lejos del equilibrio. En consecuencia, durante la recuperación, la perfusión **redistribuye** el anestésico en sentido descendente con respecto al gradiente de presión desde el GRV al GM y al GG, así como también al pulmón. A causa de esta redistribución, la reducción inicial en la P_{alv} durante la recuperación es más rápida que el aumento correspondiente durante la inducción. Esta reducción inicial en la P_{alv} está dominada por la reducción en la P_{GRV}. Cuando la presión alveolar cae al valor del GM, la reducción de la P_{GM} se vuelve limitante, y después pasa lo mismo con el GG. Si el GM, o tanto el GM como el GG, están muy saturados tras una administración prolongada de anestésico, la recuperación también será prolongada (fig. 16-12).

Tercero: aunque el anestésico se administre mediante una vía (la ventilación), puede eliminarse tanto con la ventilación como con el metabolismo. En la mayoría de los casos, el metabolismo no constituye una vía importante de eliminación de anestésico. El halotano es una excepción, ya que el metabolismo puede representar el 20 % de su eliminación.

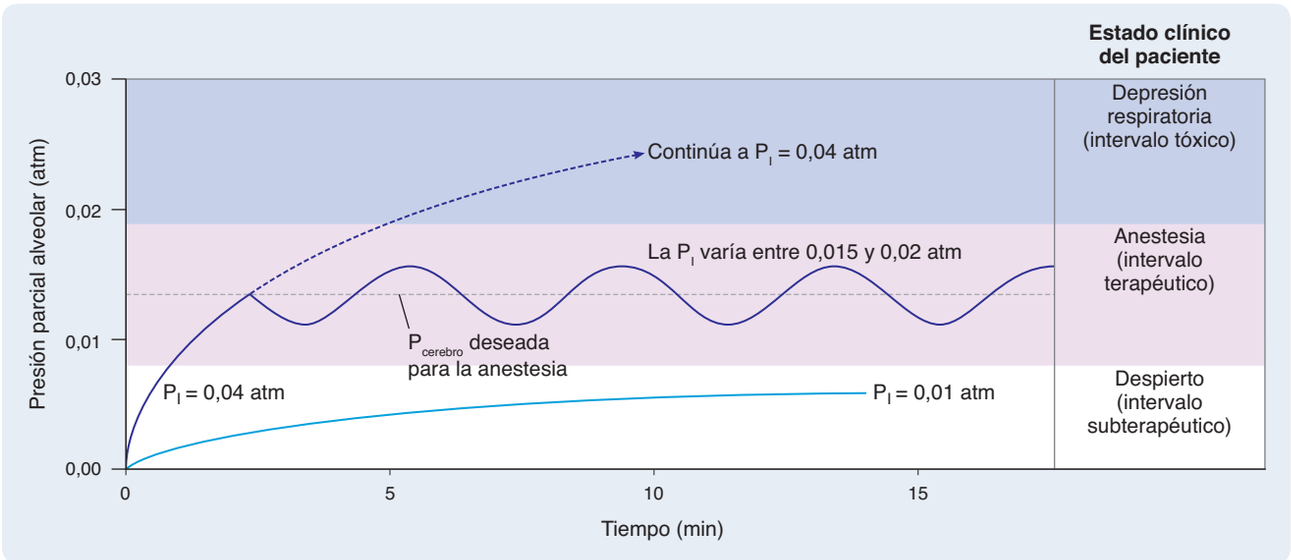


FIGURA 16-11. Aplicación de una presión superior a la normal para acelerar la inducción. Tomando el halotano como ejemplo, el anestesiólogo puede emplear una presión parcial inspirada (P_I) mayor que la presión parcial cerebral ($P_{cerebro}$) final deseada, para acelerar la inducción. Si la presión parcial deseada del anestésico en el cerebro es de unas 0,01 atm, el anestesiólogo podrá administrar al principio el anestésico inspirado a una presión parcial superior, por ejemplo, 0,04 atm. Este método es eficaz gracias a que la constante de tiempo de la presión parcial alveolar (P_{alv}) $P_{alv} \rightarrow P_I$ es independiente del valor absoluto de P_I. Es decir, si P_I aumenta, la relación P_{alv}/P_I aumentará proporcionalmente a la misma velocidad, lo cual dará lugar a una elevación absoluta mayor en la P_{alv} en un lapso de tiempo dado. No obstante, el anestesiólogo tiene que asegurarse de reducir la P_I a tiempo, ya que de lo contrario se puede exceder la $P_{cerebro}$ de la anestesia y, en vez de ésta, se pueden alcanzar presiones parciales que podrían causar una depresión respiratoria. Por otro lado, si la P_I se reduce demasiado rápido, el paciente podría despertarse a medida que baje la P_{alv} por causa de la captación de anestésico de los alvéolos al flujo sanguíneo *(esto no está representado en la figura).*

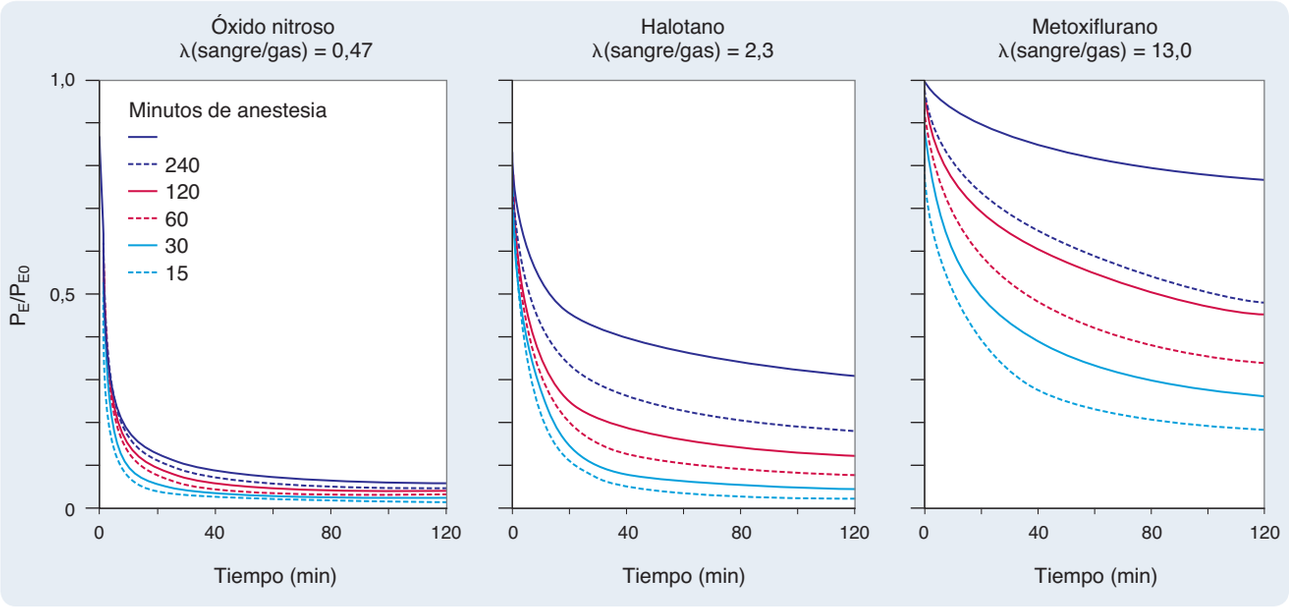


FIGURA 16-12. Recuperación de los anestésicos inhalados. Estas curvas representan, en forma de función dependiente del tiempo, la presión parcial exhalada del anestésico (P_E) como fracción de la presión parcial exhalada en el momento en que se interrumpe la administración de anestésico (P_{E0}). La velocidad de recuperación es inversamente proporcional al coeficiente de partición sangre/gas (λ[sangre/gas]) del anestésico, ya que los anestésicos con valores de λ(sangre/gas) menores se equilibran más rápido entre las presiones alveolar y parcial inspirada (esta última es cero después de que se deje de administrar el anestésico). La velocidad de recuperación también es proporcional a la duración de la anestesia, ya que las presiones parciales del anestésico en el grupo muscular y el grupo graso aumentan con la duración. Durante la recuperación, el anestésico se redistribuye desde estos tejidos de equilibrado lento y alta capacidad al grupo rico en vasos, lo cual enlentece la velocidad de caída de la $P_{cerebro}$. Este efecto sólo se produce con una duración prolongada de la anestesia (v. texto).

Por último, el flujo de salida de presiones parciales altas de óxido nitroso en los pulmones puede causar un efecto denominado **hipoxia de difusión.** Para entenderlo, es útil conocer primero un efecto de la inducción del anestésico denominado **efecto de concentración:** cuando se administran presiones parciales altas de óxido nitroso, el ritmo de captación de anestésico en la sangre puede ser muy elevado, del orden de 1 l/min en una mezcla de óxido nitroso del 75 %. El gas absorbido se sustituye rápidamente por el gas inspirado que fluye al pulmón, lo cual aumenta de forma eficaz la ventilación alveolar en 1 l/min por encima de la ventilación por minuto normal, de modo que acelera la inducción.

Desde un punto de vista conceptual, la hipoxia de difusión es lo contrario del efecto de concentración. Cuando se pone fin a la anestesia, el gas óxido nitroso se difunde de la sangre a los alvéolos a una velocidad elevada por ser alta la diferencia de presiones parcial entre estos dos compartimentos (recuérdese la ley de Fick). Este volumen de óxido nitroso desplaza hasta 1 l/min de aire que de otro modo se hubiera inhalado. Por tanto, la P_{alv} (y la P_{art}) de oxígeno cae. Esta caída no es importante en un paciente sano, pero puede ser peligrosa en un paciente en riesgo. Para contrarrestar este efecto, lo habitual es administrar oxígeno puro durante unos minutos tras haber anestesiado al paciente con óxido nitroso, como hizo el Dr. Snow con Matthew.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES Y LOS FÁRMACOS AUXILIARES

Anestésicos inhalados

Del análisis anterior podemos extraer dos propiedades fisicoquímicas de los anestésicos inhalados que predicen su comportamiento. Primera, λ(aceite/gas) predice la potencia; *un anestésico con un λ(aceite/gas) más elevado es más potente y produce anestesia a presiones parciales más bajas.* Segunda, λ(sangre/gas) predice la velocidad de inducción; *un anestésico con un λ(sangre/gas) menor tiene un tiempo de inducción más corto*. Lo habitual es que exista una cierta compensación entre una inducción rápida y una potencia elevada. Un anestésico que tenga una inducción rápida, como indica un λ(sangre/gas) pequeño, normalmente tiene una potencia baja, representada por un λ(aceite/gas) pequeño. Por el contrario, un anestésico muy potente con un λ(aceite/gas) grande tiene, en general, un λ(sangre/gas) grande y, por tanto, un tiempo de inducción más prolongado (v. tabla 16-1).

El **halotano** tiene un λ(aceite/gas) grande, de modo que tiene una potencia alta y, por tanto, una CAM baja; no obstante, también tiene un λ(sangre/gas) grande, por lo que su uso conlleva una inducción de la anestesia y una recuperación lentas. Como el halotano tiene un olor que no resulta irritante, es útil en anestesia pediátrica, si bien el **sevoflurano** está sustituyendo progresivamente al halotano en este campo (como veremos más adelante). Una desventaja del halotano es que sus metabolitos tóxicos pueden causar una hepatotoxicidad mortal. La incidencia de este efecto adverso grave es de alrededor de 1 por cada 35000 individuos en poblaciones adultas, pero en poblaciones pediátricas es mucho más baja; ésta es otra de las razones por las que sigue utilizándose en anestesia pediátrica. Otro efecto adverso raro pero potencialmente mortal, que se ha observado mayoritariamente con el halotano y en alguna ocasión con los demás anestésicos halogenados, es la **hipertermia maligna.** La predisposición a esta reacción adversa suele heredarse como mutación autosómica dominante en el canal de calcio del retículo endoplásmico (también conocido como **receptor de rianodina**). En personas en las que se expresa esta mutación, el halotano provoca una salida de calcio incontrolada del retículo sarcoplásmico, con la consiguiente tetania y producción de calor. La hipertermia maligna

se trata con **dantroleno,** un fármaco que bloquea la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

Al tener un λ(aceite/gas) menor, el **isoflurano** y el **enflurano** son un poco menos potentes que el halotano, pero se equilibran más rápido, ya que tienen un λ(sangre/gas) también menor. El enflurano se desfluoriza metabólicamente en mayor cantidad que el isoflurano, y por tanto puede presentar un riesgo mayor de causar toxicidad renal. También induce una actividad en los electroencefalogramas de algunos pacientes parecida a la de las crisis epilépticas. Es probable que el isoflurano sea el anestésico general más utilizado hoy día.

Si bien es menos potente que el isoflurano y el enflurano, el **éter etílico** sigue siendo muy potente y tiene un λ(aceite/gas) más bien elevado. No obstante, dada su inflamabilidad y lo increíblemente despacio que induce una anestesia [por tener un λ(sangre/gas) alto], este fármaco ya no se usa de forma habitual en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, su bajo precio y lo fácil que es de utilizar están favoreciendo la continuidad de su uso.

El **óxido nitroso** tiene un λ(sangre/gas) muy bajo, y por tanto se equilibra con mucha rapidez. No obstante, como su λ(aceite/gas) es bajo, su CAM es muy alta, ya que está cerca de 1 atm. Por consiguiente, la necesidad de mantener una presión parcial aceptable de oxígeno (normalmente mayor de 0,21 atm) impide inducir una anestesia completa sólo con óxido nitroso, por lo que este fármaco suele emplearse en combinación con otros agentes (v. el apartado Anestesia equilibrada más adelante).

El **desflurano** y el **sevoflurano** son dos anestésicos nuevos que, por su diseño, tienen un λ(sangre/gas) bajo; los tiempos de equilibrio entre sus presiones alveolar y parcial inspirada son casi tan cortas como las del óxido nitroso. Además, son mucho más potentes que éste, ya que sus λ(aceite/gas) son mayores. Por tanto, estos agentes representan una gran mejora con respecto a otros fármacos más antiguos. No obstante, el desflurano es un fármaco con una mala inducción, puesto que su acrimonia irrita las vías respiratorias y puede causar con ello tos o laringoespasmos. El sevoflurano tiene un sabor dulce, pero puede volverse inestable desde el punto de vista químico al quedar expuesto a determinados adsorbentes de dióxido de carbono del sistema mecánico de anestesia, ya que se degrada a un compuesto olefínico que puede ser nefrotóxico. Estas desventajas se han ido superando al disponer de sistemas mecánicos mejores, motivo por el cual el sevoflurano está cobrando popularidad.

Anestésicos intravenosos

Los anestésicos intravenosos, como los **barbitúricos** (v. cap. 12) pueden inducir rápidamente la anestesia. Los barbitúricos de duración ultracorta, como el **tiopental,** pueden inducir una anestesia quirúrgica en cuestión de segundos. Al ser compuestos no volátiles, los fármacos intravenosos difieren de los anestésicos inhalados en que no pueden eliminarse del organismo mediante la ventilación. En consecuencia, estos anestésicos hay administrarlos con mucho cuidado para no provocar una depresión bulbar grave que no es fácilmente reversible. El principal método de eliminación de estos fármacos del SNC es mediante una redistribución del GRV al GM y por último al GG. El metabolismo, la excreción o ambos reducirán de forma lenta las concentraciones globales del fármaco en el organismo (fig. 16-13).

El **propofol** es un anestésico intravenoso importante que se prepara en forma de presentación intralipídica. Este fármaco produce la anestesia a una velocidad similar a la de los barbitúricos de duración ultracorta. El propofol se redistribuye y metaboliza rápidamente, motivo por el cual la recuperación es más rápida

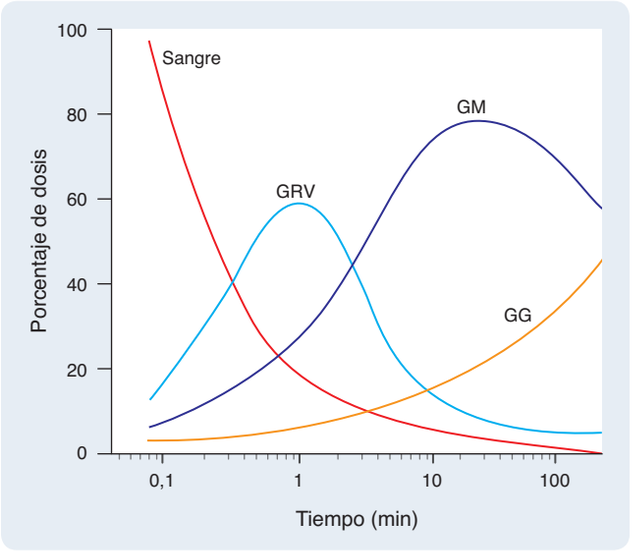


FIGURA 16-13. Distribución de un bolo de anestésico intravenoso. Cuando se administra un bolo de anestésico intravenoso, al principio se transporta por el sistema vascular al corazón y luego se distribuye a los tejidos. El grupo rico en vasos (GRV) recibe el mayor porcentaje del gasto cardíaco; la concentración de anestésico asciende con rapidez y alcanza su valor máximo en 1 min. La redistribución del anestésico al grupo muscular (GM) reduce rápidamente la concentración de anestésico en el GRV. Como la perfusión del grupo graso (GG) es muy escasa, la redistribución del GM al GG no se produce hasta mucho después. Obsérvese que la redistribución rápida del GRV al GM no tiene lugar si el GM ya se ha acercado antes a la saturación por una administración prolongada de anestésico *(no está representado en la figura);* esto puede provocar una toxicidad notable si se administran barbitúricos intravenosos continuamente durante períodos prolongados. Se han diseñado agentes nuevos, como el propofol, de forma que se eliminen con un metabolismo rápido y, por tanto, se puedan utilizar con seguridad durante períodos mayores.

que con los barbitúricos. El propofol se utiliza tanto para inducir como para mantener la anestesia, en especial en intervenciones quirúrgicas ambulatorias en las que su rápida eliminación favorece una pronta recuperación y el alta clínica también más rápida. La preparación intralipídica de propofol puede ser, en raras ocasiones, una fuente de infección, y la preparación lipídica constituye una gran fuente de calorías; estas consideraciones pueden ser importantes en pacientes en estado crítico que pudieran recibir infusiones prolongadas de propofol.

El **etomidato** es un imidazol que se emplea para inducir la anestesia por ser su cinética parecida a la del propofol. Este agente causa una depresión cardiopulmonar mínima, tal vez porque es el único que no tiene efecto sobre el sistema nervioso simpático.

Al contrario que los anteriores, la **ketamina** produce una anestesia disociativa, en la que el paciente parece estar despierto pero en realidad está en un estado analgésico y amnésico. La ketamina tiene la propiedad poco común de aumentar el gasto cardíaco al aumentar el tono simpático descendente; por este motivo, en ocasiones es útil para tratar situaciones urgentes de traumatismos. No obstante, también puede producir alucinaciones desagradables. Hoy día se usa poco.

Fármacos auxiliares

Los fármacos auxiliares aportan efectos adicionales que son deseables durante las intervenciones, pero que no son necesariamente aportados por los anestésicos generales. Suelen administrarse benzodiazepinas (v. cap. 12), como el **diazepam,** el

lorazepam y el **midazolam,** por sus propiedades ansiolíticas y amnésicas anterógradas. Estos fármacos se administran 15 min o 60 min antes de la inducción de la anestesia para calmar al paciente y borrarle el recuerdo de la inducción, si bien también pueden ser útiles para una sedación intraoperatoria. Si es necesario, los efectos de las benzodiazepinas pueden revertirse con el antagonista **flumazenil.**

Los opioides (v. cap. 17), como la **morfina** y el **fentanilo,** se emplean por su capacidad de producir analgesia. Su efecto puede revertirse con un antagonista como la **naltrexona.** No obstante, los opioides tienen poco efecto amnésico, y normalmente se emplean en combinación con un anestésico general.

La combinación de fentanilo y **droperidol** produce tanto analgesia como amnesia. Junto con el óxido nitroso, esta combinación se denomina neuroleptoanestesia (se añade el prefijo «neurolepto-» porque el droperidol es una butirofenona antipsicótica relacionada con el haloperidol; v. cap. 13).

Es habitual utilizar bloqueadores de los receptores nicotínicos de acetilcolina, como los antagonistas competitivos **tubocurarina** y **pancuronio** o el agonista despolarizante **suxametonio,** para inducir una relajación muscular (v. cap. 9). Los efectos de los antagonistas competitivos pueden revertirse con un inhibidor de la acetilcolinesterasa como la **neostigmina.**

Anestesia equilibrada

Ningún fármaco consigue por sí solo todos los objetivos deseados de la anestesia. Por este motivo, existe un método denominado **anestesia equilibrada** en el que se utilizan varios fármacos inhalados o intravenosos combinados para inducir el estado anestésico. Los efectos de los anestésicos generales administrados de manera simultánea son aditivos: es decir, la combinación de 0,5 CAM de un anestésico inhalado con 0,5 CAM de otro equivale en cuanto a potencia a 1 CAM de cualquier anestésico empleado solo.

Con una mezcla de anestésicos inhalados pueden cubrirse los dos objetivos de potencia y recuperación rápida. Por ejemplo, aunque por lo general el uso de óxido nitroso por sí solo sea poco práctico al ser la CAM de este gas mayor que la presión atmosférica, el óxido nitroso resulta deseable por sus características de inducción y recuperación rápidas y su índice analgésico alto. Si la mezcla anestésica lleva óxido nitroso, el componente de óxido nitroso de la anestesia puede eliminarse rápido mediante ventilación durante la recuperación o en una situación de emergencia. Matthew pudo despertar rápidamente de la anestesia gracias a que el óxido nitroso le indujo la mitad de su estado anestésico. Siguió estando adormilado por el isoflurano que le quedaba. Las ventajas de emplear isoflurano en combinación con óxido nitroso son, entre otras, el bajo coste del isoflurano y su relativamente poca incidencia de efectos adversos (en especial toxicidad renal y hepática) en comparación con los demás anestésicos.

El Dr. Snow utilizó el agente intravenoso tiopental en combinación con anestésicos inhalados basándose en unos fundamentos parecidos. Pueden emplearse agentes intravenosos de corta duración para inducir rápidamente una anestesia quirúrgica de fase III, de modo que el paciente puede pasar rápido por la excitación indeseable de la fase II. Después, la profundidad anestésica puede mantenerse con anestésicos inhalados que podrán eliminarse mediante ventilación si es necesario. Como los agentes intravenosos actúan en combinación con los anestésicos inhalados, se necesita menos de 1 CAM de anestésico inhalado, siempre y cuando el agente intravenoso esté actuando. Otro ejemplo sería el uso de concentraciones altas de opioides en cirugía cardíaca, que permite reducir de forma notable la presión parcial del anestésico inhalado, lo que a su vez reduce el riesgo de depresión cardiovascular y respiratoria.

Por último, la anestesia equilibrada es útil en el ámbito clínico gracias a que el anestesiólogo tiene más control si utiliza un fármaco independiente para cada uno de los efectos que desea conseguir. Por ejemplo, si el cirujano necesita más relajación muscular, el anestesiólogo puede administrar más de un bloqueador neuromuscular sin tener que aumentar la profundidad de la anestesia y correr con ello el riesgo de causar una depresión pulmonar. De igual forma, puede administrarse un bolo de un opioide de corta duración justo antes de una maniobra quirúrgica especialmente dolorosa.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES

A pesar de intensas investigaciones, sigue sin conocerse el mecanismo de acción exacto de los anestésicos. La **hipótesis unitaria** afirma que un mecanismo común explica el efecto de todos los anestésicos. Otra opción es que cada anestésico o cada clase de anestésicos pueda tener su propio mecanismo de acción. Hasta ahora se ha venido aceptando la hipótesis unitaria, pero varias investigaciones recientes han puesto de manifiesto que la situación es más compleja.

Una cuestión relacionada plantea si los anestésicos tienen sitios de unión específicos o si actúan de un modo no específico. Anteriormente se han encontrado pistas que indican la ausencia de un sitio de acción específico. La primera de ellas es que moléculas con tamaños y estructuras dispares pueden causar anestesia (fig. 16-14). Si asumimos como cierta la hipótesis unitaria, cuesta concebir un sitio de unión específico o una molécula de receptor que pueda acoger semejante variedad de compuestos. La segunda es que se ha observado que los estereoisómeros de los anestésicos volátiles generalmente tienen la misma potencia. Un criterio de unión específica es que los estereoisómeros deben tener constantes de unión diferentes y, por tanto, potencias diferentes. Por último, hasta la fecha no se ha descubierto ningún antagonista farmacológico de los anestésicos generales, lo cual indica la falta de un sitio específico en el que un agonista pudiera competir con un anestésico general.

La regla de Meyer-Overton y la hipótesis de la liposolubilidad

Todos los mecanismos de acción anestésica propuestos tienen que concordar con la regla de Meyer-Overton, que apunta a la existencia de un sitio de acción hidrófobo. La **hipótesis de la liposolubilidad,** que afirma que este sitio de acción hidrófobo es la bicapa lipídica de una membrana celular, podría explicar tanto la regla de Meyer-Overton como la falta aparente de especificidad de la acción de los anestésicos. Según esta hipótesis, la anestesia general se produce cuando se disuelve suficiente cantidad de anestésico en la bicapa lipídica y se alcanza una concentración fija («anestésica»). La mayoría de las teorías sobre lípidos afirman que el anestésico disuelto perturba las propiedades físicas de la bicapa lipídica, lo que a su vez modifica el funcionamiento de una proteína de membrana excitable.

Mediante presión hiperbárica, aplicada con un gas no anestésico (p. ej., helio), puede revertirse la anestesia. Esta observación sustenta las hipótesis de perturbación de los lípidos, ya que los anestésicos que pueden disolverse en una membrana aumentan el volumen de ésta (en un 0,5 % a concentraciones «anesté-

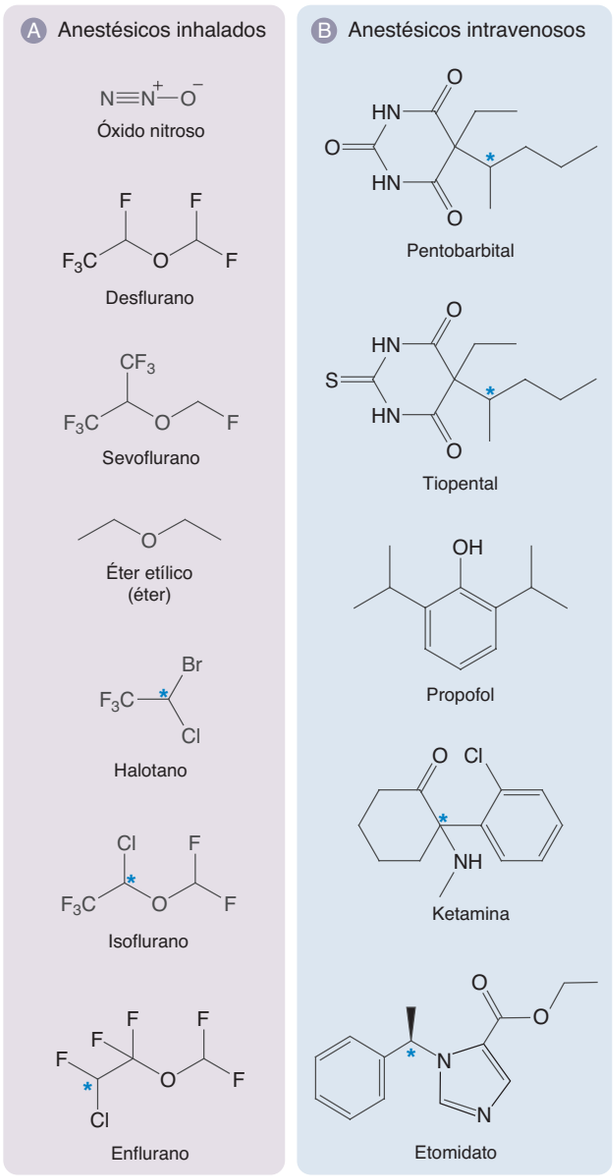


FIGURA 16-14. Estructuras de los anestésicos generales. A) Estructuras de algunos anestésicos inhalados. **B)** Estructuras de algunos anestésicos intravenosos. La extrema variabilidad en las estructuras de estas moléculas, que pueden causar anestesia general, sugiere que no todos los anestésicos generales interactúan con un solo sitio en el receptor. El (*) indica carbonos en los que la asimetría da lugar a estructuras enantioméricas.

sicas») y su fluidez. Si la expansión de este volumen constituye el mecanismo de la anestesia general, tal vez porque afecte a las proteínas transmembrana excitables, al revertir los cambios de volumen y fluidez con la presión se podría revertir la anestesia (a esto se denomina hipótesis del volumen crítico).

El principal punto débil de las hipótesis de perturbación de lípidos reside en que no se ha descubierto ningún mecanismo que explique el modo en que la pequeña magnitud del cambio previsto de volumen o de la fluidez alteraría la excitabilidad de la membrana celular. Además de este punto débil general, la hipótesis tiene varios puntos débiles más concretos. Primero: varios estudios recientes han demostrado que hay anestésicos intravenosos potentes (como los barbitúricos, el etomidato y los esteroides anestésicos) con una estereoselectividad notable. Es decir, un enantiómero es más potente que el otro. Segundo: muchos de los denominados **no anestésicos** o **no inmovilizadores** tienen una estructura química parecida a la de anestésicos conocidos, pero no causan anestesia. Por ejemplo: los alcoholes de cadena recta con más de doce carbonos carecen de actividad anestésica, aun cuando su λ(aceite/gas) sea mayor que el de los alcoholes más cortos. Otros compuestos, denominados **anestésicos transicionales,** tienen una CAM mucho mayor que la que se infiere por la regla de Meyer-Overton.

Se han propuesto varios ajustes de la regla de Meyer-Overton que explican algunos de los puntos débiles expuestos anteriormente. Si se consideran las solubilidades interfásicas (es decir, la solubilidad de un compuesto en una interfase agua-lípido) en vez de otras solubilidades simples en lípidos, la regla de Meyer-Overton es mucho más eficaz a la hora de explicar la actividad de los compuestos transicionales y no anestésicos. Es probable que este hallazgo signifique que los anestésicos actúen en una interfase hidrófoba-hidrófila. Ejemplos de una interfase así podrían ser una interfase agua-membrana, una interfase proteína-membrana, o una interfase entre una bolsa de proteínas hidrófobas y la luz hidrófila de un poro conductor de iones.

Efectos sobre los canales iónicos

Varias investigaciones recientes han estado centradas en las proteínas que pueden alterar la excitabilidad neuronal cuando actúan sobre ellas anestésicos, ya sea de forma directa o indirecta. Los anestésicos afectan tanto a la conducción axónica como a la transmisión sináptica, pero la modulación de la transmisión sináptica se produce a una concentración anestésica más baja, por lo que es probable que tenga lugar un efecto con relevancia farmacológica. En consecuencia, se piensa que los anestésicos actúan en canales iónicos dependientes de ligando a concentraciones más bajas que sobre canales iónicos dependientes de voltaje. Se produce tanto una modulación presináptica como postsináptica, si bien parece que dominan los efectos postsinápticos.

Hay una superfamilia de canales dependientes de ligando con una genética y unas estructuras parecidas que son sensibles a la modulación con anestésicos a concentraciones con relevancia clínica. Los componentes de esta superfamilia tienen cinco subunidades homólogas, cada una con cuatro regiones transmembrana. La sensibilidad de estos canales iónicos dependientes de ligando a los anestésicos puede variar según las subunidades que los compongan. La superfamilia abarca los receptores de acetilcolina nicotínicos excitadores y los 5-HT_3, así como también los receptores inhibidores de $GABA_A$ y de glicina (v. figs. 9-2 y 12-3). Si bien los receptores de glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, no pertenecen a esta superfamilia, los receptores de glutamato de NMDA también se modulan con algunos anestésicos (p. ej., la ketamina y el óxido nitroso).

Los receptores excitadores (los de acetilcolina nicotínicos, los 5-HT_3 y los de NMDA) se inhiben con los anestésicos. La unión de anestésico a estos receptores reduce su activación máxima, sin cambiar la concentración de agonista necesaria para alcanzar el 50% del efecto máximo (CE_{50}) (fig. 16-15). Esta acción concuerda con la inhibición no competitiva y la existencia de un sitio de acción alostérico (v. también cap. 2).

Por el contrario, los receptores inhibidores ($GABA_A$ y glicina) se potencian con los anestésicos. La unión de anestésicos a estos receptores reduce la concentración necesaria de agonista

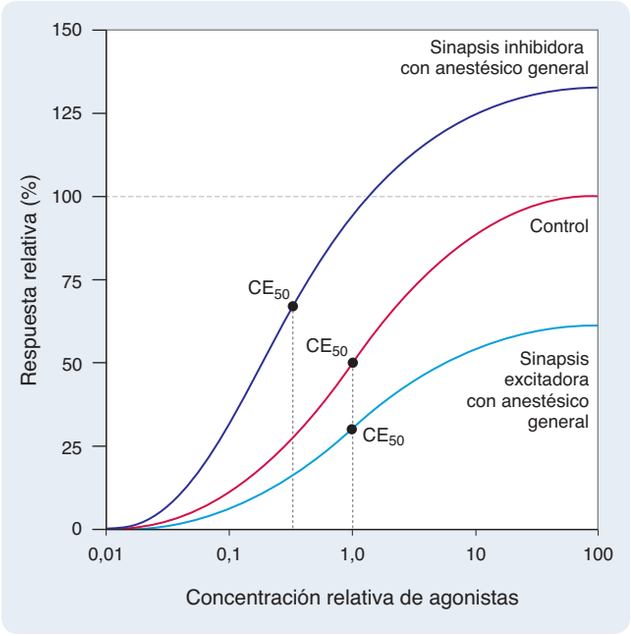


FIGURA 16-15. Acciones de los anestésicos en los canales iónicos dependientes de ligando. Los anestésicos potencian el efecto de los agonistas endógenos en los receptores inhibidores, como los receptores $GABA_A$ y los de glicina, e inhiben el efecto de los agonistas endógenos en los receptores excitadores, como los de acetilcolina nicotínicos, los 5-HT_3 y los de glutamato NMDA. En los receptores $GABA_A$, los anestésicos pueden tanto reducir el CE_{50} del GABA (es decir, el GABA se vuelve más potente) como aumentar la respuesta máxima (es decir, el GABA se vuelve más eficaz). Se cree que este último efecto se debe a la capacidad de los anestésicos de estabilizar el estado abierto del canal de los receptores. En los receptores excitadores, los anestésicos reducen la respuesta máxima sin alterar la CE_{50}; éstos son los elementos farmacológicos distintivos de la inhibición no competitiva.

para conseguir una respuesta máxima, y por tanto prolonga la corriente sináptica. Las curvas de activación de estos receptores están desviadas a la izquierda (CE_{50} menor), y la respuesta máxima suele aumentar también ya que los anestésicos estabilizan el estado abierto del receptor (fig. 16-15).

Hasta hace muy poco, parecía que los receptores $GABA_A$ eran los más relevantes para la acción anestésica general, según se desprendía de la sensibilidad de los receptores $GABA_A$ a las concentraciones clínicas de anestésico y la amplia gama de agentes que actúan sobre estos receptores. No obstante, ahora parece que los receptores de glicina y algunos receptores de acetilcolina neuronales son asimismo sensibles a muchos anestésicos, y que los anestésicos apolares como el xenón y el ciclopropano (ambos se han empleado en la práctica clínica), así como también el óxido nitroso y la ketamina, inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos y de glutamato NMDA en vez de potenciar los receptores $GABA_A$. Por tanto, ahora mismo parece que un agente tiene que dar lugar a una suficiente potenciación de la inhibición (p. ej., el etomidato) o inhibición de la excitación (p. ej., ketamina), o bien una mezcla de ambas (p. ej., los anestésicos volátiles), para inducir una anestesia. Esta hipótesis también indica que la anestesia quirúrgica puede representar más de un estado neurológico.

Las interacciones directas entre anestésico y proteína es probable que sean las que causan los efectos de los anestésicos en los canales iónicos dependientes de ligando. Los anestésicos pueden unirse al poro de los canales excitadores y, por tanto, obstruir directamente el canal. Otra opción es que los anestésicos puedan unirse a otro punto de la proteína y afecten con ello a la conformación del canal (y, por tanto, al equilibrio entre sus estados abierto, cerrado y desensibilizado). La mutagenia dirigida al sitio, el fotomarcado y los estudios cinéticos indican que la inhibición de los receptores de acetilcolina excitadores probablemente tenga lugar en un sitio del poro del canal iónico situado en el eje central de simetría y en contacto con las cinco subunidades. No obstante, el sitio de unión del anestésico con los receptores inhibidores $GABA_A$ no puede estar en el poro iónico, ya que se observa una potenciación, y no una inhibición, a concentraciones terapéuticas. Además, los receptores $GABA_A$ carecen de un tramo de aminoácidos hidrófobos que sí hay en el poro de los receptores excitadores. En vez de esto, los estudios de mutagenia dirigidos al sitio indican que hay un sitio de unión del anestésico en la «parte externa» de una de las varias hélices α que cubren el canal iónico de los $GABA_A$. Este indicio coloca el sitio de los anestésicos volátiles dentro de las cuatro hélices transmembrana de una sola subunidad de un receptor. Por el contrario, según varias pruebas de fotomarcado recientes realizadas con un análogo del anestésico intravenoso de alta potencia etomidato, el sitio de unión del anestésico estaría en la interfase entre las subunidades α y β de los receptores $GABA_A$; este sitio se encuentra dentro de la región de la membrana y a unos 50 Å por debajo del sitio del agonista (GABA) en la interfase de la misma subunidad.

Aunque las investigaciones actuales han estado centradas en los sitios de proteínas de efecto anestésico, no se ha encontrado ningún sitio por sí solo que explique la regla de Meyer-Overton o la farmacología de todos los anestésicos generales. En consecuencia, es posible que la adopción de dichas teorías sobre sitios de proteínas tenga que ir acompañada de un abandono de la hipótesis unitaria. No obstante, están emergiendo algunos principios nuevos unificadores. Por ejemplo: una sola mutación en la hélice α de la subunidad β_2 o β_3 de los receptores $GABA_A$ que cubren el canal iónico (v. el párrafo anterior) atenúa el efecto del etomidato sobre este receptor, si bien esta mutación no tiene efecto en la potencia de los anestésicos volátiles. Los ratones modificados genéticamente para que contengan esta mutación son, por lo general, sensibles a los anestésicos volátiles, pero mucho menos sensibles a la anestesia con etomidato. Por el contrario, la mutación equivalente en la subunidad α atenúa la respuesta del canal a los anestésicos volátiles pero no al etomidato. Por tanto, aunque distintas clases de anestésicos actúen en distintas subunidades de los receptores $GABA_A$, e implicando sitios de unión diferentes, todos estos sitios están dentro de la región de la membrana en la que la conformación del receptor cambia con la apertura del canal. Es posible que cada clase actúe de una forma similar en la subunidad a la que se une y que la selectividad sea una función de la arquitectura detallada de cada subunidad en ese sitio.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los anestésicos inhalados e intravenosos sirven para producir las características clínicas de la anestesia general, incluidas la inconsciencia, la inmovilidad y la amnesia. La farmacodinámica de los anestésicos generales es única. Los anestésicos tienen unas curvas de relación dosis-respuesta pronunciadas y unos índices terapéuticos pequeños, y carecen de un antagonista farmacológico. Según la regla de Meyer-Overton, la potencia de

un anestésico general puede predecirse simplemente a partir de su λ(aceite/gas).

La farmacocinética de los anestésicos inhalados puede entenderse con la suposición de que tres compartimentos tisulares principales se perfundan en paralelo. El equilibrio de la P_{SNC} con la P_I se produce en dos pasos: *1)* equilibrio entre la P_{alv} y la P_I y *2)* equilibrio entre la P_{SNC} y la P_{alv}. Con los anestésicos limitados por la ventilación, que tienen un λ(sangre/gas) grande, el primero de estos pasos es lento y limitante. Con los anestésicos limitados por la perfusión, que tienen un λ(sangre/gas) pequeño, ambos pasos son rápidos y ninguno es claramente limitante; los cambios en cualquiera de los dos pueden afectar al tiempo de inducción. La recuperación de la anestesia se produce de una forma que es relativamente opuesta a la inducción, excepto en que también puede haber redistribución del anestésico del GRV al grupo de GM y al GG.

Todavía no se ha encontrado el anestésico inhalado «ideal». Tal vez los investigadores puedan tratar de identificar un anestésico no inflamable con un λ(aceite/gas) alto, un λ(sangre/gas) bajo, un índice terapéutico alto, una buena presión de vapor, y pocos o ningún efecto adverso significativo. En la actualidad, el uso combinado de fármacos complementarios y anestesia equilibrada con varios anestésicos intravenosos o inhalados cubre todos los objetivos de la anestesia general, incluidos una inducción rápida y un estado de analgesia, amnesia y relajación muscular. El mecanismo de acción exacto de los anestésicos sigue siendo un misterio. Aunque antes se pensaba que el sitio de acción estaba en las bicapas lipídicas, ahora parece más plausible que la anestesia se produzca por las interacciones directas con varios canales iónicos dependientes de ligando (compuestos pertenecientes a la familia de las hélices con cuatro dominios transmembrana, la superfamilia del tipo *cys-loop* y la familia de receptores de glutamato). Habrá que seguir investigando para dilucidar los mecanismos de acción de los anestésicos generales. Una vez que se descubran, es posible que estos mecanismos arrojen luz sobre estas cuestiones de largo alcance como la generación del propio estado de consciencia.

Lecturas recomendadas

Campagna JA, Miller KW, Forman SA. The mechanisms of volatile anesthetic actions. *N Engl J Med* 2003;348:2110–2124. *(Repasa el modo en que actúan los anestésicos generales.)*

Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, ed. *Anesthesia.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:74–95. *(Farmacocinética y captación de anestésicos inhalados.)*

Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:709–720. *(Repaso corto con buenos diagramas.)*

Various authors. Molecular and cellular mechanisms of anaesthesia. In: *Can J Anesth* 2011; Feb issue. *(Este número especial es una recopilación de análisis detallados de todas las teorías actuales más importantes sobre el mecanismo de acción de los anestésicos generales.)*

Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. *N Engl J Med* 1997;337: 1132–1151, 1215–1219. *(Análisis en dos partes que cubre muchos aspectos de la práctica moderna de la anestesiología.)*

Winter PM, Miller JN. Anesthesiology. *Sci Am* 1985;252:124–131. *(Buena descripción del enfoque clínico de los anestesiólogos.)*

Golan3e_CH16_cast.indd 260

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los anestésicos generales

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANESTÉSICOS GENERALES INHALADOS *Mecanismo: modulación de los canales iónicos dependientes de ligando (lo más probable)*				
Isoflurano **Enflurano**	Anestesia general Complementarios de otros anestésicos durante la anestesia obstétrica	*Depresión cardiovascular y respiratoria, arritmias* *Hipertermia maligna* *Convulsiones (con enflurano)*	Predisposición a la hipertermia maligna Convulsiones y epilepsia (contraindicación del enflurano solamente)	Menos potente que el halotano, pero la inducción es más rápida Su acrimonia irrita las vías respiratorias La hipertermia maligna se trata con dantroleno El enflurano presenta un riesgo mayor de causar toxicidad renal que el isoflurano
Halotano	Anestesia general	*Los mismos que los del isoflurano* *Además, puede causar hepatitis y necrosis hepática letal*	Anestesia obstétrica Predisposición a la hipertermia maligna Antecedentes de lesión hepática por una exposición anterior al halotano	Menos irritante que el isoflurano; útil en anestesia pediátrica gracias a que su olor no es irritante Los metabolitos tóxicos pueden causar una hepatotoxicidad mortal en adultos Potencia alta, pero inducción y recuperación lentas
Éter etílico	Anestesia general	*Los mismos que los del isoflurano*	Predisposición a la hipertermia maligna	Potencia relativamente alta, pero inducción muy lenta Su acrimonia irrita las vías respiratorias Inflamable; no se utiliza habitualmente en Estados Unidos
Óxido nitroso	Anestesia general (normalmente se emplea en combinación con otros agentes)	*Puede provocar una expansión de las cavidades aéreas como el neumotórax, obstrucción del oído medio, obstrucción del asa intestinal y entrada de aire en el espacio intracraneal*	No debe administrarse sin oxígeno No debe administrarse de forma continua más de 24 h Cavidad aérea previa	Inducción y recuperación rápidas, pero potencia baja Analgesia en concentraciones subhipnóticas La necesidad de mantener una presión parcial de oxígeno aceptable impide conseguir una anestesia completa con óxido nitroso solo
Desflurano **Sevoflurano**	Anestesia general	*Los mismos que los del isoflurano* *Además, el desflurano puede causar espasmos laríngeos*	Predisposición a la hipertermia maligna	Anestésicos más modernos con una potencia relativamente alta, así como también una inducción y recuperación rápidas El desflurano irrita las vías respiratorias El sevoflurano puede ser químicamente inestable cuando se expone a adsorbentes de dióxido de carbono en aparatos anestésicos antiguos
ANESTÉSICOS GENERALES INTRAVENOSOS *Mecanismo: modulación de los canales iónicos dependientes de ligando (lo más probable)*				
Propofol	Inducción y mantenimiento de la anestesia Sedación de pacientes con respiradores mecánicos	*Depresión cardiovascular y respiratoria* Reacción en el sitio de inyección	Hipersensibilidad al propofol	Induce anestesia a una velocidad similar a los barbitúricos con efecto de duración ultracorta y con una recuperación más rápida que los barbitúricos; especialmente útil en procedimientos quirúrgicos ambulatorios por su rápida eliminación

18/03/12 19:57

Tiopental	Inducción de la anestesia Narcoanálisis Presión intracraneal elevada Convulsiones	*Los mismos que los del propofol* *Además, puede causar espasmos laríngeos, anemia hemolítica y neuropatía radial* Reacción pero no en el sitio de inyección	Porfiria intermitente aguda o porfiria variegata	Barbitúrico con efecto de duración ultracorta capaz de inducir una anestesia quirúrgica en cuestión de segundos
Etomidato	Inducción de la anestesia	*Los mismos que los del propofol* *Además, puede causar mioclonía*	Hipersensibilidad al etomidato	Se une a la interfase entre las subunidades α y β del receptor $GABA_A$ Provoca poca depresión cardiopulmonar, posiblemente por la falta de efecto en el sistema nervioso simpático
Ketamina	Anestesia/analgesia disociativa Único anestésico para los procedimientos que no necesiten relajación del músculo esquelético	*Hipertensión, taquiarritmia, mioclonía, depresión respiratoria, aumento de la presión intracraneal* Alucinaciones, sueños intensos, síntomas psiquiátricos	Hipersensibilidad a la ketamina Hipertensión grave	Antagoniza el receptor de NMDA Aumenta el gasto cardíaco al aumentar el tono simpático
BENZODIAZEPINAS *Mecanismo: potenciación de los receptores $GABA_A$*				
Diazepam **Lorazepam** **Midazolam**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 12			
OPIOIDES *Mecanismo: agonistas de los receptores opioides*				
Morfina **Petidina** **Fentanilo** **Remifentanilo**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 17			
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES *Mecanismo: inhibición despolarizante o no despolarizante de los receptores de acetilcolina nicotínicos*				
Tubocurarina **Pancuronio** **Vecuronio** **Cisatracurio** **Mivacurio** **Suxametonio**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 9			

Golan3e_CH16_cast.indd 261 18/03/12 19:57

Anexo A

Abreviaturas y símbolos

P_I = presión parcial inspirada
P_E = presión parcial exhalada
P_{alv} = presión parcial alveolar
P_{art} = presión parcial arterial
P_{tejido} = presión parcial tisular
$P_{vénula}$ = presión parcial en una vénula
P_{RVM} = presión parcial en el retorno venoso mixto
$P_{disolvente}$ = presión parcial en un disolvente
P_{SNC} = presión parcial en el sistema nervioso central
P_{GRV} = presión parcial en el grupo rico en vasos
λ(aceite/gas) = coeficiente de partición que define la solubilidad de un gas en un disolvente lipófilo como el aceite
λ(sangre/gas) = coeficiente de partición que define la solubilidad de un gas en la sangre
λ(tejido/gas) = coeficiente de partición que define la solubilidad de un gas en un tejido
λ(tejido/sangre) = coeficiente de partición que describe la relación entre la solubilidad en un tejido y la solubilidad en la sangre
= λ(tejido/gas)/λ(sangre/gas)
τ = constante de tiempo para un equilibrio del 63 %
$\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ = constante de tiempo para un equilibrio del 63 % de la P_{alv} con la P_I
$\tau\{P_{tejido} \rightarrow P_{alv}\}$ = constante de tiempo para un equilibrio del 63 % de P_{tejido} con la P_{alv}
[*A*] = concentración del gas A, en forma de $l_{gas}/l_{disolvente}$ o de $mol/l_{disolvente}$
SNC = sistema nervioso central
GRV = grupo rico en vasos (abarca el SNC, el hígado y los riñones)
GM = grupo muscular (abarca los músculos y la piel)
GG = grupo graso (abarca el tejido adiposo)
GPV = grupo pobre en vasos (abarca los huesos, los cartílagos, los ligamentos y los tendones)
CRF = capacidad residual funcional del pulmón
V_{alv} = ventilación alveolar
GC = gasto cardíaco
Q = velocidad de perfusión
Vol_{tejido} = volumen de tejido
CAM = concentración alveolar mínima (o mediana)
P_{50} = presión parcial alveolar suficiente para dejar inmóviles al 50 % de los pacientes ≡ CAM
PA_{50} = presión parcial alveolar suficiente para inducir analgesia al 50 % de los pacientes
PL_{50} = presión parcial alveolar suficiente para causar la muerte al 50 % de las personas
CE_{50} = concentración de agonista necesaria para activar el 50 % de los canales

Golan3e_CH16_cast.indd 262 18/03/12 19:57

Anexo B
Ecuaciones

CONCENTRACIONES DE GAS

En una mezcla de gas ideal: $[A]_{mezcla} = n_A/V = P_A/RT$ {en mol/l}
En solución (ley de Henry):
$[A]_{solución} = P_{disolvente} \times \lambda(\text{disolvente/gas})$ {en $l_{gas}/l_{disolvente}$}
$[A]_{solución} = P_{disolvente} \times \lambda(\text{disolvente/gas}) / 24{,}5$ {en mol/$l_{disolvente}$}
{donde n_A son los moles del gas A, V el volumen total, P_A la presión parcial de A, R la constante universal de gases y T la temperatura en grados Kelvin}

REGLA DE MEYER-OVERTON

$CAM \approx 1{,}3/\lambda(\text{aceite/gas})$

LEY DE FICK DE DIFUSIÓN A TRAVÉS DE UNA BARRERA

Velocidad de difusión = $D \times (A/l) \times \Delta P$
{donde D es la constante de difusión, A el área de superficie, l el espesor y ΔP la diferencia de presión parcial}

VELOCIDAD DE CAPTACIÓN CAPILAR ALVEOLAR

Velocidad de captación = $([A]_{art} - [A]_{RVM}) \times GC$ {en l_{gas}/min}
Velocidad de captación = $\lambda(\text{sangre/gas}) \times (P_{art} - P_{RVM}) \times GC$
[donde GC es el gasto cardíaco]

CONSTANTES DE TIEMPO DE EQUILIBRIO (PARA UN EQUILIBRIO DEL 63 %)

τ = capacidad de volumen/caudal
$\tau\{P_{tejido} \rightarrow P_{alv}\} \approx \tau\{P_{tejido} \rightarrow P_{art}\}$
= capacidad de volumen de tejido/flujo sanguíneo al tejido
$\tau\{P_{cerebro} \rightarrow P_{art}\} = \lambda(\text{cerebro/sangre}) \times$ volumen del cerebro/flujo sanguíneo al cerebro
$P_{contenedor} = P_{flujo}\,[1 - e^{-(t/\tau)}]$

CAPACIDAD VOLUMÉTRICA

Capacidad volumétrica = $([A]_{compartimento} \times$ volumen del compartimento$)/[A]_{medio}$ {en equilibrio}
= λ(compartimento/medio) × volumen del compartimento

PRESIÓN PARCIAL VENOSA MIXTA

$P_{RVM} = 0{,}75\,P_{GRV} + 0{,}18\,P_{GM} + 0{,}055\,P_{GG} + 0{,}015\,P_{GPV}$

Golan3e_CH16_cast.indd 263 18/03/12 19:57

17

Farmacología de la analgesia

Robert S. Griffin y Clifford J. Woolf

INTRODUCCIÓN Y CASO 264-265
FISIOLOGÍA 264
Transducción sensitiva: excitación de las neuronas aferentes primarias 265
Conducción desde la periferia a la médula espinal 267
Transmisión en el asta dorsal de la médula espinal 267
Regulación inhibidora descendente y local en la médula espinal 268
FISIOPATOLOGÍA 269
Dolor clínico 270
Sensibilización periférica 271
Sensibilización central 271
Dolor neuropático 272
Migraña 273
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 273
Agonistas de los receptores opioides 273
Mecanismo de acción y principales efectos adversos 273
Morfina, codeína y derivados 274
Agonistas sintéticos 275
Agonistas parciales y mixtos 275
Antagonistas de los receptores opioides 275
Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos no opioides 276
Características generales 276
Agentes específicos 276
Antidepresivos 277
Antiepilépticos y antiarrítmicos 277
Antagonistas de los receptores de NMDA 278
Agonistas adrenérgicos 278
Tratamiento de las migrañas 278
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 278
Lecturas recomendadas 279

INTRODUCCIÓN

Todo el mundo ha experimentado dolor en respuesta a un estímulo intenso o nocivo. Este «ay» fisiológico nos ayuda a prevenir lesiones, ya que sirve como advertencia previa o señal protectora. No obstante, el dolor puede resultar incapacitante, como ocurre después de un traumatismo, durante la recuperación de una intervención quirúrgica o en afecciones médicas caracterizadas por la presencia de inflamación, como es el caso de la artritis reumatoide. En circunstancias en las que hay lesiones en los tejidos e inflamación, los estímulos nocivos producen un dolor más fuerte de lo normal debido a que aumenta la excitabilidad del sistema somatosensitivo, y ciertos estímulos que en condiciones normales no serían dolorosos sí lo son en esas circunstancias. Además, las lesiones nerviosas causadas por enfermedades o traumatismos, como ocurre con las amputaciones, la infección por el VIH, la infección por el virus de la varicela-zóster, tratamientos citotóxicos y la diabetes mellitus, suscitan un dolor que persiste hasta mucho después de que haya desaparecido la causa inicial. En estas afecciones, las alteraciones patológicas y a veces irreversibles de la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso provocan un dolor intenso e intratable. En estos pacientes el propio dolor es la enfermedad en vez de un mecanismo de defensa fisiológico. Por último, hay pacientes que sin recibir estímulos nocivos, ni sufrir una inflamación o lesión del sistema nervioso, padecen un dolor considerable. Este dolor disfuncional, característico de las cefaleas tensionales, la fibromialgia o el síndrome del colon irritable, se debe a que el sistema nervioso funciona de un modo anómalo.

Estas categorías de dolor (fisiológico, inflamatorio, neuropático y disfuncional) tienen su origen en varios mecanismos diferentes. Lo ideal es que el tratamiento vaya dirigido a los mecanismos concretos en vez de a suprimir el síntoma dolor. Existen varios agentes farmacológicos para aliviar el dolor: estos fármacos tienen unos mecanismos de acción que interfieren en la respuesta de las neuronas sensitivas primarias a los estímulos somáticos o viscerales sensitivos, en la transmisión de información al cerebro y en la respuesta perceptiva a un estímulo doloroso. En este capítulo veremos la farmacología del dolor y los analgésicos empezando por una descripción de los mecanismos mediante los cuales los estímulos nocivos provocan la sensación de dolor. Después veremos los procesos por los que se agudiza la sensibilidad al dolor en respuesta a una inflamación y a lesiones del sistema nervioso. Terminaremos describiendo los mecanismos de acción de las principales clases de fármacos que se emplean para aliviar el dolor en el ámbito clínico.

FISIOLOGÍA

El **dolor** es la consecuencia perceptiva final del procesamiento neurológico de una información sensitiva concreta. El estímulo inicial emerge normalmente en la periferia y se transfiere bajo múltiples controles a través de los transmisores sensitivos del sistema nervioso central (SNC) a la corteza. Resulta útil analizar

Golan3e_CH17_cast.indd 264 18/03/12 19:57

CASO

J. D., un chico de 15 años, sufre quemaduras graves al escapar de un incendio. Tiene quemaduras de primer y segundo grado por gran parte del cuerpo y una quemadura local de tercer grado en el antebrazo derecho. Llega al servicio de urgencias con un dolor intenso, por lo que le administran morfina intravenosa en cantidades cada vez mayores hasta que afirma que el dolor ha remitido. Le mantienen esta dosis de morfina. Al día siguiente, le someten a un desbridamiento quirúrgico de las quemaduras. Durante la operación, un anestesiólogo le administra una infusión intravenosa continua de remifentanilo, y hacia el final de la intervención también un bolo de morfina. Cuando termina la operación y durante los 4 días siguientes, J. D. recibe morfina intravenosa por medio de un dispositivo de analgesia controlado por el paciente. A medida que se le van curando las quemaduras, le rebajan la dosis de morfina hasta cambiarla por comprimidos orales con una combinación de codeína y paracetamol. Tres meses después, J. D. refiere una gran pérdida de sensación del tacto en la zona del injerto de piel. También describe una sensación de hormigueo persistente en esa misma zona, acompañada de ráfagas ocasionales de dolor agudo, como si le estuvieran clavando un cuchillo. Lo derivan a una clínica del dolor, donde le recetan gabapentina oral, que rebaja en parte los síntomas. No obstante, vuelve de nuevo a la clínica del dolor a los 2 meses porque aún sufre un dolor intenso. En ese momento le empiezan a administrar amitriptilina además de gabapentina, con lo que se alivia aún más el dolor. Tres años después, el dolor persistente que sufría J. D. ha remitido del todo y el chico ya no necesita medicación, pero sigue sin sensibilidad en el antebrazo.

Preguntas

1. ¿Qué mecanismos provocaron y mantuvieron el dolor que tuvo J. D. desde que estuvo expuesto al incendio hasta que se le empezó a tratar?
2. ¿En qué se basa la secuencia de medicamentos que se le administraron durante la operación de desbridamiento de la piel?
3. Explique los mecanismos que podrían producir un dolor espontáneo en la región de la quemadura de segundo grado que dure de meses a años después de que se cure la piel, y los motivos por los que se trató el dolor crónico de J. D. con gabapentina.
4. ¿Por qué le redujeron gradualmente la dosis de morfina y luego la cambiaron por comprimidos con una combinación de codeína y paracetamol?

este sistema viendo los sitios de acción en los que intervienen los fármacos para inducir la analgesia. Primero, la transducción de estímulos nocivos externos de gran intensidad despolariza los terminales periféricos de las neuronas sensitivas primarias de «umbral alto». Las neuronas sensitivas primarias, denominadas **nociceptores** porque responden a estímulos nocivos, son de umbral alto porque para que se despolaricen sus terminales necesitan un estímulo fuerte que puede ser perjudicial para los tejidos. Los potenciales de acción generados se conducen al SNC mediante los axones de las neuronas sensitivas aferentes primarias, que discurren al principio por los nervios periféricos y luego por las raíces dorsales, que luego forman sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Las neuronas de proyección secundarias transmiten información al tronco encefálico y al tálamo, que después transmiten las señales a la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico. La transmisión se modula en todos los niveles del sistema nervioso mediante interneuronas inhibidoras y excitadoras de circuitos locales (fig. 17-1).

Transducción sensitiva: excitación de las neuronas aferentes primarias

Los terminales periféricos de las fibras nociceptoras sensitivas viscerales y somáticas aferentes primarias responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos (fig. 17-2). Hay varios receptores y canales iónicos con un alto grado de especialización que pasan por cambios conformacionales en respuesta a uno o

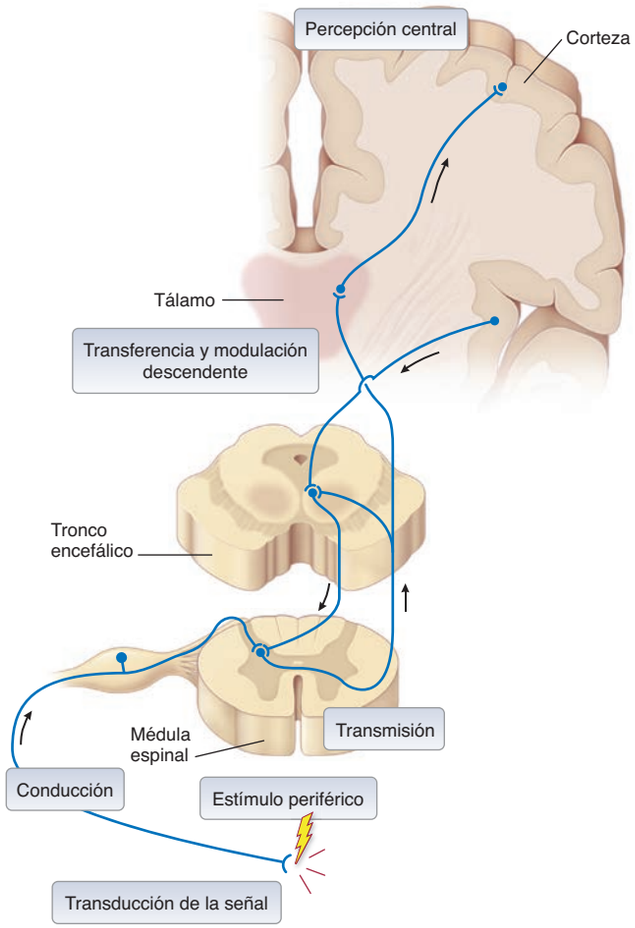


FIGURA 17-1. Descripción general de los circuitos nociceptivos. La activación del terminal periférico por un estímulo nocivo hace que se generen potenciales de acción, que se conducen al asta dorsal de la médula espinal. La neurotransmisión en el asta dorsal transfiere la señal a las neuronas del SNC, que envía la señal al cerebro. Este circuito está sujeto también a un control de modulación descendente.

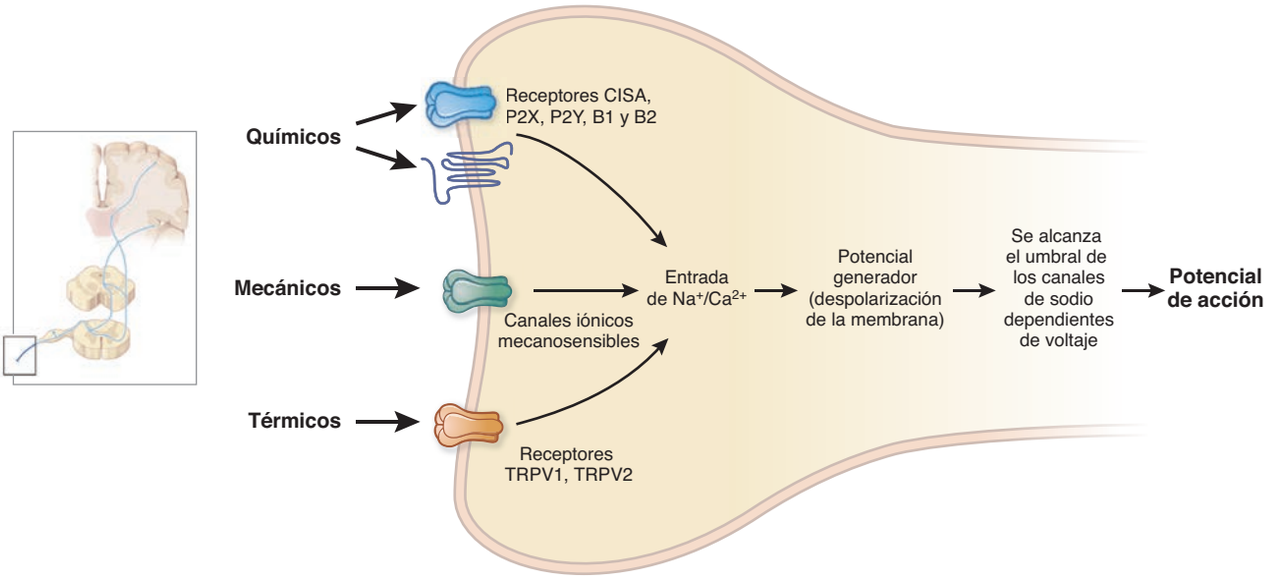


FIGURA 17-2. Transducción periférica. Un fenómeno sensitivo térmico, químico o mecánico activa un receptor periférico concreto, lo cual provoca una entrada de iones y la despolarización del terminal periférico. Los estímulos térmicos activan el receptor vainilloide de potencial receptor transitorio (TRP) 1 (TRPV1) o la proteína similar al receptor vainilloide 1 (TRPV2); ambos son canales catiónicos sensibles al calor. Los estímulos químicos pueden activar los canales iónicos sensibles al ácido (CISA), los canales P2X o P2Y sensibles al ATP o los receptores B1 o B2 sensibles a cininas. Los estímulos mecánicos también pueden provocar una entrada de iones y una despolarización, pero no está clara la identidad molecular de los canales implicados. En cada caso, el potencial generador que induce la señal nociceptiva hace que se genere un potencial de acción si se alcanza el umbral de activación de los canales de sodio sensibles al voltaje.

varios de estos estímulos, y que por tanto median la despolarización (potencial generador) necesaria para iniciar un potencial de acción. La frecuencia y la duración de los potenciales de acción en la fibra activada transfieren al SNC información acerca de la aparición, la intensidad y la duración del estímulo.

La sensibilidad al dolor térmico depende de varios grupos de neuronas sensitivas primarias: algunas se activan a temperaturas frías (<16 °C), mientras que otras responden al calor. Las neuronas sensitivas del dolor térmico producen potenciales de acción a temperaturas por encima de 42 °C. En las respuestas al calor nocivo intervienen los canales de cationes no selectivos termosensitivos, en especial el **TRPV1,** que pertenece a la familia de canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*). Este canal se activa en respuesta a un pH extracelular bajo, varios ligandos químicos vainilloides como la capsaicina (el ingrediente irritante de los pimientos picantes) o el calor por encima de 42 °C. Además del TRPV1, hay otro receptor vainilloide, el **TRPV2,** que sólo se activa por encima de 50 °C. Los estímulos calurosos se transducen mediante los canales de los TRPV3 y TRPV4. Los canales iónicos sensibles al calor de tipo TRPV se han erigido en dianas para el desarrollo de nuevos fármacos que interfieren en las sensaciones de calor periférico. En el caso de J. D., la sensación inicial de dolor estuvo mediada por la activación, a causa del calor, de las neuronas periféricas termosensitivas de umbral alto en las que se expresa el TRPV1. El frío lo detectan otros dos canales de tipo TRP, el TRPM8 en el caso del frío suave y el TRPA1 en el caso de los estímulos fríos intensos. También el mentol activa el TRPM8, mientras que el aceite de mostaza, que es el ingrediente irritante de la mostaza y el wasabi, activa el TRPA1.

Asimismo, existe un subconjunto concreto de terminales aferentes primarios (los mecanociceptores de umbral alto) que se excitan con estímulos mecánicos relativamente intensos, como un pellizco o un pinchazo. Aún está sin identificar el transductor de la mecanotransducción nociva.

Los terminales periféricos de las **neuronas nociceptoras** no sólo responden a estímulos térmicos y mecánicos, sino también a varias señales químicas. Algunos agentes químicos excitan directamente los terminales periféricos **(activadores químicos),** mientras que otros aumentan la sensibilidad de los terminales periféricos **(agentes sensibilizantes).** La mayoría de los ligandos químicos conocidos que suscitan una respuesta somatosensitiva van ligados a una inflamación o a lesiones celulares. Entre estos ligandos químicos hay protones, iones de potasio, ATP, aminas, citocinas, quimiocinas, el factor de crecimiento nervioso y la bradicinina. Por ejemplo, la angina de pecho es un fenómeno nociceptivo en el que se activan los quimiotransductores viscerales de las neuronas nociceptoras que inervan el corazón. Estos quimiotransductores se activan con los protones que se liberan en un tejido miocárdico mal perfundido.

Existen varios tipos distintos de estímulos químicos que pueden excitar las neuronas nociceptoras (tabla 17-1). En primer lugar, un pH extracelular bajo, como lo hay en los casos de isquemia e inflamación, produce una entrada de cationes despola-

TABLA 17-1. Receptores de transducción quimiosensibles que se expresan en las neuronas nociceptoras

ESTÍMULO NOCICEPTIVO	RECEPTORES	TIPO DE RECEPTOR
pH bajo (H^+)	CISA	Canal iónico dependiente de pH
ATP	P2X	Canal iónico dependiente de ligando
	P2Y	Receptor acoplado a una proteína G
Cininas peptídicas	B1	Receptor acoplado a la proteína G_q
	B2	Receptor acoplado a la proteína G_q

rizantes tanto a través de los TRPV1 como de los **canales iónicos sensibles al ácido (CISA).** Los CISA pertenecen a una sola superfamilia, la de las **degenerinas/ENaC.** En segundo lugar, la elevación de la concentración de ATP extracelular también indica que hay lesiones celulares, ya que al romperse las células se liberan concentraciones milimolares de ATP en el espacio extracelular (donde la concentración de ATP suele ser muy baja). Existen dos clases principales de receptores de ATP, los canales dependientes de ligando **P2X** y los receptores de ATP acoplados a proteínas G **P2Y.**

Las **cininas** constituyen el tercer conjunto de estímulos químicos que excitan los terminales periféricos de las neuronas sensibles. Las cininas peptídicas se producen a partir de cininógenos por calicreínas de tipo serina proteasa; este proceso normalmente se produce en condiciones de inflamación y lesión tisular. Las cininas estimulan los receptores de **bradicinina B1** y **B2.** El receptor B2 se expresa constitutivamente en todo el sistema nervioso, mientras que la expresión del receptor B1 se induce en respuesta a los lipopolisacáridos bacterianos y a las citocinas inflamatorias interleucina (IL) 1β, factor de necrosis tumoral α (TNF-α), IL-2 e IL-9. Ambos receptores de cininas están acoplados a proteínas G, y aumentan la cantidad de calcio intracelular produciendo inositol 1,4,5-trisfosfato. La activación del receptor B2 también hace que se generen las prostaglandinas E_2 (PGE_2) e I_2. En el caso introductorio, a medida que a la sensación de calor le fueron siguiendo las lesiones por quemaduras, estos mediadores químicos contribuían aún más al dolor de J. D.

Cada uno de estos receptores quimiosensibles podría ser una diana para el desarrollo de fármacos en el futuro. Los antagonistas de los canales CISA o P2X/P2Y y los antagonistas de los receptores B1 o B2 podrían resultar útiles para disminuir el dolor agudo causado por la lesión tisular y la inflamación. Además, estos antagonistas podrían ser uno de los factores que impiden que se produzca la sensibilización periférica durante el dolor inflamatorio (v. a continuación).

Conducción desde la periferia a la médula espinal

Los axones de las neuronas aferentes primarias conducen información desde los terminales periféricos hasta el SNC. Estas neuronas pueden clasificarse en tres grandes grupos según su velocidad de conducción y su calibre; estos grupos también tienen distintas sensibilidades a los estímulos y diferentes patrones de terminación central. El primer grupo **(Aβ)** consta de fibras de conducción rápida que responden con un umbral de estimulación bajo a estímulos mecánicos, y se activan con toques ligeros, vibraciones o el movimiento de los cabellos. Las fibras Aβ forman sinapsis con las neuronas del SNC situadas en el asta dorsal de la médula espinal y en los núcleos del cordón dorsal del tronco encefálico. El segundo conjunto **(Aδ)** contiene fibras que conducen las señales a una velocidad intermedia y responden al frío, el calor y los estímulos mecánicos de intensidad alta. El tercer grupo **(fibras C)** conduce las señales despacio, forma sinapsis en la médula espinal y responde, en general, de forma multimodal; son capaces de generar potenciales de acción en respuesta al calor, la calidez, los estímulos mecánicos intensos o los productos químicos irritantes (nociceptores polimodales). Algunos aferentes de fibras C (que se denominan fibras *silenciosas* o *durmientes*) no pueden activarse en condiciones normales, sino que se vuelven sensibles sólo durante una inflamación. Las fibras Aδ y C terminan en las láminas más superficiales del asta dorsal (láminas I y II).

Para que tenga lugar la conducción, los canales iónicos de sodio dependientes de voltaje tienen que convertir la despolarización del terminal periférico en un potencial de acción. En las neuronas aferentes primarias se expresan seis tipos de canales de sodio dependientes de voltaje, de los que cuatro ($Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$ y Na_x) se expresan sólo en los aferentes primarios. Una mutación de ganancia de función en los $Na_v1.7$ contribuye a la eritromelalgia, una afección heredada en la que se produce un dolor punzante grave en respuesta a estímulos térmicos leves al suscitar una hiperexcitabilidad de los nociceptores. Las mutaciones de pérdida de función en los $Na_v1.7$ provocan una insensibilidad congénita al dolor, lo cual pone de relieve el papel fundamental de este canal en la nocicepción y su atractivo como diana de analgésicos. Los $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ se expresan de forma selectiva en neuronas de pequeño calibre, de las que la mayoría responden sólo a estímulos periféricos de umbral alto (nociceptores). Estos dos tipos de canales también tienen umbrales de activación mayores y se inactivan más despacio que otros canales de sodio dependientes de voltaje. Por su patrón de expresión específico en las fibras del dolor, los $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ representan dianas farmacológicas de especial interés.

El bloqueo selectivo de estos canales de sodio específicos de neuronas sensitivas puede inhibir el dolor inducido en la periferia sin bloquear la sensibilidad táctil o el funcionamiento motor autónomo o somático, y sin actuar sobre el SNC o los canales de sodio cardiovasculares. En la actualidad, el uso de bloqueadores de los canales de sodio no selectivos, como los anestésicos locales (v. cap. 11) y los antiepilépticos (v. cap. 15) está limitado por los efectos adversos que conlleva el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje en el corazón y el SNC.

Transmisión en el asta dorsal de la médula espinal

Los potenciales de acción generados en los aferentes primarios inducen la liberación de neurotransmisor al alcanzar los terminales axónicos centrales del asta dorsal de la médula espinal. Los **canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N** tienen un papel importante en el control de esta liberación de neurotransmisor de las vesículas sinápticas. Los caracoles producen un veneno natural, la omega-conotoxina, que bloquea de forma selectiva los canales de calcio de tipo N; en la actualidad se emplea un emulador sintético de este péptido, la **ziconotida,** para tratar las enfermedades dolorosas graves. No obstante, estos bloqueadores de los canales de calcio también alteran el funcionamiento de las neuronas simpáticas (produciendo hipotensión) y muchas neuronas centrales (afectando al funcionamiento cognitivo). Por tanto, el uso de estos agentes está limitado a su administración intrarraquídea en un intento de circunscribir sus efectos a la médula espinal. Los bloqueadores de los canales de calcio de tipo N dependientes del uso pueden tener un índice terapéutico mayor y unos efectos adversos menos graves. Los fármacos que se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio, como la gabapentina y la pregabalina, también pueden producir su efecto anestésico reduciendo la liberación de transmisor.

La transmisión sináptica en el asta dorsal, entre los aferentes primarios de las fibras C y las neuronas de proyección secundarias, tiene componentes rápidos y lentos (fig. 17-3). Al actuar sobre los receptores de AMPA y NMDA ionotrópicos, el glutamato media la transmisión excitadora rápida entre las neuronas sensitivas primarias y secundarias, mientras que, al actuar sobre los receptores de mGluR metabotrópicos, el glutamato también media una respuesta moduladora sináptica lenta. Los **neuropéptidos,** como las taquicininas **sustancia P** y el **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (**CGRP,** *calcitonin gene-related peptide*), así como también otros **neuromoduladores sinápticos,** incluido el **factor neurotrófico derivado del cerebro** (**BDNF,**

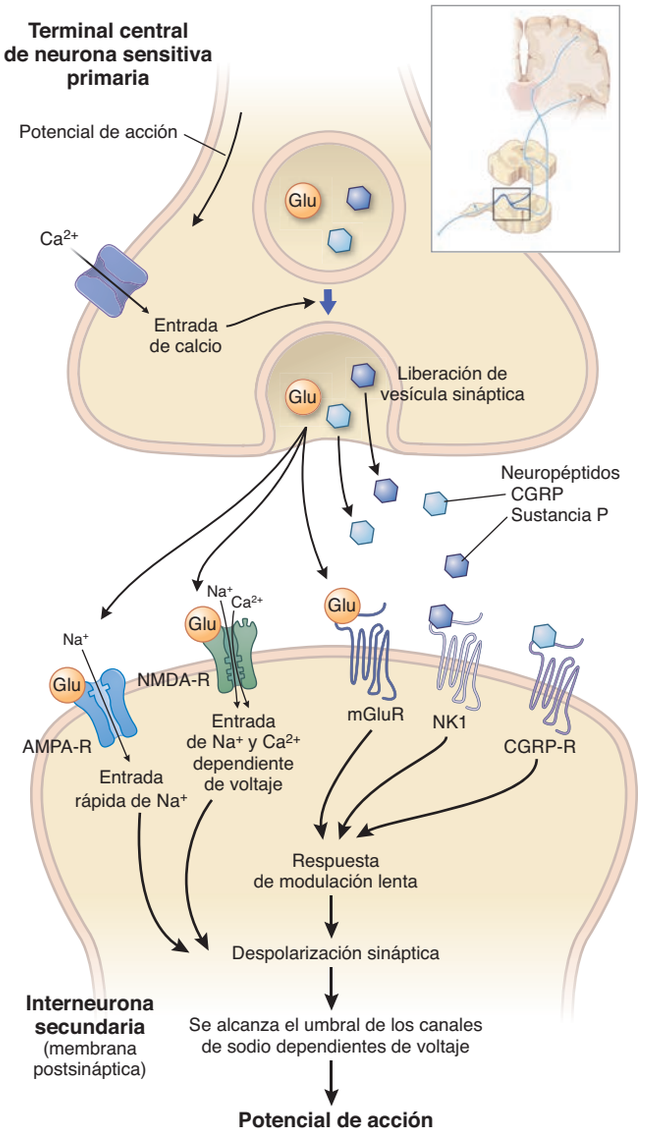


FIGURA 17-3. Neurotransmisión en el asta dorsal de la médula espinal. Un potencial de acción entrante de la periferia activa los canales de calcio sensibles al voltaje presinápticos, lo cual provoca una entrada de calcio y la consiguiente liberación de vesículas sinápticas. Los neurotransmisores liberados (glutamato y neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP] y la sustancia P) actúan en los receptores postsinápticos. La estimulación de los receptores de glutamato ionotrópicos provoca una despolarización postsináptica rápida, mientras que la activación de otros receptores de modulación media una despolarización más lenta. La despolarización postsináptica, si es suficiente, genera un potencial de acción (generación de señal) en la interneurona secundaria.

brain-derived neurotrophic factor; una neurotrofina), se coliberan junto con el glutamato y producen también unos efectos sinápticos más lentos al actuar sobre los receptores acoplados a proteínas G metabotrópicos y las tirosina cinasas receptoras. Estos péptidos coliberados hacen posible que la transmisión del dolor tenga una gran plasticidad funcional dependiente del uso. En el funcionamiento fisiológico de los neuropéptidos en la transmisión sináptica hay respuestas de señalización a los estímulos con una intensidad especialmente elevada, ya que la liberación de vesículas sinápticas con neuropéptidos precisa de unas secuencias de potenciales de acción a frecuencias mayores y más prolongadas que la liberación de vesículas con glutamato (fig. 17-4).

Regulación inhibidora descendente y local en la médula espinal

La transmisión sináptica en la médula espinal está regulada por las acciones tanto de las interneuronas inhibidoras locales como por las proyecciones que descienden del tronco encefálico al asta dorsal. Como estos sistemas pueden limitar la transferencia de información sensitiva que llega al cerebro, representan un sitio importante de intervención farmacológica. Los principales neurotransmisores inhibidores del asta dorsal de la médula espinal son los péptidos **opioides,** la **noradrenalina (NA),** la **serotonina (5-HT),** la **glicina** y el **ácido γ-aminobutírico (GABA)** (fig. 17-4).

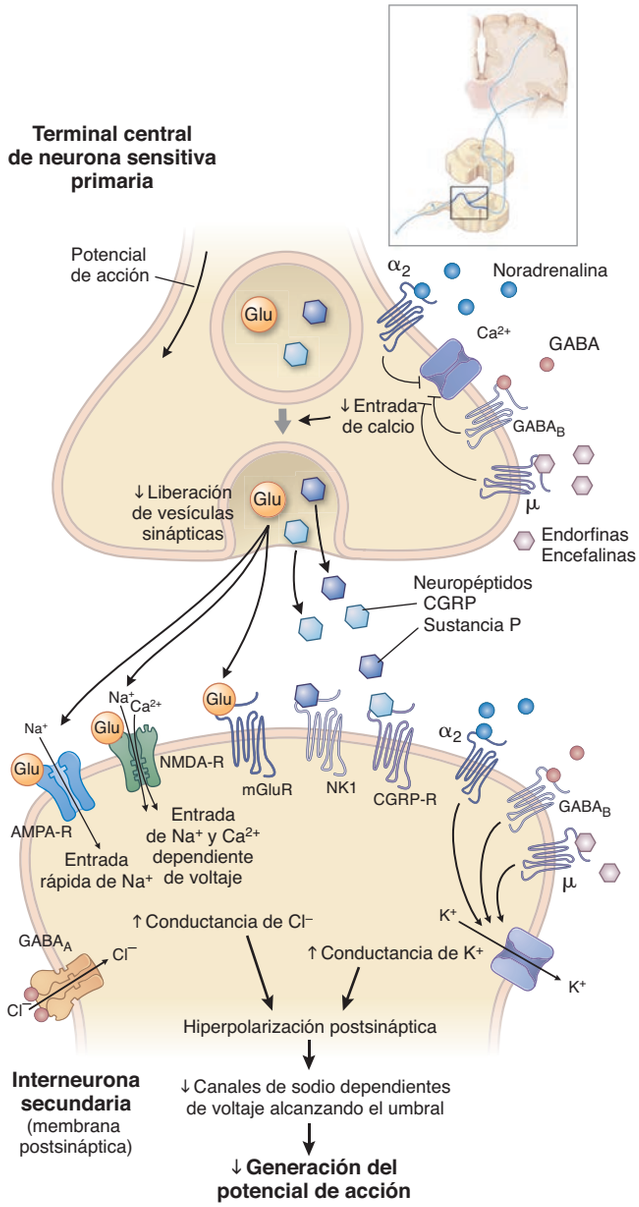


FIGURA 17-4. Regulación inhibidora de la neurotransmisión. La noradrenalina, el GABA y los opioides que liberan las neuronas inhibidoras en circuitos descendentes y/o locales actúan tanto presináptica como postsinápticamente para inhibir la neurotransmisión. La inhibición presináptica está mediada por una disminución de la actividad de los canales de calcio sensibles al voltaje, mientras que la inhibición postsináptica está mediada principalmente por un aumento en la entrada de cloruro y la salida de potasio.

La fisiología de los receptores del GABA viene explicada en el capítulo 12.

Los péptidos opioides inhiben la transmisión sináptica y se liberan en varios sitios del SNC en respuesta a estímulos nocivos. Todos los péptidos opioides endógenos, entre ellos la **endorfina β,** las **encefalinas** y las **dinorfinas,** tienen en común la secuencia del N-terminal Tir-Gli-Gli-Fe-Met/Leu. Los opioides se liberan mediante un mecanismo proteolítico de las proteínas precursoras grandes proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina. Los receptores opioides se han venido categorizando en tres clases y se han designado como **μ, δ** y **κ;** todos ellos son receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana. Los receptores opioides μ median la analgesia inducida por la morfina. Esta conclusión se basa en la observación de que los ratones modificados que carecen de receptores opioides μ no presentan ni analgesia ni efectos adversos en respuesta a la administración de **morfina.** Los péptidos opioides endógenos son selectivos de receptores: las dinorfinas actúan sobre todo en los receptores κ, mientras que tanto las encefalinas como la endorfina β actúan sobre los receptores μ y δ. Recientemente se ha identificado el receptor del péptido **nociceptina,** denominado ORL, relacionado con los anteriores. El papel fisiológico de estos péptidos opioides endógenos no se conoce con exactitud. Entre los efectos de la señalización con receptores opioides se incluyen una reducción de la conductancia de calcio presináptica, una potenciación de la conductancia de potasio postsináptica y una reducción de la actividad de la adenilato ciclasa. La primera función impide la liberación de neurotransmisor presináptico; la segunda reduce las respuestas neuronales postsinápticas a los neurotransmisores excitadores; el papel fisiológico de la última sigue siendo desconocido.

Los opioides producen analgesia por su acción en el cerebro, el tronco encefálico, la médula espinal y los terminales periféricos de las neuronas aferentes primarias. En el cerebro, los opioides alteran el estado de ánimo, producen sedación y reducen la reacción emocional al dolor. En el tronco encefálico, aumentan la actividad de las células que proveen de inervación inhibidora descendente a la médula espinal; aquí, los opioides también producen náuseas y depresión respiratoria. En la médula espinal, inhiben la liberación de vesículas de los aferentes primarios e hiperpolarizan las neuronas postsinápticas (v. lo anterior). También hay indicios de que la estimulación de los receptores opioides periféricos reduce la activación de los aferentes primarios y modula la actividad de las células inmunitarias. Existe la hipótesis de que el efecto de los opioides en estos sitios localizados en serie tiene un efecto sinérgico que inhibe el flujo de información desde la periferia al cerebro.

La NA se libera de proyecciones que descienden del tronco encefálico a la médula espinal. El receptor adrenérgico α_2, un receptor acoplado a una proteína G con siete dominios transmembrana (v. cap. 10) es el principal receptor de NA en la médula espinal. Al igual que con la activación de los receptores opioides, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 inhibe los canales de calcio dependientes de voltaje presinápticos, abre los canales de potasio postsinápticos e inhibe la adenilato ciclasa. Como los receptores adrenérgicos α_2 se expresan tanto en la región presináptica como en la postsináptica, la liberación de NA espinal puede reducir tanto la liberación de vesículas presinápticas como la excitación postsináptica. La **clonidina,** un agonista de los receptores adrenérgicos α_2, se usa ocasionalmente para tratar el dolor, si bien esta aplicación se ve limitada por varios efectos adversos, entre ellos sedación e hipotensión ortostática. También se libera serotonina en la médula espinal de proyecciones que descienden del tronco encefálico. Este neurotransmisor actúa en varios subtipos de receptores que median efectos excitadores e inhibidores en la nocicepción. El canal dependiente de ligando 5-HT_3 puede ser el que cause los efectos excitadores de la serotonina en la médula espinal; varios de los receptores de la 5-HT acoplados a proteínas G pueden mediar los efectos inhibidores de ésta. Con semejante complejidad, aún no se ha dilucidado por completo el mecanismo del efecto analgésico de la serotonina. Se han probado los inhibidores de recaptación de serotonina selectivos en el tratamiento del dolor, pero por lo general han tenido poco efecto beneficioso. Los inhibidores de recaptación de NA tienen un efecto analgésico, igual que los inhibidores de recaptación dobles de NA y 5-HT como la **duloxetina.** El **tramadol,** un opioide analgésico débil de acción central, también tiene efectos monoaminérgicos, y suele utilizarse para tratar el dolor leve. Su eficacia relativamente débil en monoterapia aumenta al combinarlo con paracetamol, y el hecho de que no sea adictivo lo hace interesante para los médicos prescriptores.

Existen otros compuestos que tienen funciones reguladoras en la médula espinal. Recientemente, los **receptores de canabinoides** y los canabinoides endógenos se han convertido en un foco de investigación sobre la regulación del dolor. Hay dos receptores de canabinoides, y los dos están acoplados a proteínas G: los CB_1, que se expresan en el cerebro, la médula espinal y las neuronas sensitivas, y los CB_2, que se expresan en gran cantidad en los tejidos no neuronales, en especial en las células inmunitarias, incluida la microglia. Se han identificado varios canabinoides endógenos, entre ellos varios pertenecientes a las familias de la **anandamida** y el **2-araquidonilglicerol** (2-AG). La anandamida y el 2-AG se sintetizan por vías independientes, de forma que pueden utilizarse de inmediato, sin almacenarlos. La anandamida tiene una eficacia relativamente baja en los CB_1 y los CB_2, mientras que el 2-AG tiene una gran eficacia en ambos receptores. La eliminación de la anandamida está mediada por la hidrolasa de aminoácidos grasos (FAAH, *fatty acid amino hydrolase*); el 2-AG se elimina mediante la monoacilglicerol lipasa. Combinando indicios anecdóticos con datos de ensayos clínicos se observa que la marihuana tiene un efecto analgésico en pacientes con esclerosis múltiple o neuropatía asociada al sida. Los agonistas de los receptores de canabinoides selectivos y los inhibidores de la FAAH que hay en desarrollo podrían resultar útiles para tratar el dolor. Según ciertos datos preclínicos, el receptor CB_1 interviene como mediador de la analgesia tras la acción de un factor estresante, mientras que los receptores CB_2 se regulan al alza en la microglia de la médula espinal tras una lesión en los nervios periféricos.

Es posible que los canabinoides endógenos modulen el dolor por medio de los receptores de canabinoides que hay situados en la periferia o en la médula espinal y que afectan a la transmisión nociceptiva, o por medio de los receptores de la sustancia gris periacueductal que afectan a las proyecciones inhibidoras descendentes. Los agonistas del CB_1 que actúan sobre el sistema central podrían tener efectos psicótropos y pueden resultar adictivos. En 2006 el **rimonabant,** un antagonista de los receptores CB_1, se autorizó en Europa para tratar la obesidad, pero luego se retiró del mercado porque los efectos adversos (entre ellos depresión grave y tendencia al suicidio) suponían un motivo de preocupación. Este fármaco nunca se ha autorizado para su uso en Estados Unidos.

FISIOPATOLOGÍA

El circuito de procesamiento del dolor descrito anteriormente produce un **dolor nociceptivo** agudo, una sensación adaptativa fisiológica que sólo inducen los estímulos nocivos y que actúa como advertencia o como señal protectora. Hay algunas situaciones

clínicas, como los traumatismos agudos, el período de dilatación del parto o las intervenciones quirúrgicas, en las que es necesario controlar el dolor nociceptivo. En estos casos, la vía del dolor puede interrumpirse bloqueando la transmisión con anestésicos locales (v. cap. 11) o administrando opioides en dosis altas. Los opioides pueden tener un efecto rápido, como el **remifentanilo** para uso intraoperatorio, o un efecto más lento, como la **morfina,** que si se administra perioperatoriamente conserva su actividad para controlar el dolor postoperatorio.

Tanto la inflamación periférica como las lesiones en el sistema nervioso producen un dolor caracterizado por **hipersensibilidad** a estímulos nocivos e inocuos y por un **dolor espontáneo** que emerge en ausencia de algún estímulo obvio. Conociendo los mecanismos que producen estos tipos de dolor clínico se podrán usar adecuadamente los fármacos de los que se dispone en la actualidad y podrán desarrollarse agentes terapéuticos nuevos.

Dolor clínico

El tratamiento ideal del dolor se basaría en identificar y apuntar a los mecanismos exactos del dolor que tiene un paciente concreto y en normalizar la sensación de dolor anómala. No obstante, en los síndromes dolorosos clínicos pueden intervenir varios mecanismos a la vez, y hay pocas herramientas diagnósticas con las que identificar qué mecanismos concretos están actuando. Las afecciones con dolor crónico pueden ser complicadas de tratar, y para que el tratamiento sea eficaz normalmente es necesario utilizar varios fármacos (politratamiento) para conseguir el máximo efecto terapéutico y disminuir a la vez los efectos adversos. Las afecciones con dolor inflamatorio crónico precisan del uso de fármacos que reduzcan la respuesta inflamatoria; dichos fármacos pueden corregir la afección inflamatoria subyacente (tratamiento modificador de la enfermedad) y rebajar el dolor. Por ejemplo, los **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** (v. cap. 42) son el tratamiento de primera línea en la artritis reumatoide: como rebaja la inflamación, este tratamiento puede disminuir la liberación de ligandos químicos que sensibilicen los terminales nerviosos periféricos e impedir con ello la sensibilización periférica (como veremos en el siguiente apartado). Otros tratamientos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad que también pueden rebajar el dolor son los inhibidores de las citocinas o los agentes secuestrantes, como los inhibidores del TNF-α y los inmunodepresores.

Los principales agentes que se emplean para tratar las afecciones con dolor disfuncional o neuropático no inflamatorio por lo general no son modificadores de la enfermedad, ya que los procesos patológicos subyacentes no se conocen (p. ej., la fibromialgia) o bien son resistentes a los tratamientos disponibles (p. ej., el dolor neuropático). El dolor neuropático asociado a la lesión de los tejidos nerviosos periféricos, las lesiones de la médula espinal o el ictus normalmente se han de tratar con varios agentes para que remitan los síntomas de dolor. Con dolores benignos, en general se han utilizado los opioides como última opción por sus efectos adversos y porque pueden inducir tolerancia y dependencia física (v. cap. 18). No obstante, en los últimos años, cada vez se han ido usando más los opioides para tratar el dolor crónico no asociado al cáncer, a pesar de los riesgos de inducir un comportamiento de búsqueda de drogas en una gran proporción de pacientes y de dar pie a la oportunidad de usar los fármacos con fines ilícitos.

El dolor agudo grave que producen algunas lesiones o una inflamación se trata habitualmente con opioides y AINE de efecto rápido. Por ejemplo: el dolor de poner en su sitio una fractura puede mejorarse eficazmente con el opioide remifentanilo, que actúa y se elimina de forma rápida. Las operaciones en las que hay lesión tisular que tardará tiempo en curar necesitan fármacos de efecto más duradero (hidromorfona, petidina o morfi-

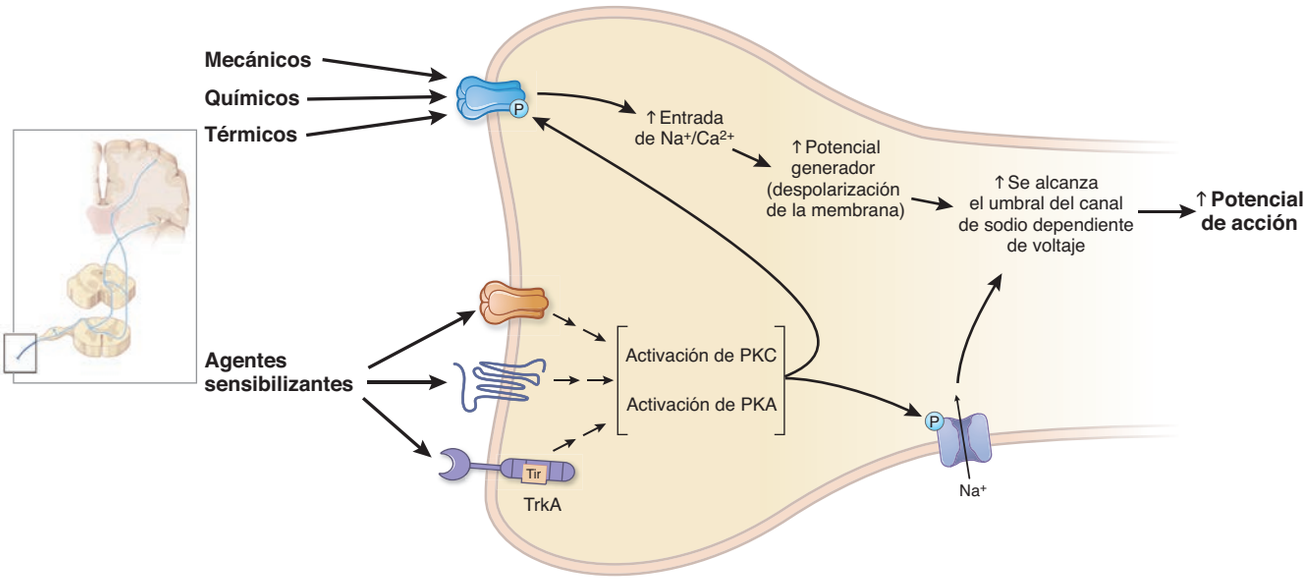


FIGURA 17-5. Sensibilización periférica. Los agentes sensibilizantes liberados en el sistema periférico activan la transducción de señales que pueden aumentar la sensibilidad de los terminales nerviosos periféricos. Entre los mecanismos que aumentan la sensibilidad se cuentan: *1)* aumento de la entrada de iones en respuesta a un estímulo nocivo, y *2)* reducción del umbral de activación de los canales de sodio dependientes de voltaje que inician y propagan los potenciales de acción. En el ejemplo mostrado, un agente sensibilizante activa uno de los tres tipos de receptores de la superficie celular, por ejemplo, un receptor acoplado a una proteína G. Este receptor inicia dos cascadas de señalización paralelas. Una rama activa la vía de la fosfolipasa C, lo cual aumenta la liberación de calcio de las reservas intracelulares y provoca la liberación de la proteína cinasa C (PKC). Estos dos efectos aumentan la entrada de iones (p. ej., por medio de un receptor TRPV1 *[en color azul]*) en respuesta a un estímulo nociceptivo. La segunda rama de la cascada de señalización activa la adenilato ciclasa, lo cual aumenta la generación de AMPc, activa la proteína cinasa A (PKA) y provoca la fosforilación de los canales de sodio. Las dos cascadas de señalización sirven para aumentar la probabilidad de iniciación y propagación de un potencial de acción. El factor de crecimiento nervioso es el ligando del TrkA. En el texto del capítulo hay más detalles.

na), aunque pueden utilizarse combinaciones de fármacos con efecto de inicio inmediato y de corta duración (fentanilo o remifentalino) con los fármacos con efecto más prolongado. Durante el desbridamiento quirúrgico, se administró remifentanilo a J. D. con el fin de mantener a raya de forma óptima el dolor perioperatorio, seguido de un bolo de morfina y una infusión para controlar el dolor postoperatorio. Las náuseas y la sedación que producen los opioides en muchos pacientes pueden constituir un problema cuando estos agentes se emplean en casos de intervención quirúrgica ambulatoria. Las afecciones con dolor inflamatorio agudo, como la pancreatitis, suelen tratarse con morfina. La gota, otro ejemplo de afección inflamatoria aguda que produce un dolor intenso, suele tratarse con indometacina (un AINE) para rebajar el dolor rápidamente, y se emplean modificadores de la enfermedad más específicos para corregir el trastorno subyacente a largo plazo (v. cap. 48).

Sensibilización periférica

Varios estímulos periféricos pueden inducir a las neuronas aferentes primarias a reducir sus umbrales de activación y aumentar su reactividad (fig. 17-5). Estas alteraciones, que constituyen la **sensibilización periférica,** pueden provocar **alodinia,** en la que ciertos estímulos que normalmente son inocuos se perciben como dolorosos, e **hiperalgesia,** en la que los estímulos de intensidad alta se perciben como más dolorosos y duraderos de lo habitual en el sitio de la lesión (zona de la hiperalgesia primaria). Algunos mediadores inflamatorios que liberan las células lesionadas (ATP) o inmunitarias (IL-1β) pueden activar directamente los nociceptores para señalar al SNC la presencia de lesiones tisulares y suscitar así la sensación de dolor. Los mecanismos que provocan la hiperalgesia primaria inducen tanto cambios directos en la transducción como cambios indirectos generados por la liberación de moléculas efectoras. Un ejemplo de transducción alterada es la activación repetida por calor del receptor TRPV1, que reduce su umbral de activación de tal forma que pueden activarlo estímulos cálidos (38-40 °C) que normalmente no son dolorosos. Los principales efectores conocidos que producen una sensibilización periférica son los siguientes mediadores inflamatorios: la bradicinina, los protones, la histamina, la PGE_2 y el factor de crecimiento nervioso (FCN). La PGE_2 actúa en los receptores de los terminales nerviosos periféricos, de los que hay cuatro tipos, mientras que el FCN actúa en los receptores TrkA. Los efectos de la histamina son más acusados en el subconjunto de neuronas sensitivas que contribuyen al prurito.

Los mediadores químicos de sensibilización actúan en los receptores acoplados a proteínas G o las tirosina cinasas receptoras que se expresan en los terminales periféricos de las neuronas nociceptoras. La activación de la fosfolipasa C, la fosfolipasa A_2 y la adenilato ciclasa se produce en respuesta a la activación de los receptores acoplados a proteínas G, como los de la bradicinina, la PGE_2 y la adenosina. A su vez, estas enzimas de señalización generan mediadores que activan la proteína cinasa A (PKA) o la proteína cinasa C (PKC). La PKA fosforila el canal de sodio dependiente de voltaje $Na_v1.8$, lo que provoca tanto una reducción de su umbral de activación como un aumento de la corriente que se transmite cuando se abre el canal. La PKC fosforila el TRPV1, lo que reduce su umbral de activación y aumenta por tanto la respuesta de los terminales periféricos a los estímulos de calor.

Además de la potenciación de la respuesta periférica causada por un fenómeno externo que produce inflamación, los terminales periféricos pueden contribuir por sí mismos a la inflamación (el componente neurógeno de la inflamación). La despolarización y los estímulos químicos inducen la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P y la CGRP, de los terminales periféricos de los aferentes primarios. Esta liberación de neuropéptidos periféricos produce una vasodilatación y aumenta la permeabilidad capilar, lo que contribuye a que aparezcan habones y erupción en respuesta a las lesiones en los tejidos. Además, los neuropéptidos inducen la liberación de histamina y TNF-α de las células inflamatorias. La captación y activación de granulocitos, así como también el aumento del diámetro capilar local y la permeabilidad al plasma, provocan una respuesta inflamatoria local en el sitio del terminal periférico excitado.

La sensibilización periférica es una diana importante de la farmacología del dolor clínica. Los AINE son los que más se utilizan en el tratamiento del dolor: como inhiben la actividad de las enzimas ciclooxigenasas, los AINE disminuyen la producción de prostaglandinas y, por consiguiente, la respuesta inflamatoria local y la sensibilización periférica. Existen dos isoformas de las ciclooxigenasas, la COX-1 y la COX-2 (v. cap. 42). La primera es activa por naturaleza y tiene un papel importante en diversas funciones fisiológicas, como el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica y el funcionamiento normal de las plaquetas. La COX-2 se regula en sentido ascendente de forma selectiva en el sitio de inflamación en respuesta a la secreción local de citocinas, en especial las IL-1β y el TNF-α que actúan por medio del factor de transcripción NF-κB.

Los inhibidores selectivos de la COX-2, como el **celecoxib,** el **rofecoxib** y el **valdecoxib,** se desarrollaron en un intento de mantener controlado el dolor inflamatorio y al mismo tiempo reducir algunos de los efectos adversos de los AINE no selectivos, como las hemorragias gastrointestinales. No obstante, en grandes ensayos poscomercialización se ha observado un aumento en la incidencia de efectos cardiovasculares graves asociados al tratamiento con inhibidores de la COX-2, entre ellos un aumento del riesgo del infarto de miocardio. Por este motivo se han retirado la mayoría de los inhibidores selectivos de la COX-2. Además de las ciclooxigenasas, las moléculas de transducción, los productos intermedios de señalización y los canales de sodio que se expresan en los terminales periféricos podrían ser dianas para el desarrollo de nuevos analgésicos que reduzcan la hipersensibilidad al dolor periférico.

En el caso de J. D., se indujo al paciente una sensibilización periférica en el sitio de la quemadura. El estímulo de alta intensidad le provocó una inflamación neurógena. Las lesiones que sufrieron los tejidos potenciaron aún más la liberación de mediadores de inflamación, lo cual activó las cascadas de segundos mensajeros que elevaron la excitabilidad de los terminales periféricos con el tiempo.

Sensibilización central

Es frecuente que la hiperalgesia y la alodinia se extiendan fuera del área principal de inflamación y lesión en los tejidos. La hipersensibilidad al dolor en esta región, descrita como el área de hiperalgesia secundaria y/o alodinia, depende de alteraciones en el procesamiento sensitivo en el asta dorsal de la médula espinal. Estas alteraciones, que son una forma de plasticidad neuronal denominada **sensibilización central,** se dan cuando la transmisión sináptica repetitiva, normalmente de alta intensidad, activa las cascadas de transducción de señales intracelulares en las neuronas del asta dorsal que potencian la respuesta a los estímulos posteriores.

Varios de los receptores postsinápticos que se expresan en las neuronas del asta dorsal intervienen en la inducción de la sensibilización central (fig. 17-6). Entre estos receptores se cuentan los receptores de AMPA, NMDA y metabotrópicos de glutamato, así como también el receptor de sustancia P (neurocinina) y el

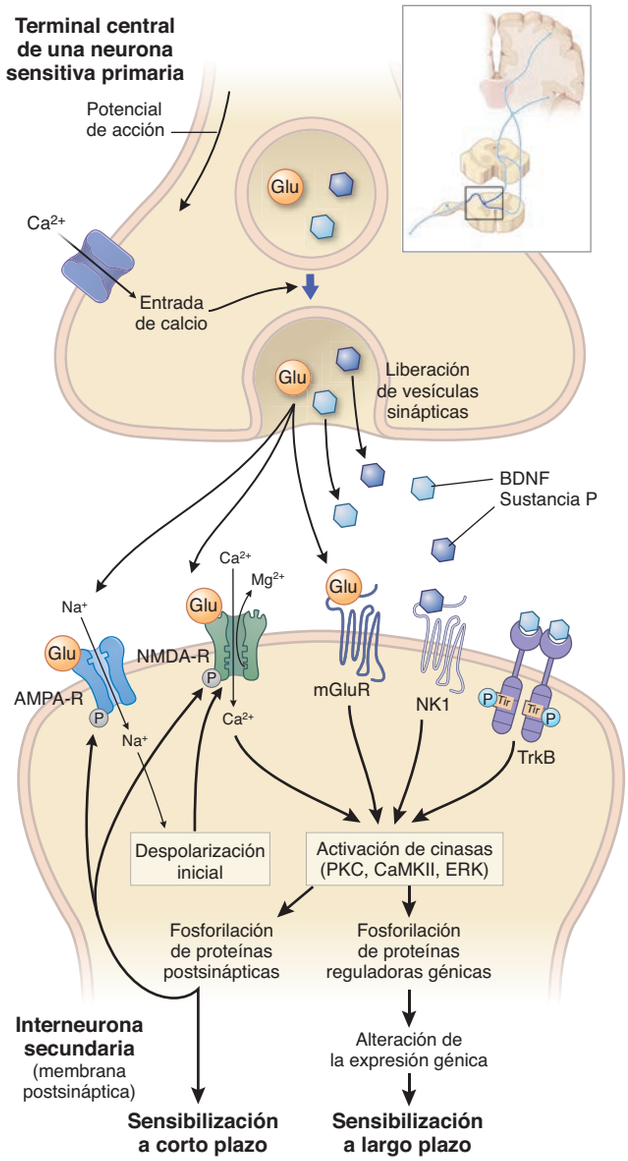


FIGURA 17-6. Sensibilización central. La activación intensa o continuada de la transmisión central puede dar lugar a la entrada de calcio postsináptico, principalmente a través de los receptores de NMDA. Junto con diversas señales moduladoras, la entrada de calcio activa varias cascadas de transducción de señales que pueden potenciar la excitabilidad de la sinapsis tanto a largo como a corto plazo. AMPA-R, receptores de AMPA; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CaMK, cinasas dependientes de calmodulina; ERK, señales extracelulares; NMDA-R, receptores de NMDA; PKC, proteína cinasa C.

receptor TrkB de BDNF (neurotrofina). Al activarse los receptores metabotrópicos o la entrada de calcio por los canales de NMDA, se activan también las proteína cinasas intracelulares, como la PKC, la calcio/calmodulina cinasa y la proteína cinasa asociada a señales extracelulares (ERK). A su vez, estos efectores pueden alterar el funcionamiento de las proteínas de membrana existentes mediante un procesamiento postraduccional, normalmente por fosforilación. Por ejemplo: los receptores de NMDA fosforilados se abren más rápido y durante períodos más prolongados en respuesta al glutamato. La fosforilación de los receptores de AMPA provoca su translocación desde las reservas citosólicas a la membrana, lo que aumenta la eficacia sináptica. La activación de las ERK provoca una reducción de la actividad de los canales de potasio en las neuronas del asta dorsal; la bajada en la corriente de potasio aumenta la excitabilidad neuronal. Lo más frecuente es que la sensibilización central remita lentamente una vez que se interrumpe el estímulo inductor. No obstante, las lesiones crónicas o la inflamación pueden inducir un estado de sensibilización central que persiste en el tiempo.

El bloqueo de los receptores de NMDA puede impedir tanto la inducción como el mantenimiento de la sensibilización central. Por ejemplo, se ha demostrado que si antes de la operación se bloquean los receptores de NMDA, el dolor que experimenta el paciente después de la intervención se reduce. Hay un componente del dolor postoperatorio que probablemente pueda atribuirse a la sensibilización central dependiente de los receptores de NMDA que conlleva la estimulación periférica intensa que se produce durante la intervención. Se puede utilizar el bloqueador de los receptores de NMDA **ketamina** para contrarrestar la activación de los receptores de NMDA sensibilizados. No obstante, los receptores de NMDA se expresan en muchos sitios, y los bloqueadores del receptor de NMDA como la ketamina y el **dextrometorfano** producen unos efectos psicótropos marcados, entre ellos amnesia y alucinaciones. La PKC o la ERK son dianas alternativas. Aunque muchas de las proteínas de señalización que intervienen en la sensibilización del asta dorsal se expresan en todas las células, posiblemente el tratamiento pueda dirigirse a la médula espinal con una inyección intrarraquídea o epidural.

La activación periférica intensa que tuvo lugar con la quemadura de J. D. también hizo que se produjera una sensibilización central. Este efecto potenció el dolor persistente que sintió en el lugar de la quemadura, y le produjo un dolor que circundaba la zona, fuera del área primaria de inflamación y lesión en los tejidos.

Dolor neuropático

Los mecanismos que provocan el dolor persistente que puede haber tras una lesión nerviosa son tanto alteraciones funcionales como estructurales del sistema nervioso, y se dan en las neuronas aferentes primarias y en el SNC (fig. 17-7). Después de que los nervios sufran lesiones, se producen en la periferia cambios en la fisiología y en las características transcripcionales de las neuronas sensitivas, lo que contribuye al dolor neuropático. Estas alteraciones están inducidas por combinaciones de señales positivas, como son las citocinas inflamatorias que liberan los macrófagos y las células de Schwann, y señales negativas, como la pérdida de sustentación periférica de los factores neurotróficos. Además, el patrón de expresión de los canales de sodio cambia en las neuronas sensitivas primarias lesionadas: el $Na_v1.8$ y el $Na_v1.9$ se regulan a la baja, mientras que el $Na_v1.3$, que normalmente no puede detectarse en las neuronas sensitivas primarias, se regula al alza. Los canales $Na_v1.3$ se recuperan de forma acelerada de la inactivación, y se cree que contribuyen al dolor neuropático al potenciar la excitabilidad celular lo suficiente como para generar un potencial de acción ectópico. La contribución de los canales de sodio al dolor neuropático se ve sustentada por la eficacia que tienen los bloqueadores de los canales de sodio, como la **carbamazepina** y la **oxcarbazepina,** en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

Las lesiones en los nervios también favorecen la reorganización de los patrones de conexión sináptica dentro del asta dorsal de la médula espinal, ya que las lesiones en los nervios periféricos provocan una respuesta regenerativa. Al ser principalmente las fibras C las que se pierden cuando se elimina la sustentación trófica periférica, los terminales centrales en regeneración de las fibras Aβ tienen libertad para invadir la zona que habitualmente ocupan

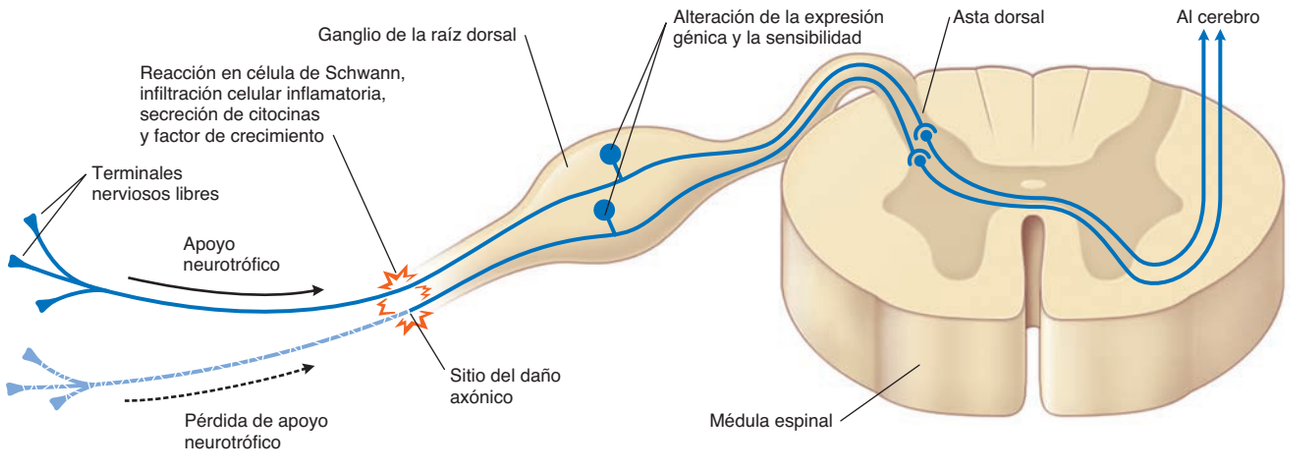


FIGURA 17-7. Esquematización del dolor neuropático. Las lesiones nerviosas provocan una combinación de señales negativas y positivas que alteran la fisiología del sistema nociceptivo. La pérdida de soporte neurotrófico altera la expresión génica en la fibra nerviosa lesionada, mientras que la liberación de citocinas inflamatorias altera la expresión génica tanto en las fibras nerviosas lesionadas como en las adyacentes que están intactas. Estos cambios en la expresión génica pueden alterar la sensibilidad y la actividad de las fibras nociceptivas y, por tanto, pueden dar pie a una percepción continua de lesión que es característica del dolor neuropático.

los terminales centrales de las fibras C. Otro cambio estructural es una pérdida excitotóxica de neuronas inhibidoras en el asta dorsal después de que se produzcan lesiones en los nervios periféricos. La pérdida de la inhibición (desinhibición) contribuye a un aumento de la sensibilidad al dolor. El dolor que sufrió J. D. en los años siguientes a su intervención pudo deberse a una combinación de estos mecanismos. El tratamiento neuroprotector diseñado para evitar la neurodegeneración transináptica podría representar una oportunidad de aplicar un tratamiento modificador de la enfermedad para tratar el dolor neuropático, en especial cuando se pueda identificar el momento en el que los nervios sufrieron la lesión (p. ej., después de la intervención). Se podrían tratar tanto los cambios transcripcionales como algunas de las alteraciones estructurales con factores neurotróficos.

Migraña

La migraña es un trastorno que consiste en cefaleas que duran hasta 3 días y que suelen ir asociadas a una evitación de la luz y el sonido y a náuseas. Algunas migrañas van acompañadas de un aura, en la que se producen algunos síntomas neurológicos transitorios asociados a la migraña. Existe la hipótesis de que la fisiopatología de la migraña consta de varios fenómenos: *1)* antes de que aparezca la cefalea, se produce una activación neuronal seguida de una inactivación a través de la corteza cerebral. Este fenómeno se denomina **depresión de difusión cortical** y está relacionado con las alteraciones sensitivas del aura de la migraña, como el escotoma (alteraciones del campo visual); *2)* liberación de varios neuropéptidos, posiblemente provocada por la excitación cortical, en la vasculatura dural; *3)* los aferentes trigeminales de la vasculatura dural se activan y sensibilizan con la liberación local de neuropéptidos y mediadores inflamatorios; *4)* el elevado grado de actividad de las fibras de umbral alto de los aferentes trigeminales produce una sensibilización central, lo cual provoca una hiperalgesia secundaria y una alodinia táctil. Por consiguiente, la migraña podría concebirse como la manifestación aguda de una excitabilidad central y periférica intermitente anómala.

Existen indicios de un trastorno autosómico dominante poco común, la migraña hemipléjica familiar (MHF), que podría arrojar luz sobre los mecanismos de la migraña en general. Este trastorno consiste en migrañas con un aura especial caracterizada por una parálisis motora unilateral. Se ha hallado relación entre la MHF y los genes *CACNA1A, ATP1A2* y *SCNA1*. El *CACNA1A* codifica una subunidad de un canal de calcio sensible al voltaje del $Ca_v2.1$. En modelos animales, las mutaciones de ganancia de función del $Ca_v2.1$ aumentan el calcio presináptico y la liberación de glutamato, lo que tal vez pueda explicar el desencadenamiento de la depresión de difusión cortical. El *ATP1A2* codifica una subunidad de la Na^+/K^+-ATPasa, que es fundamental para el mantenimiento del potencial de las membranas neuronales y que produce el gradiente de Na^+ necesario para el transporte de glutamato. El *SCNA1* codifica una subunidad de un canal de sodio sensible al voltaje que interviene en la conducción de los potenciales de acción. No se sabe si las formas más comunes de migraña van asociadas a cambios similares en estos genes.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Para aliviar el dolor se emplean varias clases de fármacos, entre ellos los **agonistas de los receptores opioides,** los **AINE** (v. cap. 42), los **antidepresivos tricíclicos** (v. cap. 14), los **antiepilépticos** (bloqueadores de los canales de sodio; v. cap. 15), los **antagonistas de los receptores de NMDA** (v. cap. 12) y los **agonistas adrenérgicos.** Además, los **agonistas de los receptores 5-HT$_1$** tienen aplicaciones concretas en el tratamiento agudo de la migraña.

Agonistas de los receptores opioides

Los agonistas de los receptores opioides son la principal clase farmacológica que se emplea en el tratamiento agudo del dolor entre moderado y grave. La **morfina,** un agonista natural de los receptores opioides, tiene la mayor importancia histórica y aún se emplea en la actualidad, si bien los opioides sintéticos y semisintéticos incorporan versatilidad farmacocinética. Históricamente, los opioides han sido los más utilizados para tratar el dolor agudo y el asociado al cáncer, pero en los últimos años se han convertido también en un componente del tratamiento del dolor crónico no asociado al cáncer.

Mecanismo de acción y principales efectos adversos

Los agonistas de los receptores opioides producen tanto analgesia como otros efectos al actuar sobre los receptores opioides μ (fig. 17-8). Entre los sitios de acción analgésica se cuentan el ce-

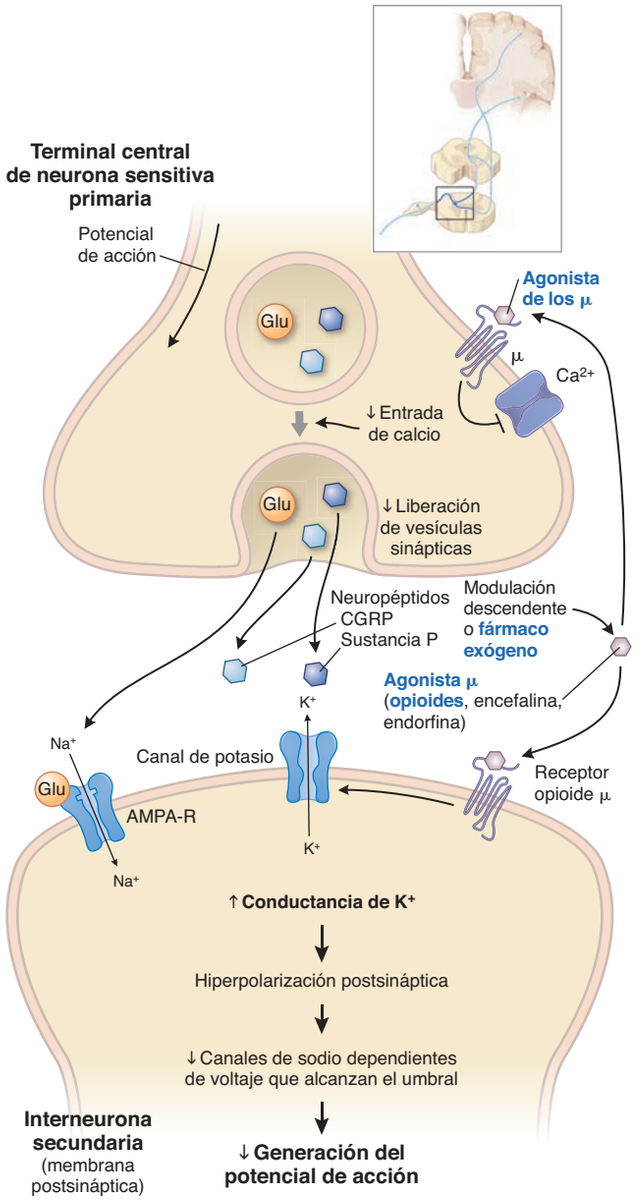


FIGURA 17-8. Mecanismo de acción de los agonistas de los receptores opioides μ en la médula espinal. La activación de los receptores opioides μ tanto presinápticos como postsinápticos por parte de neuronas inhibidoras descendentes y de circuito local inhibe la transferencia central de estímulos nociceptores. En el terminal presináptico, la activación del receptor opioide μ reduce la entrada de Ca^{2+} en respuesta a un potencial de acción entrante. La activación de los receptores opioides μ postsinápticos aumenta la conductancia de K^+ y con ello reduce la respuesta postsináptica a la neurotransmisión excitadora. AMPA-R, receptores de AMPA; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

rebro, el tronco encefálico, la médula espinal y los terminales periféricos aferentes primarios, como se ha descrito anteriormente.

Los opioides provocan una amplia gama de efectos adversos. Estos efectos son cualitativamente similares entre los opioides, pero pueden variar en cuanto a intensidad. En el sistema cardiovascular, pueden reducir el tono simpático y provocar una hipotensión ortostática; un subgrupo de opioides, de los que el más destacado es la morfina, da lugar a una liberación de histamina que también puede contribuir a la hipotensión ortostática al producir una vasodilatación. Los opioides también pueden causar bradicardia. Es frecuente que los efectos respiratorios sean el principal efecto adverso limitante de estos fármacos: al actuar sobre el centro de control respiratorio medular, los opioides amortiguan la respuesta respiratoria al dióxido de carbono y provocan períodos de apnea. Hay que señalar que los efectos respiratorios de los opioides interactúan con otros estímulos; los estímulos dolorosos u otros estímulos cerebrales pueden favorecer la ventilación, mientras que el sueño natural actúa en sinergia con los opioides de forma tal que suprime la ventilación. Al actuar a través de los receptores de la zona quimiorreceptora bulbar y el tubo digestivo, los opioides también producen náuseas, vómitos y estreñimiento. Cuando actúan sobre los receptores del sistema genitourinario, pueden inducir una necesidad imperiosa de orinar (tenesmo vesical) y retención de orina. En el SNC, pueden inducir sedación, confusión, mareos, euforia y mioclonía. Recientemente se ha observado que si se usan en exceso los opioides puede producirse una hiperalgesia paradójica inducida por éstos.

El uso de opioides conlleva en muchos casos la aparición de **tolerancia,** en la que el uso repetido de una dosis constante de fármaco provoca un descenso del efecto terapéutico (v. cap. 18). Los mecanismos moleculares que producen la tolerancia siguen siendo objeto de debate, y puede que residan en una combinación de la regulación génica con modificaciones postraduccionales de la actividad de los receptores opioides. La aparición de tolerancia exige cambiar de analgésico o aumentar la dosis o la frecuencia de administración para mantener la analgesia. También puede darse una **dependencia física** tal que la interrupción repentina del tratamiento provoque un síndrome de abstinencia característico. La **adicción,** en la que la dependencia física va acompañada de un comportamiento por el que se abusa del agente, o se busca activamente el agente que causa la adicción, es un posible efecto adverso de la administración de opioides. La incidencia y la prevalencia de la adicción a los opioides en pacientes que los reciben con fines terapéuticos siguen sin conocerse, pero no son desdeñables. A la hora de tratar el dolor, la búsqueda del equilibrio entre el riesgo de inducir esta adicción y no tratar lo suficiente el dolor es un asunto complejo, así como un tema de debate considerable. Se están investigando varias estrategias para reducir el potencial adictivo de estos fármacos, entre ellas: mecanismos para no interrumpir la administración de las formas de presentación de opioides de liberación lenta (v. la sección siguiente); combinaciones que incluyan un agonista y un antagonista opioides, y profármacos que mediante reacciones metabólicas lentas se conviertan en el agonista opioide activo. En el caso de J. D., la dosis de morfina intravenosa se redujo y se sustituyó por una combinación de analgésicos orales para impedir que aparecieran síntomas de abstinencia de los opioides.

Morfina, codeína y derivados

La morfina, la **codeína (metilmorfina)** y sus derivados semisintéticos son los opioides que más se utilizan para mantener controlado el dolor. La morfina suele ser el derivado del opio de referencia con el que se comparan todos los demás. Se metaboliza en el hígado, y su metabolismo de primer paso reduce su biodisponibilidad oral. En el hígado, la morfina pasa por una glucuronidación en la posición 3 (M3G) o bien en la posición 6 (M6G). Mientras que la M3G no tiene ninguna actividad, la M6G tiene actividad analgésica. La M6G se excreta a través del riñón, y al acumularse en pacientes con nefropatía crónica puede contribuir a que aparezca la toxicidad asociada a los opioides. La **hidromorfona** es un derivado de la morfina que se emplea ampliamente, y que tiene unas propiedades parecidas a las de la morfina, pero con una potencia mayor.

Para cubrir las necesidades de sus diversas indicaciones, existen varias vías diferentes para administrar morfina. Hay en el mercado varias formas de presentación oral de liberación modificada que tienen como fin reducir el número de dosis diarias necesarias para inducir una analgesia; estas formas de presentación contienen una dosis alta del derivado del opio diseñada para que se vaya liberando en el transcurso de 12 h a 24 h. Por desgracia, como estas formas contienen dosis altas y se están utilizando ampliamente, se han observado muchos casos de adicción, en especial cuando se reformulan de forma ilegal para que liberen la dosis entera de una sola vez en lugar de liberarla en el transcurso de unas horas. Las personas que abusan de estas formas de presentación buscan experimentar un «subidón» con un aumento rápido de las concentraciones plasmáticas del fármaco. La morfina intravenosa o subcutánea suele administrarse en dispositivos de analgesia controlados por los propios pacientes, que en la actualidad se emplean para mantener controlados muchos estados dolorosos, principalmente en asistencia hospitalaria. La morfina epidural o inrrarraquídea puede inducir una analgesia muy eficaz al alcanzar unas concentraciones elevadas localmente en el asta dorsal de la médula espinal. La administración neuroaxial del fármaco hace que el efecto sea mucho más prolongado que con la administración parenteral, por el tiempo que se necesita para que la morfina, que es relativamente hidrófila, se difunda del SNC a la circulación general.

La codeína, al igual que la morfina, es un agonista natural de los receptores opioides. Si bien es mucho menos eficaz que la morfina para tratar el dolor, la codeína se usa habitualmente por sus efectos antitusígenos (es decir, supresión de la tos) y antidiarreicos, ya que tiene una disponibilidad oral considerablemente mayor que la morfina. El efecto analgésico de la codeína se debe en gran parte a su desmetilación hepática a morfina, que tiene una actividad como agonista mucho mayor. Los polimorfismos genéticos de las enzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4, que se ocupan de la desmetilación de la codeína, pueden determinar las variaciones individuales en respuesta al tratamiento con codeína. Los compuestos semisintéticos **oxicodona** e **hidrocodona** son análogos más eficaces de la codeína que también están disponibles en formas de presentación oral y que se utilizan mucho, a menudo en combinación con paracetamol.

Agonistas sintéticos

Las dos principales clases de agonistas sintéticos de los receptores μ son las fenilheptilaminas **(metadona)** y las fenilpiperidinas **(fentanilo, petidina).** La metadona es la más conocida porque se emplea para tratar la drogadicción, pero también puede utilizarse para tratar el dolor. La metadona tiene una semivida en el intervalo de 25 h a 35 h, es más lipófila que la morfina y se une a los tejidos y a las proteínas del plasma. Por la larga duración de su efecto, la metadona suele utilizarse para aliviar de forma duradera el dolor crónico en pacientes con cáncer terminal. La semivida de la metadona se prolonga al administrarla repetidamente. A consecuencia de esto, los pacientes que empiezan a recibir un tratamiento con metadona corren un riesgo mayor de sufrir una depresión respiratoria retardada después de tolerar bien las dosis iniciales del fármaco. La metadona también causa una prolongación del intervalo QT asociada a la dosis, y se han dado casos en que ha producido una taquicardia ventricular en entorchado *(torsades de pointes).*

El **fentanilo** es un agonista opioide sintético que tiene un efecto de corta duración, es entre 75 y 100 veces más potente que la morfina y tiene una semivida de eliminación comparable a la de la morfina. Por su gran lipofilia, el fentanilo está disponible por varias vías exclusivas; por ejemplo, se ha creado una forma de presentación del fentanilo en pastillas para chupar, para su administración transmucosa bucal, que es especialmente útil en pacientes pediátricos y evita tener que administrar el fármaco por vía parenteral. El fentanilo también puede administrarse por vía transdérmica en forma de parches que liberan el fármaco lentamente con el tiempo para inducir una analgesia generalizada de larga duración. El **sufentanilo,** que es aún más potente que el fentanilo, y el **alfentanilo,** que es menos potente, tienen una estructura semejante a la del fentanilo.

El **remifentanilo,** la fenilpiperidina de más reciente desarrollo, presenta un comportamiento farmacocinético distinto. El remifentanilo contiene una fracción de metiléster que es fundamental para su actividad, pero también es el sustrato de la acción de numerosas esterasas tisulares no específicas; de ahí que tenga un metabolismo y una eliminación inusualmente rápidos. Cuando se administra en forma de infusión continua durante la anestesia, el remifentanilo permite hacer concordar de forma precisa la dosis de fármaco y la respuesta clínica (v. cap. 16). No obstante, su rápida terminación de acción exige que la administración de remifentanilo durante la anestesia se asocie a otro fármaco con un efecto de más larga duración para mantener la analgesia tras la operación. En el caso introductorio, se empleó remifentanilo para la analgesia intraoperatoria durante el procedimiento de desbridamiento de la piel para que estuviera garantizado que J. D. no sufriera dolor durante la intervención. Se incorporó morfina  al final de la operación a fin de cubrir el dolor postoperatorio. Dada la corta semivida del remifentanilo, el dolor asociado a los daños quirúrgicos en los tejidos hubiera vuelto inmediatamente después de la operación si no se hubiera incorporado la morfina.

Otra fenilpiperidina es la **petidina,** un agonista de los receptores μ con una eficacia analgésica parecida a la de la morfina; de 75 mg a 100 mg de petidina equivalen a 10 mg de morfina. Su actividad analgésica se reduce a la mitad cuando se toma por vía oral, y es frecuente que produzca disforia. La norpetidina, un metabolito tóxico de la petidina, puede aumentar la excitabilidad del SNC y causar convulsiones. La norpetidina se excreta por el riñón, y su semivida de eliminación es mayor que la de la petidina; por tanto, la toxicidad de la petidina es un problema importante cuando se administran dosis repetidas del fármaco o en pacientes con enfermedad renal aguda o crónica. Al contrario que otros opioides, la petidina causa midriasis en vez de miosis.

Agonistas parciales y mixtos

Si bien los agonistas de los receptores opioides son predominantemente agonistas de los receptores μ, también se han desarrollado varios fármacos como agonistas parciales y mixtos de los receptores μ o κ. Entre éstos se cuentan los agonistas parciales de los receptores μ **butorfanol** y **buprenorfina,** así como también la nalbufina, un agonista de los receptores κ con actividad antagonista de los receptores μ. El butorfanol y la buprenorfina producen una analgesia parecida a la de la morfina, pero con unos síntomas eufóricos más leves. La nalbufina y otros compuestos similares son analgésicos eficaces por su acción en los receptores κ, pero también van asociados a una disforia psicológica indeseable. La reducción en la tendencia de estos fármacos de producir euforia puede disminuir la probabilidad de comportamiento adictivo en individuos propensos.

Antagonistas de los receptores opioides

Los antagonistas de los receptores opioides μ se emplean para revertir los efectos adversos mortales de la administración de opioides, en especial la depresión respiratoria. La **naloxona,** uno de estos antagonistas, es un derivado sintético de la oximorfo-

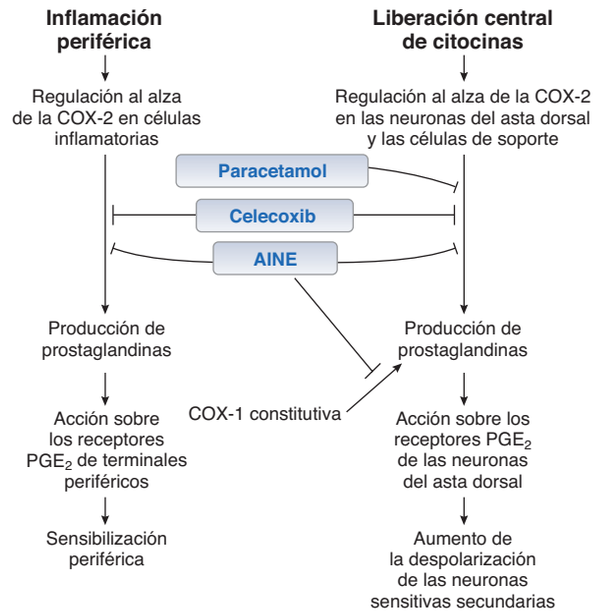


FIGURA 17-9. Mecanismo de acción analgésica de los inhibidores de las ciclooxigenasas. Los estados inflamatorios suelen ir asociados a la producción de prostaglandinas (PGE), que son mediadores importantes de la sensibilización al dolor periférica *(izquierda)* y central *(derecha).* En la periferia, las prostaglandinas que producen las células inflamatorias sensibilizan los receptores de prostaglandinas de los terminales nerviosos periféricos, con lo que se vuelven más sensibles a un estímulo doloroso. En las vías del dolor centrales, las citocinas liberadas en respuesta a una inflamación inducen una producción de prostaglandinas en el asta dorsal de la médula espinal. Estas prostaglandinas sensibilizan las neuronas nociceptivas secundarias y con ello aumentan la percepción del dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) bloquean la sensibilización periférica y central mediada por los prostanoides que se liberan en la inflamación; los AINE también reducen la extensión de la inflamación; COX, ciclooxigenasa.

na que se administra por vía parenteral. Como la semivida de la naloxona es más breve que la de la morfina, no es seguro dejar al paciente desatendido justo después de resolver un episodio de depresión respiratoria tratándolo con naloxona; la vigilancia sólo podrá relajarse cuando sea seguro que no queda nada de morfina en el organismo. El antagonista administrado por vía oral **naltrexona** se utiliza sobre todo en atención ambulatoria, normalmente para deshabituar a pacientes adictos a los opioides (v. cap. 18). Se están desarrollando combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opioide para reducir el uso ilícito de sustancias. Se han desarrollado antagonistas limitados a la periferia, como el **alvimopán** y la **metilnaltrexona,** para reducir el íleo postoperatorio y aliviar los efectos gastrointestinales del uso crónico de opioides.

Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos no opioides

Características generales

Los AINE inhiben la actividad de las enzimas **ciclooxigenasas** (**COX-1** y **COX-2**) que son necesarias para la producción de prostaglandinas (v. cap. 42). Estos antiinflamatorios afectan a las vías del dolor de, al menos, tres formas diferentes: *1)* las prostaglandinas reducen el umbral de activación en los terminales periféricos de las neuronas nociceptoras aferentes primarias (fig. 17-9). Al reducir la síntesis de prostaglandinas, los AINE reducen la hiperalgesia inflamatoria y la alodinia; *2)* los AINE reducen el reclutamiento de leucocitos y, por tanto, la producción de mediadores inflamatorios derivados de los leucocitos, y *3)* los AINE que atraviesan la barrera hematoencefálica impiden la generación de prostaglandinas que actúan como neuromoduladores de generación del dolor en el asta dorsal de la médula espinal. Como el **paracetamol** y los AINE actúan mediante mecanismos diferentes de los de los opioides, las combinaciones AINE-opioide o paracetamol-opioide pueden actuar de forma sinérgica a fin de reducir el dolor. Los AINE y los inhibidores de la COX-2 ejercen su acción tanto en el sistema periférico como en el central, mientras que el paracetamol sólo actúa en el sistema central. Los datos preclínicos indican que, mientras que el efecto agudo de los AINE es periférico, gran parte de su efecto analgésico se debe a su efecto central para impedir una reducción de la inhibición glicinérgica inducida por la PGE_2. Al igual que los opioides, los AINE inhibidores no selectivos de las ciclooxigenasas tienen algunos efectos adversos deletéreos, en especial lesiones en la mucosa gástrica y los riñones. Se pensaba que los efectos antiinflamatorios y analgésicos de los AINE podían atribuirse principalmente a la inhibición de la COX-2, una enzima inducible activa en estados inflamatorios, mientras que los efectos adversos pueden atribuirse sobre todo a la inhibición de la COX-1, una enzima constitutiva que se ocupa de la producción de los prostanoides que intervienen en el mantenimiento fisiológico de los tejidos y la regulación vascular. No obstante, esta visión puede suponer una simplificación excesiva, ya que la COX-2 puede inducirse de forma que sustente la actividad de la COX-1 en las lesiones de la mucosa gástrica, y la COX-1 puede producir prostaglandinas junto con la COX-2 en estados inflamatorios. También existe cierta preocupación por que la inhibición de la COX-2 pueda favorecer la trombosis y rebajar o retrasar la curación de las heridas.

Agentes específicos

Existen varias clases principales de AINE, incluidos los salicilatos **(ácido acetilsalicílico),** los derivados del ácido indolacético **(indometacina),** los derivados del ácido pirrolacético **(diclofenaco),** los derivados del ácido propiónico **(ibuprofeno)** y las benzotiazinas **(piroxicam).** Los paraaminofenoles **(paracetamol)** son una clase afín de compuestos con actividad analgésica y antipirética, pero sin actividad antiinflamatoria. Los inhibidores selectivos de la COX-2 **celecoxib, rofecoxib** y **valdecoxib** se diseñaron para que indujeran una analgesia equivalente a la de los AINE, a la vez que reducen los efectos adversos asociados al uso crónico de éstos. Los resultados han sido decepcionantes, y tanto el rofecoxib como el valdecoxib se han retirado del mercado porque presentaban un riesgo mayor de efectos cardiovasculares y reacciones cutáneas. Aquí comentamos varios agentes representativos; en el capítulo 42 hay más información sobre sus usos como antiinflamatorios y sus efectos adversos.

- El **ácido acetilsalicílico** actúa mediante una acetilación covalente del sitio activo de la ciclooxigenasa, tanto en la COX-1 como en la COX-2. Se absorbe rápidamente y se distribuye por todo el organismo. Su uso crónico puede producir irritación y erosión gástrica, hemorragia, vómitos y necrosis tubular renal. El ácido acetilsalicílico tiene un gran valor en el tratamiento del dolor leve o moderado.
- Los coxibs son inhibidores selectivos de las COX-2. En la actualidad, sólo el **celecoxib** se sigue empleando en el ámbito clínico en Estados Unidos. Esta clase de fármacos se reservó al principio a pacientes que necesitaban AINE pero que corrían un riesgo elevado de sufrir efectos adversos gastrointestinales, renales o hematológicos, si bien no existen indicios clínicos de que el celecoxib presente un riesgo menor de efectos adversos gastrointestinales.

- El **ibuprofeno,** un compuesto muy utilizado, es un derivado del ácido propiónico. Se usa sobre todo por su efecto analgésico y antiinflamatorio, pero también es un antipirético, y tiene una incidencia menor de efectos adversos que el ácido acetilsalicílico. Otro derivado del ácido propiónico de uso frecuente es el **naproxeno.** En comparación con el ibuprofeno, el naproxeno es más potente y tiene una semivida más prolongada; por tanto, puede administrarse con menos frecuencia con una eficacia analgésica equivalente. Sus efectos adversos son parecidos a los del ibuprofeno, y generalmente se tolera bien. Al igual que todos los AINE, el ibuprofeno y el naproxeno pueden causar complicaciones digestivas que van de la dispepsia a la hemorragia gástrica.
- Los derivados del ácido pirrolacético **diclofenaco** y **ketorolaco** se utilizan para tratar el dolor entre moderado y grave. El ketorolaco puede administrarse por vía oral o parenteral, mientras que el diclofenaco está disponible en formas de presentación orales. Ambos presentan un riesgo de efectos adversos graves, incluidos anafilaxia, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson (una erupción difusa que puede ser mortal y que afecta a la piel y las mucosas) y hemorragia gastrointestinal. El ketorolaco es útil para mantener a raya el dolor a corto plazo cuando se desee evitar los efectos adversos de los opioides, por ejemplo, en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ambulatoria. Las presentaciones tópicas de estos fármacos podrían ser de utilidad.
- El **paracetamol** disminuye sobre todo la síntesis de prostaglandinas en el SNC mediante un mecanismo incierto; como resultado, este fármaco es analgésico y antipirético, pero tiene poca eficacia como antiinflamatorio. El paracetamol suele combinarse con opioides débiles para tratar el dolor moderado, y existen preparaciones de paracetamol combinado con codeína, hidrocodona, oxicodona, pentazocina o propoxifeno. Tras la desacetilación de su amina primaria, el paracetamol se conjuga con el ácido araquidónico mediante la hidrolasa de amidas de ácidos grasos que hay en el cerebro y la médula espinal; el producto de esta reacción, la N-araquidonoilfenolamina, puede inhibir la COX-1 y la COX-2 en el SNC. La N-araquidonoilfenolamina es un canabinoide endógeno y un agonista de los receptores TRPV1, lo cual sugiere que posiblemente la activación directa o indirecta de los receptores TRPV1 y/o CB_1 de canabinoides forme parte también del mecanismo de acción del paracetamol. Un problema importante del paracetamol es su bajo índice terapéutico, ya que es hepatotóxico y una sobredosis puede causar una insuficiencia hepática.

El **tramadol** es un analgésico de acción central. Parece ser que la analgesia se produce por un efecto monoaminérgico dentro del SNC, así como también un efecto opioide mediado por un metabolito que se forma con la O-desmetilación del fármaco originario por parte de la CYP2D6. El tramadol es poco adictivo, pero provoca náuseas, mareos y estreñimiento. La administración del fármaco en combinación con paracetamol mejora su eficacia analgésica.

Antidepresivos

Los fármacos desarrollados originalmente para tratar la depresión se utilizan ampliamente como tratamientos auxiliares del dolor, en especial el tratamiento de las afecciones con dolor crónico. Si bien los pacientes con dolor crónico suelen estar deprimidos y disminuir su depresión puede mejorar su calidad de vida, los antidepresivos tienen una acción analgésica distinta de su efecto antidepresivo. Según los resultados obtenidos con modelos animales, parece ser que el efecto analgésico está mediado principalmente en la médula espinal e implica la reducción de la sensibilización central. Se cree que los antidepresivos tricíclicos producen analgesia bloqueando los canales de sodio y aumentando la actividad de las proyecciones noradrenérgicas y serotoninérgicas antinociceptivas que descienden del cerebro a la médula espinal. En general, los agentes menos selectivos (es decir, los que tienen los efectos neuroquímicos más amplios), como los tricíclicos **amitriptilina, nortriptilina** e **imipramina,** han resultado ser más eficaces que los inhibidores selectivos de la recaptación de NA **desipramina** y **maprotilina,** mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la **paroxetina,** la **fluoxetina** y el **citalopram** son los menos eficaces. Del uso de estos fármacos sobre los trastornos del estado de ánimo se habla en el capítulo 14.

La **venlafaxina** y la **duloxetina** son inhibidores duales de recaptación de NA y 5-HT con efectos tanto antidepresivos como analgésicos. Estos fármacos se emplean en el tratamiento del dolor neuropático y la fibromialgia. La duloxetina tiene un efecto equilibrado sobre la recaptación de NA y 5-HT, y también un efecto débil en la recaptación de dopamina. Si bien los ISRS tienen un efecto analgésico mínimo por sí mismos, parece ser que la inhibición del transportador de recaptación de serotonina produce algunos efectos analgésicos cuando se bloquea también la recaptación de NA.

Antiepilépticos y antiarrítmicos

Algunos fármacos empleados para mantener a raya la excitabilidad celular aumentada que provoca convulsiones (v. cap. 15) o arritmias cardíacas (v. cap 23) pueden utilizarse también para tratar los síntomas de algunas afecciones con dolor crónico. En la búsqueda de fármacos que produzcan analgesia, se han probado varios de estos agentes en función de su capacidad de disminuir la excitabilidad neuronal. De éstos, los más valiosos en el ámbito clínico son los antiepilépticos **gabapentina, pregabalina, lamotrigina** y **carbamazepina.**

La gabapentina se utiliza mucho para el tratamiento del dolor crónico. Inicialmente se desarrolló como análogo estructural del GABA, pero no se une a los receptores de GABA y no afecta al metabolismo o la recaptación de GABA. La gabapentina se une a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje y reduce el traslado del canal a la membrana. En ensayos clínicos aleatorizados sobre neuropatía diabética y neuralgia trigeminal se ha observado que la gabapentina es superior al placebo en la reducción del dolor subjetivo. La gabapentina también tiene cierta eficacia en la reducción del dolor postoperatorio. Se han dado casos de efectos adversos con la gabapentina, en especial mareos, somnolencia, confusión y ataxia. En el caso introductorio, la gabapentina redujo el dolor paroxístico espontáneo de J. D., probablemente al reducir la excitabilidad neuronal anómala.

Un problema que tiene la gabapentina es que su biodisponibilidad oral no es predecible ni lineal. Algunos pacientes necesitan 10 veces más fármaco que otros para conseguir un efecto parecido. Un antiepiléptico nuevo con una estructura semejante es la **pregabalina;** este análogo del GABA sustituido es más potente, su efecto aparece más rápido y su biodisponibilidad es más predecible que la de la gabapentina. La pregabalina produce un efecto analgésico similar al de la gabapentina en pacientes con dolor neuropático y fibromialgia, y ambos fármacos tienen unos efectos adversos en el SNC parecidos. La pregabalina también produce un efecto eufórico leve en algunos pacientes; como tiene una potencia mayor, se afirma que los efectos adver-

sos asociados a la dosis pueden ser inferiores con la pregabalina que con la gabapentina.

La **carbamazepina** bloquea los canales de sodio; el fármaco se usa sobre todo para tratar la neuralgia del trigémino, pero tiene un perfil de efectos adversos relativamente alto. La **oxcarbazepina** es un derivado estructural muy parecido a la carbamazepina con un átomo más de oxígeno adherido al grupo bencilcarboxamida. Esta diferencia altera el metabolismo del fármaco en el hígado. Lo más importante es que reduce el riesgo de anemia aplásica, un efecto adverso grave que ocasionalmente conlleva el uso de carbamazepina. La **lamotrigina,** un antiepiléptico que actúa también como bloqueador de los canales de sodio, reduce los síntomas sensitivos dolorosos que pueden darse en la neuropatía, el ictus, la esclerosis múltiple y síndrome el miembro fantasma; no obstante, tiene una elevada incidencia de reacciones cutáneas y sólo hay que ajustar un poco la dosis para mitigar estas reacciones. El uso de **mexiletina,** un antiarrítmico, se ve limitado por los efectos gastrointestinales que causa la parálisis del tubo digestivo. La **lidocaína,** un bloqueador de los canales de sodio dependiente del uso, se emplea normalmente como anestésico local para anestesia regional (v. cap. 11); este fármaco también se usa por vía tópica en forma de parches en pacientes con dolor cutáneo, como los pacientes con neuralgia postherpética. La lidocaína puede emplearse también en el tratamiento del dolor regional cuando se administra por vía intravenosa y hay un torniquete. En algunos casos, la lidocaína administrada por vía intravenosa puede resultar muy útil para amortiguar la respuesta autónoma a estímulos dolorosos de alta intensidad a corto plazo, como la colocación de los tornillos de Mayfield para neurocirugía.

Antagonistas de los receptores de NMDA

Dado el papel fundamental de los receptores de NMDA en la inducción y el mantenimiento de la sensibilización central, actualmente se están investigando varios antagonistas de los receptores de NMDA para utilizarlos en el tratamiento del dolor. Hay dos fármacos disponibles que actúan como antagonistas en los receptores de NMDA: estos dos fármacos, el anestésico **ketamina** y el antitusígeno **dextrometorfano,** reducen de forma eficaz los síntomas del dolor crónico y el dolor postoperatorio. El uso de ketamina está muy limitado por sus efectos psicomiméticos. El dextrometorfano, cuando se utiliza en las dosis relativamente altas necesarias para la analgesia, también produce mareos, fatiga, confusión y efectos psicomiméticos. La ketamina resulta de especial utilidad para tratar el dolor grave agudo, en circunstancias en las que es importante reducir al mínimo el riesgo de depresión respiratoria. Los antagonistas selectivos de subtipos de los receptores de NMDA pueden tener un índice terapéutico mayor.

Agonistas adrenérgicos

La estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 en el asta dorsal de la médula espinal produce un estado antinociceptivo. Por tanto, los agonistas adrenérgicos α_2 pueden tener utilidad terapéutica como analgésicos. El agonista α_2 **clonidina** se ha empleado por vía general, epidural, inrrarraquídea y tópica, y parece ser que produce analgesia tanto en estados de dolor crónico como agudo. No obstante, la clonidina causa hipotensión ortostática; este efecto merma su utilidad en el control del dolor.

Tratamiento de las migrañas

El tratamiento del dolor asociado a las migrañas tiene características distintas del tratamiento de otras afecciones dolorosas. En muchos pacientes (pero no en todos) un tratamiento eficaz de la migraña consiste en administrar un agonista serotoninérgico de la clase de los **triptanos**; el ejemplo más estudiado es el **sumatriptán.** Los triptanos son selectivos de los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} de la familia 5-HT_1, una de las siete familias de receptores de serotonina. Los receptores 5-HT_{1B} se encuentran en las células endoteliales vasculares, las células del músculo liso y las neuronas, incluidos los nervios trigeminales. Los receptores 5-HT_{1D} están presentes en los nervios trigeminales que inervan los vasos sanguíneos meníngeos. Los tripta-

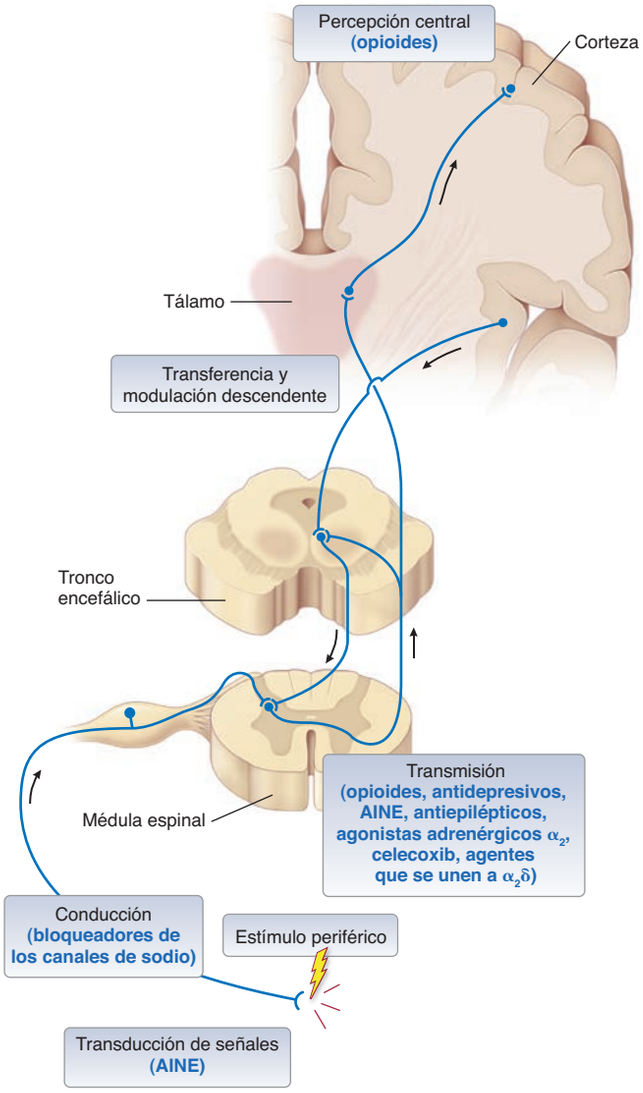


FIGURA 17-10. Resumen de los sitios de acción de las principales clases de fármacos que se emplean para tratar el dolor. Los analgésicos actúan en varios puntos de la percepción del dolor, desde la iniciación de un estímulo doloroso hasta la percepción central de ese dolor. Los AINE modulan la despolarización inicial de la membrana (transducción de señales) en respuesta a un estímulo periférico. Los bloqueadores de los canales de sodio reducen la conducción de los potenciales de acción en las fibras nociceptivas. Los opioides, los antidepresivos, los AINE, los antiepilépticos (anticonvulsivos) y los agonistas adrenérgicos α_2 modulan la transmisión de la sensación de dolor en la médula espinal reduciendo la señal transferida de la periferia a las vías del dolor centrales. Los opioides también modulan la percepción central de los estímulos dolorosos. Los múltiples sitios de acción de los analgésicos permiten combinar varios fármacos para tratar el dolor. Por ejemplo, el dolor moderado suele tratarse con combinaciones de opioides y AINE. Como estos fármacos tienen mecanismos y sitios de acción diferentes, son más eficaces en combinación que solos.

nos reducen tanto la activación sensitiva en la periferia como la transmisión nociceptiva en el núcleo trigeminal del tronco encefálico, donde disminuyen la sensibilización central. Los triptanos también causan vasoconstricción, que se opone a la vasodilatación que se cree que interviene en la fisiopatología de las migrañas. No obstante, sigue sin estar claro si la vasoconstricción es útil a la hora de producir los efectos antimigraña de estos fármacos. Es más: como resultado de este efecto vasoconstrictor, los triptanos pueden ser peligrosos en pacientes con cardiopatía coronaria. Los triptanos pueden reducir el dolor y otros síntomas asociados a las migrañas agudas, y han sustituido en gran parte al agente vasoconstrictor **ergotamina** en el tratamiento de las migrañas. El sumatriptán puede administrarse por vía subcutánea, oral o mediante inhalación nasal; la forma de presentación nasal posiblemente tenga un índice terapéutico mejor. También hay disponibles otros triptanos administrados por vía oral, entre ellos el **zolmitriptán,** el **naratriptán** y el **rizatriptán** (v. la tabla resumen de fármacos). Los AINE, los opioides, la cafeína y los antieméticos también tienen actividad y cierta utilidad en el tratamiento de las migrañas agudas. Por ejemplo: una combinación de indometacina, proclorperazina y cafeína puede tener una eficacia similar a la de los triptanos en el tratamiento de los ataques de migraña. Durante un ataque, los pacientes con migraña suelen sufrir una estasis gástrica que puede reducir la biodisponibilidad de los medicamentos orales. Los antagonistas de los receptores CGRP son prometedores para tratar las migrañas en el futuro.

Si bien los triptanos son relativamente eficaces en la mejora de los síntomas agudos de la migraña, para reducir la frecuencia de los ataques se emplean otras clases de fármacos. Hay muchos fármacos que se emplean con fines profilácticos en las migrañas, entre ellos los antagonistas adrenérgicos β, el ácido valproico, los antagonistas serotoninérgicos y los bloqueadores de los canales de calcio. Estos fármacos se eligen por lo general en función de la gravedad y la frecuencia de los ataques de migraña, el coste del fármaco y los efectos adversos de éste en el contexto de cada paciente. No se ha comprobado que ninguno tenga una gran eficacia, y aún hay que desarrollar nuevos fármacos para que los tratamientos profilácticos de la migraña sean más eficaces.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Dada la limitada eficacia de cualquier fármaco por sí solo, es común en la práctica clínica emplear varios fármacos para mantener controlado el dolor. En combinación, varios fármacos que sólo son moderadamente eficaces en monoterapia tienen efectos aditivos o potenciados. Esto se deriva en gran parte de los fenómenos de procesamiento múltiple y los mecanismos que producen el dolor; puede que haya que intervenir en varios pasos para conseguir un grado de analgesia adecuado (fig. 17-10). Como muchos fármacos empleados para tratar el dolor también presentan una actividad sistémica o en partes del sistema nervioso que no intervienen en las sensaciones somáticas, los analgésicos pueden producir efectos adversos deletéreos. Una de las estrategias para reducir la toxicidad consiste en utilizar formas de administración local (no sistémicas) del fármaco. En concreto, la administración tópica y epidural limitan el fármaco a un sitio de acción local. Muchos de los opioides tienen un efecto de corta duración y tienen que administrarse con frecuencia a pacientes con dolor grave. También se han desarrollado varias formas de administración de fármacos a fin de optimizar la farmacocinética de los opioides de corta duración; estos métodos son, entre otros, formas farmacéuticas transdérmicas y bucales, dispositivos de analgesia controlados por el paciente y preparaciones orales de liberación modificada. Los dispositivos controlados por el paciente garantizan que los pacientes no sufran dolor a causa de la desaparición de los efectos del fármaco, y los controles instrumentales pueden impedir de forma eficaz una sobredosis. No obstante, en estos momentos, las tecnologías controladas por los pacientes sólo son adecuadas en tratamientos hospitalarios.

La mayoría de los analgésicos disponibles en la actualidad se han identificado mediante observación empírica (opioides, AINE y anestésicos locales) o por casualidad (antiepilépticos). Ahora que se están explorando los mecanismos responsables del dolor a escala molecular, se están encontrando muchas dianas nuevas con las que probablemente puedan desarrollarse nuevas clases de analgésicos distintas. Se espera que los fármacos que actúen en estas dianas tengan una eficacia mayor y menos efectos adversos que los tratamientos actuales. Las estrategias eficaces de tratamiento del dolor no sólo deben basarse en la intervención farmacológica; también puede recurrirse a tratamientos físicos y de rehabilitación y, en algunas situaciones muy limitadas, a intervenciones quirúrgicas. La reacción al placebo produce analgesia, lo cual podría explicar los buenos resultados que hasta cierto punto se obtienen con tratamientos como la acupuntura y la homeopatía. Estos efectos son, por lo general, impredecibles, modestos y de corta duración. La creciente complejidad del tratamiento del dolor ha ampliado los servicios del dolor especializados para el control del dolor en hospitales, así como también las clínicas del dolor y los centros para el tratamiento ambulatorio del dolor crónico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Salahadin Abdi (médico), Rami Burstein (doctor), Carl Rosow (médico y doctor) y Joachim Scholz (médico) sus valiosos comentarios.

Lecturas recomendadas

Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1–32. *(Descripción general de los mecanismos del dolor neuropático.)*

Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 2007;117:3603–3609. *(Repasa las canalopatías que producen dolor y su tratamiento.)*

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA* 2005;293:3043–3052. *(Análisis sistemático de los ensayos controlados y aleatorizados que se han publicado en los que se emplearon opioides para tratar el dolor neuropático no maligno.)*

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005;118:289–305. *(Enfoque clínico del tratamiento del dolor neuropático.)*

Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:55–68. *(Repaso de la actualidad sobre los canales de TRP como dianas analgésicas.)*

Rosow CE, Dershwitz M. Pharmacology of opioid analgesics. In: Longnecker D, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, eds. *Anesthesiology*. New York: McGraw-Hill; 2008. *(Repaso detallado de la farmacología de los opioides.)*

Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin–calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain* 2009;142:13–16. *(Repaso de los mecanismos de acción de los ligandos $\alpha_2\delta$ como analgésicos.)*

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441–451. *(Avances en el conocimiento molecular de las vías del dolor.)*

Golan3e_CH17_cast.indd 280

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la analgesia

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES μ **Morfina, codeína y derivados semisintéticos** *Mecanismo: agonistas naturales o semisintéticos del receptor opioide μ que inhiben la neurotransmisión*				
Morfina	Dolor (entre moderado y grave) Analgesia para un paciente con un respirador mecánico	*Depresión respiratoria, hipotensión, confusión, potencial adictivo* Estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, sedación, retención de orina, prurito	Asma grave Íleo paralítico Depresión respiratoria/ hipoventilación Obstrucción de las vías respiratorias superiores	La morfina se metaboliza en el hígado, y su metabolito activo M6G se excreta en el riñón; es posible que tengan que ajustarse las dosis en pacientes con nefropatía Las preparaciones orales de liberación modificada reducen el número de dosis diarias, pero se han dado casos de adicción con estas formulaciones La morfina intravenosa o subcutánea suele utilizarse en dispositivos de analgesia controlados por el paciente La morfina epidural o intrarraquídea puede producir una analgesia muy eficaz al alcanzar concentraciones locales elevadas en el asta dorsal de la médula espinal
Codeína	Dolor (entre leve y moderado)	*Los mismos que los de la morfina* *También convulsiones con dosis excesivas*	Al dar a luz a un bebé prematuro Bebés prematuros	Mucho menos eficaz que la morfina en el tratamiento del dolor Se emplea por sus efectos antitusígenos y antidiarreicos La quinidina reduce los efectos analgésicos de la codeína al inhibir la bioactivación de la codeína en morfina
Oxicodona **Hidrocodona**	Dolor (entre moderado e intenso)	*Los mismos que los de la morfina*	Las mismas que los de la morfina	Más eficaz que la codeína en el tratamiento del dolor La hidrocodona es más potente que la morfina
Tramadol	Dolor (entre moderado e intenso) Dolor dental	*Infarto de miocardio, pancreatitis, anafilaxia, convulsiones, disnea* Náuseas, mareos, estreñimiento, somnolencia	Depresión respiratoria	El tramadol es muy poco adictivo Al administrarlo en combinación con paracetamol su eficacia analgésica es mayor
Agonistas sintéticos *Mecanismo: agonistas sintéticos del receptor opioide μ que inhiben la neurotransmisión*				
Metadona	Deshabituación de pacientes adictos a opioides Dolor intenso	*Los mismos que los de la morfina* *También, depresión respiratoria retardada, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular en entorchado* (torsades de pointes)	Hipersensibilidad a la metadona	Por la larga duración de su efecto, la metadona se utiliza para aliviar el dolor de forma duradera en pacientes con cáncer
Fentanilo **Alfentanilo** **Sufentanilo**	Dolor (entre moderado e intenso)	*Los mismos que los de la morfina*	La misma que la de la morfina	El fentanilo es más potente que la morfina y es biodisponible por varias vías La administración transmucosa (en forma de pastillas para chupar) es útil en pacientes pediátricos Una forma de presentación transdérmica (parche) libera el fármaco lentamente con el tiempo El alfentanilo y el sufentanilo tienen unas estructuras parecidas a las del fentanilo; el alfentanilo es menos potente que el fentanilo, mientras que el sufentanilo es más potente que el fentanilo

18/03/12 19:57

Golan3e_CH17_cast.indd 281

Remifentanilo	Dolor (entre moderado e intenso) Complementario de la anestesia general	*Los mismos que los de la morfina* *También, rigidez muscular*	No utilizar administración epidural o inrrarraquídea, ya que la glicina de la forma de presentación puede causar neurotoxicidad	El remifentanilo tiene un metabolismo y una eliminación inusualmente rápidas El remifentanilo permite ajustar de forma precisa la dosis de fármaco según la respuesta clínica No obstante, debido a que el remifentanilo termina rápidamente su acción durante la anestesia, tiene que coadministrarse un fármaco de efecto más prolongado para mantener la analgesia tras la intervención
Petidina	Dolor (entre moderado e intenso)	*Los mismos que los de la morfina* *También, euforia y midriasis*	Uso reciente o concomitante de inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO)	El metabolito tóxico norpetidina puede aumentar la excitabilidad del SNC y provocar convulsiones La excreción renal de la norpetidina hace que la toxicidad sea un problema al utilizar dosis repetidas o en pacientes con nefropatía Al contrario que los demás opioides, la petidina provoca midriasis en vez de miosis El uso reciente o concomitante de IMAO es una contraindicación absoluta por el riesgo de un síndrome serotoninérgico que puede ser mortal La coadministración con selegilina o sibutramina suele evitarse por el riesgo teórico del síndrome serotoninérgico
Levorfanol	Dolor (entre moderado e intenso)	*Los mismos que los de la morfina*	Hipersensibilidad al levorfanol	Al igual que otros opioides, ejerce sus efectos analgésicos por medio de los receptores de la sustancia gris periventricular y periacueductal del cerebro y la médula espinal, con lo que altera la percepción y la transmisión del dolor Disponible en formas de presentación i.v. y orales
Propoxifeno	Dolor (entre leve y moderado)	*Los mismos que los de la morfina*	Hipersensibilidad al propoxifeno	Estructura parecida a la de la metadona Analgesia leve central El propoxifeno aumenta de forma acusada la concentración en suero de carbamazepina
Agonistas parciales y mixtos *Mecanismo: agonistas parciales de los receptores μ (butorfanol y buprenorfina) y agonista de los κ con actividad como antagonista parcial de los μ (nalbufina)*				
Butorfanol **Buprenorfina**	Dolor (entre moderado e intenso) Complementario de una anestesia equilibrada	*Hipotensión, palpitaciones, acúfenos, depresión respiratoria, infección de las vías respiratorias superiores* Mareos, sedación, insomnio, congestión nasal con administración intranasal a largo plazo	Hipersensibilidad a cualquiera de los dos	Produce una analgesia como la de la morfina, pero con unos síntomas eufóricos más leves Disponible en aerosol intranasal y formas de presentación i.v.
Nalbufina	Dolor (entre moderado y grave) Complementario de una anestesia equilibrada	*Depresión respiratoria, hipersensibilidad (frecuente)* Sudores, náuseas, vómitos, mareos, sedación	Hipersensibilidad a la nalbufina	Su actividad como antagonista de los receptores μ puede provocar síndrome de abstinencia en pacientes que hayan recibido opioides de forma crónica

Continúa

18/03/12 19:57

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la analgesia *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES *Mecanismo: antagonistas de los receptores opioides μ, con lo que bloquean los efectos de los opioides endógenos o exógenos*				
Naloxona **Naltrexona**	Toxicidad aguda por opioides (naloxona) Adicción a los opioides o al alcohol (naltrexona)	*Arritmia cardíaca, hipertensión, hipotensión, hepatotoxicidad, edema pulmonar, síndrome de abstinencia de opioides* *Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar (naltrexona)*	Hepatitis aguda o insuficiencia hepática (naltrexona)	La combinación de yohimbina y naloxona aumenta la ansiedad y provoca temblores, palpitaciones, crisis momentáneas de frío o calor y aumento del cortisol en plasma
Alvimopán **Metilnaltrexona**	Íleo postoperatorio, disfunción del intestino grueso mediada por opioides	Diarrea, flatulencias, dolor abdominal, nerviosismo, poliuria, enzimas hepáticas elevadas	Hipersensibilidad al alvimopán, obstrucción gastrointestinal mecánica	El alvimopán y la metilnaltrexona son antagonistas de los receptores opioides μ *periféricos*; evitan el estreñimiento inducido por la morfina, pero no tienen efecto en la analgesia con morfina
ANALGÉSICOS NO ESTEROIDEOS *Mecanismo: afectan a la vía sintética de las prostaglandinas*				
Paracetamol **Ácido acetilsalicílico** **Naproxeno** **Ibuprofeno** **Indometacina** **Diclofenaco** **Piroxicam** **Celecoxib** **Ketorolaco**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 42			
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS *Mecanismo: aumento de la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica mediante la inhibición de la recaptación de neurotransmisor*				
Amitriptilina **Nortriptilina** **Imipramina** **Desipramina** **Duloxetina** **Venlafaxina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			

Golan3e_CH17_cast.indd 282 18/03/12 19:57

Golan3e_CH17_cast.indd 283

ANTIEPILÉPTICOS Y ANTIARRÍTMICOS *Mecanismo: inhibición de la iniciación o la conducción de potenciales de acción*				
Carbamazepina **Oxcarbazepina** **Gabapentina** **Pregabalina** **Lamotrigina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 15			
Mexiletina	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 23			
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE NMDA *Mecanismo: bloqueo de la despolarización postsináptica dependiente de los receptores de NMDA*				
Ketamina	Analgesia Anestesia disociativa Único anestésico para procedimientos que no exijan una relajación del músculo esquelético	*Hipertensión, taquiarritmia, mioclonía, depresión respiratoria, aumento de la presión intracraneal* Alucinaciones, sueños intensos, síntomas psiquiátricos	Hipersensibilidad a la ketamina Hipertensión grave	Útil en dolor intenso agudo, como las lesiones en el campo de batalla, por un riesgo mínimo de depresión respiratoria La aplicación de la ketamina en más casos se ve limitada por sus efectos psicomiméticos Aumenta el gasto cardíaco al aumentar el tono simpático
Dextrometorfano	Tos Dolor neuropático	Mareos, somnolencia, fatiga	Coadministración de IMAO	El dextrometorfano, cuando se utiliza a las dosis relativamente altas necesarias para la analgesia, también produce mareos, fatiga, confusión y efectos psicomiméticos La coadministración de IMAO está absolutamente contraindicada debido al riesgo de síndrome serotoninérgico La coadministración con selegilina o sibutramina suele evitarse
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 5-HT$_{1D}$ *Mecanismo: inducción de vasoconstricción cerebrovascular, reducción de la transmisión nociceptiva*				
Sumatriptán **Rizatriptán** **Naratriptán** **Zolmitriptán** **Almotriptán** **Eletriptán**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			

18/03/12 19:57

18

Farmacología de las drogas

Peter R. Martin, Sachin Patel y Robert M. Swift

INTRODUCCIÓN Y CASO 284-285
DEFINICIONES 284
MECANISMOS DE LA TOLERANCIA, LA DEPENDENCIA Y LA ABSTINENCIA 287
Tolerancia 287
Dependencia y abstinencia 288
MECANISMOS DE LA ADICCIÓN 291
Aprendizaje y aparición de una adicción 291
Variables que afectan a la aparición de una adicción 293
Papel de las características de la personalidad y los trastornos concomitantes en las adicciones 295
LAS DROGAS 295
Opioides 295
Benzodiazepinas y barbitúricos 298
Alcohol 299
Nicotina y tabaco 299
Cocaína y anfetamina 300
Marihuana 301
Otras drogas 301
COMPLICACIONES MÉDICAS DEL ABUSO Y LA DEPENDENCIA DE LAS DROGAS 302
TRATAMIENTOS DE LA ADICCIÓN 303
Deshabituación 303
Programas de autoayuda y apoyo mutuo 304
Tratamiento farmacológico de la adicción 304
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 306
Lecturas recomendadas 307

INTRODUCCIÓN

En este capítulo veremos los agentes farmacológicos implicados en el consumo y la dependencia de las drogas y los procesos cerebrales relevantes para entender la adicción a las drogas. Si bien es importante conocer la farmacología de estas sustancias para entender sus efectos en el comportamiento y su adictividad, las características de la personalidad y la presencia de afecciones psiquiátricas o médicas concomitantes también pueden contribuir al riesgo de abusar y volverse adicto a las drogas. Al considerar el abuso y la adicción como un trastorno biopsicosocial, en vez de solamente las consecuencias farmacológicas del consumo crónico de drogas, se ha aceptado el papel fundamental que tiene el aprendizaje en la adicción y las posibilidades de una estrategia farmacopsicosocial integrada en el tratamiento de la drogadicción.

La mayoría de las personas con trastornos por consumo de drogas tienen algún otro trastorno psiquiátrico diagnosticable, pero no es fácil determinar si los síntomas psiquiátricos son una causa o una consecuencia del consumo de drogas. Por ejemplo: aunque el alcohol se utiliza mucho para automedicarse cuando se sufre depresión o ansiedad, puede resultar difícil determinar si dichos síntomas psiquiátricos en alcohólicos son la razón por la que se bebe alcohol o su efecto, ya que los efectos del alcohol por sí mismos, así como también el síndrome de abstinencia y la dependencia del alcohol, pueden provocar una ansiedad o una depresión marcadas.

Cada vez se admite en mayor medida que existen factores genéticos que determinan los efectos psicofarmacológicos de las drogas de las que se abusa. No obstante, también las variables ambientales influyen notablemente en la aparición de una adicción. Por ejemplo: la actitud de la sociedad hacia el uso de drogas suele influir en la probabilidad de que se consuma una droga ante todo. En la disponibilidad y el coste de una droga también influye su estatus legal y tributario. La disponibilidad de otras opciones distintas a las drogas puede ser un factor clave de entre los que determinan la probabilidad de consumo y adicción a drogas.

En este capítulo describiremos los mecanismos de acción de varias drogas representativas seleccionadas, mientras que en la tabla 18-1 veremos resumidos los mecanismos de otras drogas que también son importantes. Como la adicción es un trastorno de las vías de gratificación del cerebro, del aprendizaje y del comportamiento motivado, hablaremos también del uso de fármacos acorde con una estrategia farmacopsicosocial *integrada* para tratar la adicción.

DEFINICIONES

La nomenclatura con base empírica que promulgó la American Psychiatric Association (APA) en su *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM, cuadro 18-1) define la **dependencia de sustancias** (que en este capítulo usaremos de forma intercambiable con el término **adicción**) como «uso inadaptado» que provoca una «discapacidad o un sufrimiento importantes». Esta definición elude los juicios de valor y es generalizable de una cultura a otra. Las características psicosociales de la dependencia son parecidas entre distintos agentes psicofarmacológicos adictivos, y probablemente sean un factor más importante en el desarrollo y el mantenimiento del uso patológico del agente que el perfil farmacológico propio

Golan3e_CH18_cast.indd 284 18/03/12 19:57

CASO

C. A., un hombre de 33 años, es trasladado al servicio de urgencias con náuseas intensas, vómitos, diarrea, dolores musculares y ansiedad. El señor A. explica que se está inyectando morfina o heroína unos 3 días por semana y que consume marihuana o cocaína «cuando le place». Se siente con ganas de morir. En la exploración, tiene las pupilas dilatadas, su temperatura es de 39 °C, su presión arterial es de 170/95 mm Hg, y su frecuencia cardíaca es de 108 lat/min. Está irritable y tiene calambres abdominales, hiperalgesia y fotofobia. Le administran clonidina con loperamida, ibuprofeno y prometazina a demanda para la diarrea, los dolores y las náuseas y los vómitos, respectivamente. La intensidad del síndrome de abstinencia que padece no baja de forma notable hasta que le administran buprenorfina/naloxona sublingual cada 8 h. Durante la semana siguiente le ajustan la dosis de buprenorfina/naloxona a una sola dosis diaria, y los síntomas del síndrome de abstinencia y el deseo compulsivo de drogarse van remitiendo de manera gradual.

Al alta transfieren al señor A. a un programa de tratamiento ambulatorio intensivo de 28 días durante los cuales sigue recibiendo buprenorfina y naloxona. Accede a acudir a reuniones de autoayuda y apoyo mutuo (Alcohólicos o Narcóticos Anónimos), donde cuenta la historia de su adicción. *Empezó a tomar píldoras para adelgazar en la adolescencia para perder peso, y empezó a beber en respuesta a los malos tratos físicos que le infligía su padre, que era alcohólico. Después de una operación menor le recetaron paracetamol para tratar el dolor; a partir de ese momento empezó a tomar píldoras para el dolor «de la calle» y a hacer «rondas por distintas consultas médicas» para su dolor de espalda y su depresión, e incluso se las arregló para que le extrajeran dientes sanos con vistas a conseguir opioides de su dentista. Se sintió angustiado al morir un pariente cercano, y cambió a opioides intravenosos; entre otras cosas, ingería o se inyectaba parches de fentanilo. Pasó por tres tratamientos hospitalarios, pero después de que le dieran el alta siempre recaía y tomaba dosis cada vez mayores de drogas. También probó un tratamiento de mantenimiento con metadona durante 6 meses que le resultó de cierta ayuda, pero no consiguió dejar del todo las «drogas de la calle» y «nunca se sintió normal mientras tomaba metadona».*

El señor A. sigue absteniéndose de tomar opioides ilícitos después de 5 años tomando buprenorfina y naloxona por vía sublingual. Todos los meses acude a psicoterapia, y respeta su contrato de tratamiento, en el que se le exige que acuda cada mes a terapia de grupo y a las reuniones semanales de Narcóticos Anónimos o Alcohólicos Anónimos. Ahora da negativo sistemáticamente en las pruebas de drogas en orina. Le han ascendido en el trabajo, ha negociado un préstamo para comprar una casa y parece estar relativamente contento.

Preguntas

1. ¿Qué causó los signos y síntomas físicos del señor A. (náuseas, vómitos, fiebre, pupilas dilatadas e hipertensión) en su primera visita a urgencias?
2. ¿Cómo podía tratarse el dolor del señor A. en caso de que necesitara pasar por el quirófano mientras tomaba buprenorfina y naloxona?
3. ¿Cómo pueden los programas de apoyo mutuo como los de Alcohólicos o Narcóticos Anónimos ayudar a tratar la adicción, y de qué manera podrían complementarse estos programas con supervisión médica?
4. ¿Con qué base se empezó a tratar al señor A. con clonidina?
5. ¿Por qué remitieron los síntomas iniciales del señor A. y su deseo compulsivo a largo plazo de tomar opioides al administrarle buprenorfina y naloxona?

de cualquier agente dado. Las características diagnósticas están conceptualizadas como agrupaciones clínicas de síntomas: pérdida de control, prominencia en el repertorio conductual y neuroadaptación. No obstante, el elemento fundamental es la **búsqueda de la droga,** la condición *sine qua non* de toda adicción. En el caso introductorio, el señor A. tenía la impresión de que en su vida había poco más que las drogas y no podía dejar de consumirlas sin ayuda, y es probable que fuera adicto a los opioides (y a otras drogas que también estuviera consumiendo).

Los términos *tolerancia*, *dependencia* y *abstinencia* pueden definirse en función de los cambios fisiológicos aparentes, así como también de alteraciones más sutiles en los neurocircuitos de la gratificación. La **tolerancia** se refiere a la disminución del efecto de un agente que se produce al tomarlo continuamente, es decir, la curva dosis-respuesta se desplaza hacia la derecha a medida que *se necesitan dosis más altas para que tenga lugar la misma respuesta,* como ocurrió en el caso del señor A. Los perfiles de toxicidad y de letalidad de las drogas no suelen desplazarse de igual forma o en la misma intensidad que los efectos psicofarmacológicos por los que principalmente se autoadministra la droga. Por tanto, al tomar heroína, es probable que el señor A. experimentara los efectos adversos del estreñimiento y la contracción de las pupilas a una concentración insuficiente para experimentar un «subidón». Además, como los centros respiratorios del cerebro no suelen desarrollar tolerancia al consumir dosis mayores de heroína, es más probable que se produzca una sobredosis letal a medida que una persona va tomando dosis mayores de una droga. El efecto opuesto, al que se denomina **sensibilización** o **tolerancia inversa,** hace referencia a un desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la izquierda, con lo que *la administración repetida de una droga aumenta el efecto de una dosis determinada,* de modo que se necesita una dosis menor para conseguir el mismo efecto. Resulta interesante que la tolerancia y la sensibilización a distintas acciones farmacológicas de una droga puedan darse a la vez. Por consiguiente, al administrar de forma repetida depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, los efectos estimulantes (p. ej., desinhibición) ponen de manifiesto una sensibilización mientras que los efectos depresores (p. ej., sueño) adquieren tolerancia.

La **dependencia** puede definirse sólo *indirectamente,* con: *1)* la tolerancia, *2)* la aparición de un síndrome de abstinencia al dejar de consumir la droga o al administrar un antagonista espe-

TABLA 18-1. Drogas más importantes

CLASE DE DROGA	EJEMPLOS	RECEPTOR (ACCIÓN)	SIGNOS CLÍNICOS	NOTAS
Opioides	Morfina Heroína Codeína Oxicodona	Opioide μ (agonista)	Euforia seguida de sedación y depresión respiratoria	Uso terapéutico como analgésicos (salvo la heroína) El abuso de los opioides con receta va en aumento
Benzodiazepinas	Triazolam Lorazepam Diazepam	$GABA_A$ (modulador)	Sedación, depresión respiratoria	Uso terapéutico como ansiolíticos y sedantes
Barbitúricos	Fenobarbital Pentobarbital	$GABA_A$ (modulador, agonista débil)	Sedación, depresión respiratoria	Uso terapéutico como ansiolíticos y sedantes; riesgo mayor de muerte por sobredosis que con las benzodiazepinas
Alcohol	Etanol	$GABA_A$ (modulador), NMDA (antagonista)	Embriaguez, sedación, pérdida de memoria	Legal en muchos países
Nicotina	Tabaco	De acetilcolina nicotínico (agonista)	Estado de alerta, relajación muscular	Legal en muchos países
Psicoestimulantes	Cocaína Anfetamina	Dopamina, adrenérgico, serotonina (inhibidor de recaptación)	Euforia, estado de alerta, hipertensión, paranoia	Las anfetaminas también revierten el transportador de recaptación y liberan neurotransmisor de las vesículas sinápticas al citosol
Cafeína	Café Refrescos	Adenosina (antagonista)	Estado de alerta, temblores	Legal por lo general, la adicción es poco frecuente
Canabinoides	Cannabis	CB_1, CB_2 (agonista)	Cambios en el estado de ánimo, hambre, vahídos	
Fenciclidina (PCP)	No disponible	NMDA (antagonista)	Alucinaciones, conducta hostil	
Feniletilaminas	MDMA (éxtasis), MDA	Serotonina, dopamina, adrenérgico (inhibidores de la recaptación, varias acciones)	Euforia, estado de alerta, hipertensión, alucinaciones	Estructura similar a la de las anfetaminas, efectos parecidos a los de los psicodélicos
Agentes psicodélicos	LSD DMT Psilocibina	$5\text{-}HT_2$ (agonista parcial)	Alucinaciones	
Inhalantes	Tolueno Nitrato de amilo Óxido nitroso	Desconocido	Mareos, embriaguez	

DMT, dimetiltriptamina; LSD, dietilamida de ácido lisérgico; MDA, metilendioxianfetamina; MDMA, metilendioximetanfetamina; NMDA, N-metil-D-aspartato.

cífico, *3)* el «deseo compulsivo» de tomar la droga o *4)* un comportamiento de búsqueda de la droga que se manifiesta como resultado de ciertos estímulos condicionados después de que haya remitido la abstinencia. En el caso del señor A., sus síntomas iniciales en el servicio de urgencias estaban causados por la abstinencia de la heroína, una manifestación de **abstinencia física** que podía aliviarse con cualquier agonista de los receptores opioides μ. La dependencia física se distingue a veces de la **dependencia psicológica,** el deseo continuo de consumir la droga y la predisposición a volver a consumir opioides sin control aun después de que hayan remitido los síntomas de un síndrome de abstinencia agudo. La dependencia física se debe a muchos de los mismos mecanismos que producen tolerancia. Al igual que con la tolerancia, los puntos de referencia homeostáticos sufren alteraciones con las que se compensa la presencia de la droga. Si ésta deja de consumirse, las alteraciones en los puntos de referencia hacen que se produzcan efectos opuestos a los que se manifiestan en presencia de la droga. Estas alteraciones en los puntos de referencia también activan las respuestas al estrés del sistema nervioso autónomo, lo cual explica en parte las ventajas de fármacos como la clonidina para tratar la abstinencia. Por ejemplo, la interrupción brusca de un depresor del SNC causa una hiperexcitación psíquica, mientras que la abstinencia de un estimulante causa depresión y letargo, entre otros efectos; al dejar de tomar un agente de cualquiera de estas clases se produce un aumento inespecífico de la actividad autónoma. Cuando hay dependencia psicológica se reajusta el **sistema de gratificación** del cerebro a consecuencia del consumo repetido de la droga. Por consiguiente, aun después de haber dejado de consumir la droga, es posible que los mecanismos de gratificación del cerebro hayan cambiado de tal forma que las alteraciones afectivas y neuroendocrinas y el deseo compulsivo de consumir la droga persistan y la persona tenga predisposición a recaer. Hay un solapamiento neurobiológico acusado entre los componentes «psicológicos» y

CUADRO 18-1. Criterios del DSM-IV para la dependencia (adicción) de sustancias

Un patrón de toma de sustancias inadecuado que provoca una discapacidad o un sufrimiento importantes desde el punto de vista clínico y que se manifiesta con tres o más de los siguientes puntos en cualquier momento un mismo período de 12 meses:

1. Tolerancia, definida según cualquiera de estos dos factores:
   a. Necesidad de consumir cantidades mucho mayores cada vez de la sustancia para embriagarse o conseguir el efecto deseado.
   b. Disminución acusada del efecto con el uso continuado de la misma cantidad de sustancia.
2. Síndrome de abstinencia, que se manifiesta con cualquiera de estos puntos:
   a. El síndrome de abstinencia característico de la sustancia (según lo establecido en los criterios de la APA sobre la abstinencia de una determinada sustancia).
   b. Se toma la misma sustancia u otra parecida para aliviar o evitar los síntomas del síndrome de abstinencia.
3. Es frecuente tomar la sustancia en mayores cantidades o durante un período superior al previsto.
4. Un deseo persistente o intentos infructuosos de dejar o controlar la toma de la sustancia.
5. Se dedica una gran cantidad de tiempo a actividades necesarias para obtener la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o conducir grandes distancias), para consumir la sustancia (p. ej., fumar en cadena) o para recuperarse de sus efectos.
6. Se abandonan las actividades sociales, laborales o de ocio importantes o se les dedica menos tiempo por estar consumiendo

Se consume una sustancia de forma continua aun sabiendo que se tiene un problema físico o psicológico, persistente o recurrente, que probablemente esté causado por la sustancia o bien que se vea agravado por el uso de ésta (p. ej., consumir cocaína a pesar de saber que se tiene una depresión inducida por la cocaína, o beber continuamente a pesar de saber que se tiene una úlcera que ha empeorado al consumir alcohol).

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Texto revisado. © MASSON, Barcelona 2005.

«físicos» de la dependencia, por lo que ciertos autores han cuestionado la utilidad real de una distinción como ésta.

La tolerancia y la dependencia suelen coexistir, pero la presencia de una de las dos no implica necesariamente que el consumo de alguna sustancia sea patológico. Por ejemplo un paciente al que se le administre un opioide para aliviarle el dolor quirúrgico probablemente presente tolerancia al fármaco y necesite dosis gradualmente mayores para que funcione la analgesia; es más, en caso de interrumpir la administración del fármaco o de administrarle un antagonista opioide, el paciente podría sufrir un síndrome de abstinencia. No obstante, es probable que la dosis del analgésico pueda reducirse hasta dejar de administrarlo una vez que cedan los elementos quirúrgicos que causan el dolor. En ese caso, si el paciente no manifiesta un comportamiento de búsqueda de la droga, no tendrá un trastorno patológico a pesar de que presente tolerancia y dependencia. Este punto pone de relieve el papel fundamental que tienen los médicos en: *1)* tratar de forma eficaz el dolor posquirúrgico sin recetar opioides sin un horizonte de interrupción definido y *2)* ocuparse inmediatamente de la búsqueda de la droga en caso de que se dé este comportamiento.

MECANISMOS DE LA TOLERANCIA, LA DEPENDENCIA Y LA ABSTINENCIA

Tolerancia

La **tolerancia adquirida** se da cuando la administración repetida de una droga desvía la curva dosis-respuesta de la droga a la derecha, de forma que se necesita consumir una dosis mayor de la droga para que tenga el mismo efecto. La **tolerancia innata** se refiere a las variaciones interindividuales previas de sensibilidad a la droga, es decir, variaciones que ya hay antes de la primera administración de la droga. Las diferencias innatas en la sensibilidad pueden darse por las variaciones genéticas en los receptores en los que actúa el fármaco o por diferencias interindividuales en la absorción, el metabolismo o la excreción de la droga. Al igual que con cualquier rasgo multifactorial, la variabilidad genética se ve muy influida por el entorno. Un ejemplo de tolerancia innata se observa con el alcohol: quienes tienen una sensibilidad innata baja en la juventud presentan un riesgo mayor de caer en el alcoholismo en una etapa posterior de su vida.

La tolerancia adquirida incluye componentes farmacocinéticos, farmacodinámicos y aprendidos. La **tolerancia farmacocinética** aparece cuando aumenta la capacidad de metabolizar o excretar la droga a consecuencia de la exposición a ésta. Por lo general, el aumento en el metabolismo puede atribuirse a la inducción de enzimas metabólicas como las del citocromo P450 (v. cap. 4). En estos casos, la tolerancia farmacocinética da lugar a una *concentración inferior* de la droga en su sitio de acción con cualquier dosis.

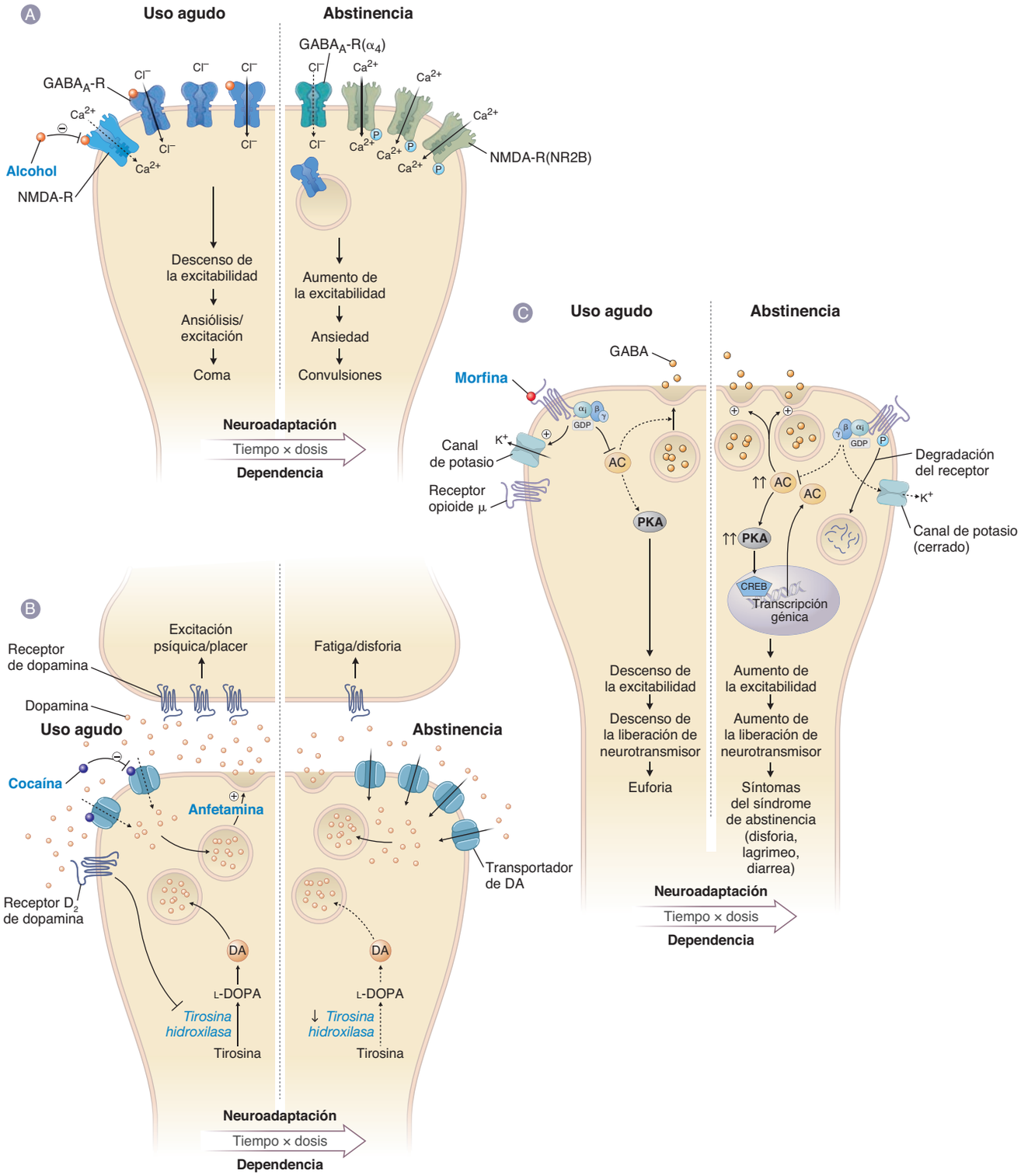
La **tolerancia farmacodinámica** se debe a adaptaciones neuronales que conducen a una *disminución de la respuesta* a la misma concentración de la droga en su sitio de acción del sistema nervioso. La exposición a corto plazo a una droga puede inducir cambios neuroadaptativos en la liberación y eliminación de neurotransmisor en las sinapsis, una disminución del número de receptores del neurotransmisor, alteraciones en la conductancia de los canales iónicos o variaciones en la transducción de señales (fig. 18-1). La administración de la droga a más largo plazo puede traducirse en cambios neuroadaptativos en la expresión de los genes relevantes en lo que respecta al efecto farmacológico de la droga; estos cambios están estrechamente vinculados a ciertas adaptaciones del cerebro de las que se cree que intervienen en el aprendizaje y la formación de recuerdos (fig. 18-2). En efecto, las adaptaciones persistentes al consumo de droga modifican de forma efectiva las sinapsis existentes y crean otras nuevas, lo que conduce a una «reorganización de los circuitos» del cerebro. Estas adaptaciones moleculares y celulares duraderas probablemente expliquen los deseos compulsivos y las recaídas que pueden darse mucho después de que se haya dejado de consumir la droga.

La tolerancia farmacodinámica está muy relacionada con otra forma de tolerancia denominada **tolerancia aprendida.** En la **tolerancia conductual,** una forma de tolerancia aprendida, el consumo de droga provoca cambios compensatorios en la conducta que no están relacionados directamente con el efecto farmacológico de la droga, sino más bien con una adaptación a los

efectos de la droga por medio de aprendizaje adquirido mientras el organismo está en el «estado» intoxicado o en el entorno en el que se ha producido la intoxicación. La **tolerancia condicionada** se produce cuando ciertos elementos ambientales asociados a la exposición a una droga inducen cambios compensatorios reflexivos y de anticipación denominados **respuesta de oposición condicionada.** Este mecanismo de condicionamiento es un fenómeno inconsciente, pero lo normal es que sea éste el motivo por el que se producen las recaídas en adictos. Por ejemplo, ver la parafernalia asociada al consumo de una droga como la cocaína (que produce taquicardia) puede provocar una bradicardia de anticipación y, por tanto, inducir el deseo de consumir la droga.

Dependencia y abstinencia

La dependencia suele ir asociada a la tolerancia, y se debe a mecanismos muy relacionados con los que producen la tolerancia



farmacodinámica y aprendida. El **síndrome de dependencia** se debe a la necesidad de que la droga esté presente en el cerebro para mantener un funcionamiento «casi normal». Si se elimina del organismo de forma que ya no ocupe su sitio de acción, las adaptaciones que provocaron la dependencia se descubren y manifiestan en forma de **síndrome de abstinencia agudo** que dura hasta que el sistema se reequilibra en ausencia de la droga (en varios días). Después puede aparecer un **síndrome de abstinencia prolongado,** caracterizado por el **deseo compulsivo** de consumir la droga (es decir, una preocupación intensa por obtener la droga), que puede durar indefinidamente (incluso años). El síndrome de abstinencia prolongado también va asociado a una desregulación sutil del aprendizaje, de los instintos y motivaciones y de la gratificación. Hemos de distinguir este síndrome de ciertos factores premórbidos de riesgo de adicción que no remiten con la abstinencia y de las lesiones cerebrales que aparecen a consecuencia del consumo de droga.

Al igual que la tolerancia, la dependencia conlleva cambios en las vías de señalización celulares (fig. 18-1). Por ejemplo, la regulación al alza que provoca una droga en la vía del AMPc contribuye a que aparezca un síndrome de abstinencia agudo después de haber dejado de consumir la droga, ya que la adenilato ciclasa regulada al alza provoca una respuesta supranormal en las neuronas cuando las cantidades fisiológicas de neurotransmisor estimulan el receptor acoplado al AMPc. Por el contrario, una droga que provoque dependencia, al hacer que disminuya el número de receptores o la sensibilidad de éstos, hace que los receptores regulados a la baja se estimulen menos de lo normal después de interrumpir la administración de la droga.

Los efectos del alcohol ilustran que los mecanismos de excitación e inhibición pueden actuar de forma sinérgica al oponerse a los sistemas de neurotransmisores. La ingesta de alcohol aguda induce una sedación al promover la actividad inhibidora del ácido γ-aminobutírico (GABA) en sus receptores e inhibir la actividad excitadora del glutamato en sus receptores. Con el tiempo, los receptores del GABA se regulan a la baja y su estructura de subunidades se modifica mediante varios mecanismos moleculares, lo que hace disminuir la inhibición que contrarresta los efectos sedantes del alcohol. De manera simultánea, los receptores de tipo NMDA se regulan al alza, lo cual también reduce la inhibición debida al alcohol. Si se interrumpe repentinamente la ingesta de alcohol, la reducción en la inhibición GABAérgica y la potenciación de la excitación glutamatérgica conducen a un estado de hiperactividad del sistema central, con lo que se dan los signos y síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol. El equilibrio entre estas vías de inhibición (GABAérgicas) y de excitación (glutamatérgicas) puede explicar la alternancia entre sedación e hiperactividad característica de la abstinencia del alcohol.

Como la dependencia puede darse sin tolerancia y viceversa, está claro que aquí intervienen los cambios asociados al aprendizaje, que no se deben necesariamente a los efectos farmacológicos de una droga. En la década de 1950, Olds y Milner implantaron electrodos en varias regiones del cerebro de ratas para determinar de forma sistemática qué áreas neuroanatómicas podrían reforzar la autoestimulación. (La autoestimulación consistió en un pulso corto de corriente eléctrica no destructiva liberada al cerebro en el sitio de implantación del electrodo cada vez que el animal pulsaba una palanca.) Se observó que en el **haz del prosencéfalo medio** y el **área tegmentaria ventral (ATV)** del mesencéfalo había una actividad más acusada que en otros sitios. Estos sitios se han denominado «centros del placer», o focos de gratificación del cerebro. Existe un subconjunto de neuronas dopaminérgicas que tiene proyecciones directas del ATV al **núcleo *accumbens*** (NAc) a través del haz del prosencéfalo medio. Se cree que estas neuronas son fundamentales en la vía de gratificación del cerebro, que refuerza el comportamiento motivado y facilita el aprendizaje y la memoria por medio de vínculos con el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Al cortar esta vía o bloquear los receptores de dopamina en el NAc con un antagonista de los receptores de dopamina (como

FIGURA 18-1. Mecanismos de acción farmacológica aguda de los depresores, los opioides y los psicoestimulantes, y desarrollo de la neuroadaptación y la dependencia en respuesta al consumo crónico de sustancias de abuso. A) El alcohol modula los sistemas de neurotransmisores inhibidores y excitadores más importantes del cerebro por medio de sus efectos en los receptores $GABA_A$ y de NMDA, respectivamente. El alcohol es un modulador alostérico positivo de los receptores $GABA_A$. El alcohol aumenta la conductancia de cloruro a través de los receptores $GABA_A$, lo cual provoca una hiperpolarización celular. El alcohol también reduce la conductancia de calcio por los receptores de NMDA, lo cual reduce aún más la excitación celular. Estos efectos dobles sobre los receptores $GABA_A$ y NMDA contribuyen a los efectos ansiolíticos, sedantes y depresores del SNC que tiene el alcohol. Entre las adaptaciones moleculares a la exposición crónica al alcohol se cuentan: *1)* interiorización y disminución de la expresión en la superficie de los receptores $GABA_A$ con una subunidad α_1 «normales»; *2)* aumento de la expresión en superficie de los receptores $GABA_A$ con una subunidad α_4 de «baja sensibilidad al alcohol», y *3)* aumento de la fosforilación de los receptores de NMDA con subunidades NR2B de «conductancia alta». Por tanto, la neuroadaptación provoca tolerancia a los efectos depresores agudos del alcohol y se produce de forma concomitante a la dependencia. Durante el síndrome de abstinencia (es decir, en estado dependiente pero en ausencia de alcohol), estas adaptaciones provocan una hiperexcitabilidad generalizada de las neuronas. La excitación del SNC se expresa en forma de ansiedad, insomnio, delirios y, potencialmente, convulsiones. **B)** Los opioides activan los receptores opioides μ situados en los terminales nerviosos sinápticos. La activación aguda de estos receptores provoca una activación dependiente de las proteínas G de los canales de potasio y la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa. Estos efectos provocan una hiperpolarización celular y una disminución de la liberación de GABA de los terminales nerviosos; el descenso en la liberación de GABA provoca una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV). Entre las adaptaciones moleculares a la estimulación de los receptores opioides μ se cuentan: *1)* aumento de la fosforilación de los receptores opioides μ, lo cual provoca una internalización y una degradación de los receptores; *2)* descenso de la eficacia de la transducción de señales opioides μ, y *3)* hiperactivación de la señalización con la adenilato ciclasa, lo cual favorece la liberación de GABA y aumenta la transcripción génica al activar los factores de transcripción, entre ellos la proteína de unión a elementos de respuesta al AMP cíclico (CREB). Por tanto, la neuroadaptación da lugar a tolerancia a los efectos eufóricos de los opioides. Durante el síndrome de abstinencia (es decir, en estado dependiente pero en ausencia del opioide), el aumento en la liberación de GABA de las interneuronas de inhibición da pie a la inhibición de las neuronas dopaminérgicas del ATV, disforia y anhedonia. **C)** La exposición aguda a cocaína inhibe los transportadores de recaptación de dopamina (DAT), lo cual aumenta la cantidad de dopamina sináptica y la activación de los receptores de dopamina postsinápticos en las sinapsis del núcleo *accumbens*; a su vez, estos efectos provocan sensación de euforia y de aumento de energía. El aumento de dopamina extrasináptica también aumenta la activación del autorreceptor D_2, lo que reduce la síntesis de dopamina. La anfetamina libera las reservas vesiculares de transmisor al citoplasma e inhibe la recaptación de neurotransmisor en las vesículas; estos efectos combinados aumentan las concentraciones de neurotransmisor en la hendidura sináptica. Durante una exposición crónica al psicoestimulante, aumenta la expresión del DAT, disminuye el número de receptores de dopamina postsinápticos y se agota la dopamina presináptica. Por tanto, la neuroadaptación provoca tolerancia a los efectos eufóricos de los psicoestimulantes. Durante el síndrome de abstinencia (es decir, en el estado dependiente pero en ausencia del psicoestimulante), la reducción de la presencia de dopamina que se da por el descenso en la síntesis de dopamina y el aumento de la eliminación por medio de los DAT reduce la activación de los receptores de dopamina postsinápticos y la sensación de disforia, fatiga y anhedonia. PKA, proteína cinasa A.

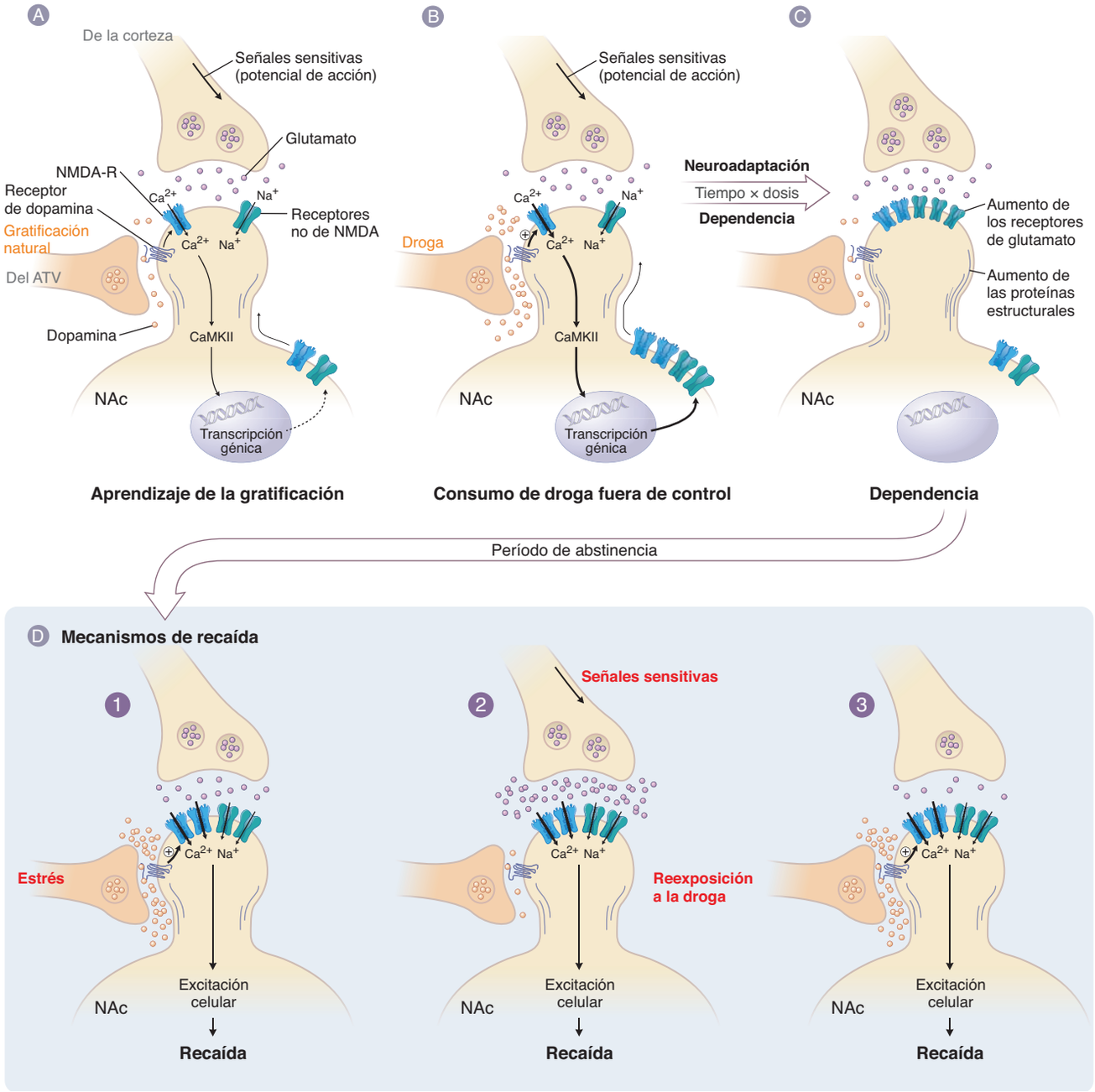


FIGURA 18-2. Cambios sinápticos que vinculan los estímulos ambientales, los efectos de las drogas y el aprendizaje de la gratificación en la dependencia de las drogas y mecanismos de recaída tras la abstinencia. A) Las gratificaciones naturales como la comida o el sexo aumentan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (NAc) y dan lugar a un aprendizaje de la gratificación que vincula los estímulos ambientales relevantes (señales sensitivas) con los elementos de gratificación concurrentes al alterar los circuitos neuronales en las áreas asociativas del cerebro. Las neuronas espinosas del NAc reciben las informaciones glutamatérgicas de la corteza que transfieren información sobre señales sensitivas y las informaciones dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV). Las informaciones glutamatérgicas se transmiten por medio de los receptores de NMDA (permeables al calcio) y receptores no NMDA (permeables al sodio). La liberación coincidente de dopamina y glutamato potencia la señalización de NMDA, activa las cinasas dependientes de calmodulina (CaMKII) y en última instancia altera la transcripción de los genes de proteínas estructurales y los genes de receptores de glutamato. Se cree que estos cambios sinápticos subyacen al aprendizaje de la gratificación. **B)** Las drogas inducen una liberación amplificada de dopamina y activan las mismas adaptaciones sinápticas como reforzadores naturales. Por tanto, se cree que las drogas «se apropian» de los sistemas de aprendizaje de la gratificación cerebrales evolutivos de una forma que hace que se consuman drogas sin control. **C)** Después del consumo crónico de drogas, las adaptaciones sinápticas dan lugar a «sinapsis potenciadas». Esta potenciación está mediada por un aumento en el tamaño de la espina dendrítica, un aumento en la expresión de las proteínas estructurales y un aumento en la expresión en superficie de los receptores de glutamato; todas estas adaptaciones ocurren como respuesta a cambios transcripcionales a largo plazo. **D)** Tras un período de abstinencia del consumo de drogas, varios mecanismos pueden inducir una recaída en el comportamiento de consumo de drogas. (1) El estrés puede desencadenar una recaída al aumentar la liberación de dopamina. En este estado potenciado, la dopamina puede desencadenar una excitación celular y dar lugar a comportamientos de recaída. (2) La exposición a señales sensitivas relacionadas con las drogas puede desencadenar una recaída por medio de un aumento de la liberación de glutamato, y el aumento de la expresión en superficie de los receptores de glutamato puede inducir la excitación celular y una recaída. (3) La exposición a pequeñas cantidades de una droga puede reactivar la recaída en la autoadministración de droga en este estado potenciado, ya que la liberación amplificada de dopamina puede desencadenar una excitación celular.

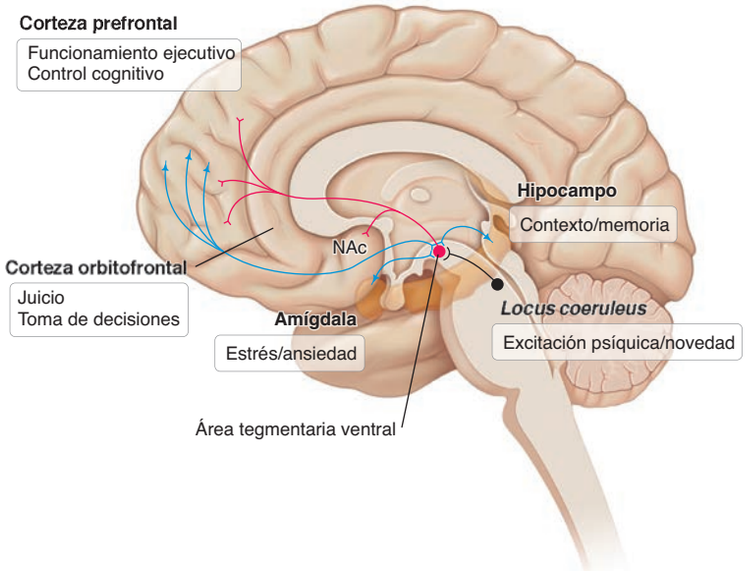


FIGURA 18-3. Integración de los sistemas conductuales del cerebro por medio de conexiones a la vía dopaminérgica mesolímbica. Las neuronas noradrenérgicas que emergen del *locus coeruleus (en negro)* transfieren información relativa a la novedad y la excitación psíquica a las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV). El ATV tiene proyecciones que van al núcleo *accumbens* (NAc) y la corteza *(en rojo)*. Varias informaciones entrantes del cerebro modifican las señales de salida del ATV: la información entrante glutamatérgica de la corteza prefrontal conecta la función ejecutiva y el control cognitivo; las entradas excitadoras procedentes de la amígdala señalizan el estrés y la ansiedad, y las informaciones entrantes glutamatérgicas del hipocampo transmiten información contextual y experiencias pasadas *(en azul)*. Juntas, todas estas múltiples informaciones entrantes modifican la señalización en la vía dopaminérgica mesolímbica y modulan la percepción del placer.

el haloperidol; v. cap. 13) se reduce la autoestimulación eléctrica del ATV. Es más: la liberación de dopamina en el NAc puede detectarse *in vivo* mediante la técnica de microdiálisis, en la que se inserta una cánula en una región concreta del cerebro para determinar las concentraciones de neurotransmisores. Estas mediciones muestran que los aumentos en la concentración de dopamina están asociados a la autoadministración de droga en animales de laboratorio y que las sinapsis dopaminérgicas del NAc están activas durante la estimulación eléctrica de la vía de gratificación del cerebro, lo cual apuntala la hipótesis de que la dopamina del NAc es necesaria para la gratificación. Las drogas que pueden causar dependencia se las autoadministran con facilidad los animales directamente en el ATV, el NAc o las zonas corticales o subcorticales que inervan estas dos áreas, normalmente a costa incluso de ingerir alimentos (fig. 18-3).

Aunque la vía dopaminérgica media las gratificaciones, la dopamina también puede acrecentar la prominencia de los estímulos, alertar al organismo de la importancia de los estímulos y guiar la actividad motora de búsqueda de estímulos de gratificación. Como hemos explicado antes, *la vía de la dopamina se activa con todas las drogas.* Lo más reseñable es que los comportamientos necesarios para la supervivencia de la especie (p. ej., alimentación, reproducción y exploración) también provocan una liberación de dopamina en el NAc pero en un grado mucho menor, lo cual indica que las drogas posiblemente se «apropien» farmacológicamente de las funciones evolutivas normales de las vías de gratificación. Con experiencias repetidas por medio de un condicionamiento (es decir, la asociación de un elemento del entorno con la gratificación mediante la reorganización de los circuitos cerebrales), esta vía dopaminérgica también se activa durante la *anticipación* de la gratificación, como puede verse en humanos mediante técnicas de neuroimágenes funcionales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) cuando los adictos se exponen a señales sensitivas relacionadas con la droga. Aunque las neuronas dopaminérgicas que vinculan el ATV con el NAc actúan como la vía común final de gratificación, estas neuronas reciben informaciones de varias regiones del cerebro (la corteza, el hipocampo, el tálamo, la amígdala y los núcleos del rafe) que modifican la gratificación y por tanto median el aprendizaje asociado a las gratificaciones (fig. 18-4).

Como el síndrome de abstinencia de determinadas drogas puede resultar perjudicial, durante muchos años se ha pensado que la evitación de un síndrome de abstinencia agudo podía ser la motivación principal de un abuso continuo. No obstante, esta explicación no concordaba con estas observaciones: que los efectos de la adicción se experimentaban mucho tiempo después de que hubieran remitido los síntomas físicos de abstinencia; que la abstinencia puede darse sin una búsqueda concomitante de la droga, como suele ocurrir en el tratamiento del dolor agudo, y que varias drogas como los estimulantes, los alucinógenos y los canabinoides causan una dependencia notable sin un síndrome de abstinencia agudo prominente. Años después de que un adicto haya dejado de utilizar una sustancia, puede experimentar deseos intensos y, por tanto, tendrá predisposición a las **recaídas.** La probabilidad de las recaídas es especialmente grande en situaciones en las que los individuos experimentan de forma simultánea tanto estrés como el contexto en el que consumió anteriormente la droga. En parte, esto se debe a la interacción entre los circuitos de gratificación y memoria en el cerebro que, en circunstancias normales, asignan un valor emocional a determinados recuerdos. De ahí que los puntales emocionales de la búsqueda de droga estén vinculados tanto a estímulos socioambientales como a los efectos subjetivos de la droga, cada uno de los cuales puede tener tanto vínculos aversivos como gratificantes con experiencias previas por medio del aprendizaje. Ésta es una explicación más compleja que la «mera» evitación de un síndrome de abstinencia agudo.

MECANISMOS DE LA ADICCIÓN

La actividad de búsqueda de la droga característica de la adicción se debe a la interacción entre los mecanismos de aprendizaje y de gratificación y la predisposición individual a sufrir una adicción.

Aprendizaje y aparición de una adicción

El reconocimiento de que la autoadministración crónica de una droga provoca cambios duraderos en la experiencia de la gratificación nos ha permitido saber que los circuitos neuronales que intervienen nunca pueden volver a su estado anterior al consumo de la droga. El término **alostasia** describe este proceso adaptativo duradero y en evolución gradual de las vías de gratificación del cerebro con una exposición repetida a las drogas de las que se ha abusado. La alostasia implica que la línea de base a la que

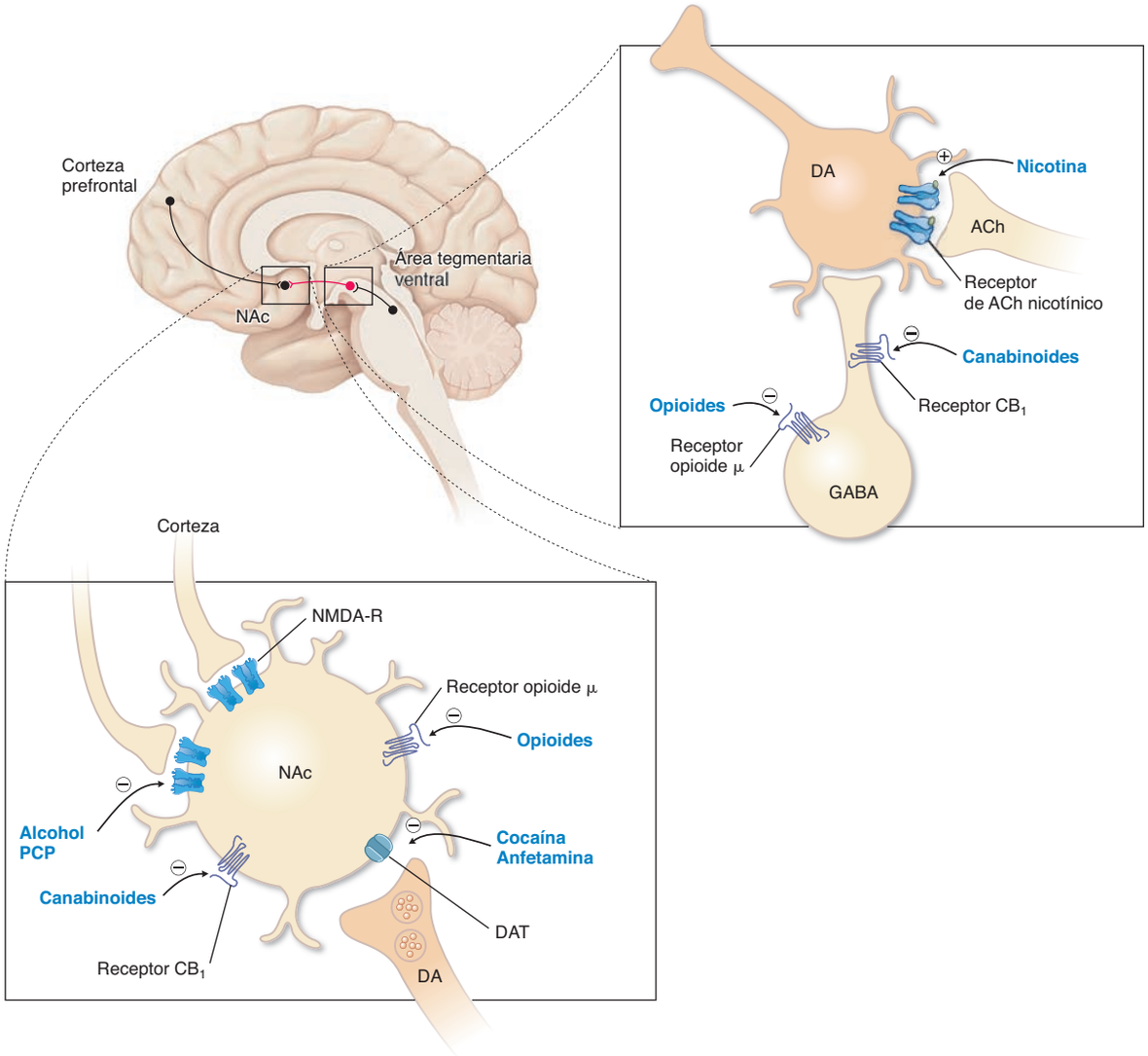


FIGURA 18-4. La vía dopaminérgica mesolímbica: un sustrato común final para los efectos de gratificación de las drogas. Todas las drogas activan la vía dopaminérgica mesolímbica, que se compone de las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV) que se proyectan al núcleo *accumbens* (NAc). Distintas interneuronas interactúan con las neuronas del ATV y las neuronas del NAc para modular la neurotransmisión mesolímbica. La **nicotina** interactúa con los receptores colinérgicos nicotínicos excitadores localizados en los somas de las neuronas dopaminérgicas del ATV para aumentar la liberación de dopamina (DA) en el NAc. La **cocaína** actúa predominantemente en la terminación nerviosa dopaminérgica inhibiendo la recaptación de dopamina a cargo del transportador de dopamina (DAT), lo cual aumenta la dopamina en la sinapsis, pudiendo afectar al NAc. La **anfetamina** también actúa en los terminales nerviosos dopaminérgicos de forma que facilita la liberación de la dopamina almacenada en las vesículas, y posiblemente potencie el transporte inverso de dopamina mediante DAT *(esto no está ilustrado en la figura).* Tanto los **canabinoides** como los **opioides** reducen la liberación de GABA de las interneuronas inhibidores locales del ATV, lo cual desinhibe la actividad de las neuronas dopaminérgicas y aumenta la neurotransmisión dopaminérgica. Los canabinoides y los opioides pueden actuar también dentro del NAc. El **alcohol** y otros **depresores del SNC** actúan en los receptores de NMDA (NMDA-R) de forma que reducen la neurotransmisión glutamatérgica en el NAc. Los efectos del alcohol sobre las neuronas dopaminérgicas del ATV parecen ser tanto excitadores como inhibidores, y son objeto de investigación activa *(esto no está ilustrado en la figura).* ACh, acetilcolina; PCP, fenciclidina.

vuelve el cerebro tras dejar de utilizar la droga puede cambiar incluso después de que haya remitido un síndrome de abstinencia agudo. (Esto va en contraposición a la homeostasis, que se define como el proceso en el que un sistema se equilibra repetidamente con la *misma* línea de base.) De acuerdo con esto, aun cuando la droga ya no esté presente en el cerebro, el adicto no puede experimentar emociones positivas de la forma en que lo hacía antes de empezar a consumir la droga (esto se denomina **anhedonia**); los intentos infructuosos de recobrar el estado «casi normal» de antes impulsan la búsqueda de la droga. En estudios con humanos y animales se han hallado indicios de una neuroadaptación a largo plazo en las concentraciones alteradas de neurotransmisor (p. ej., un agotamiento de dopamina y serotonina después del consumo crónico de alcohol o estimulantes), cambios en los receptores del neurotransmisor, alteraciones en las vías de transducción de señales, cambios en la expresión génica y alteraciones en la configuración y el funcionamiento sinápticos. En el ámbito clínico, los pacientes con síndrome de abstinencia no sólo refieren deseo compulsivo sino también disforia, alteraciones del sueño y mayor reactividad al estrés (p. ej., crisis de angustia) que pueden durar semanas, meses o años después de haberse deshabituado de la droga.

Una idea errónea común es que los adictos buscan el placer y que su atención a las drogas representa un abandono de la vida con el que caen en un hedonismo irresponsable. La concepción actual de las adicciones admite la heterogeneidad del proceso

adictivo. En algunas personas pueden predominar los factores de gratificación **(refuerzo positivo),** y los «subidones» o la sensación de euforia motivan el consumo de la droga. En otras personas predominan los factores de alivio **(refuerzo negativo),** como beber para reducir el estrés o disminuir la disforia de un síndrome de abstinencia prolongado. Son muchos los adictos que se automedican para no sentir tanto el sufrimiento que conllevan los trastornos psiquiátricos y médicos concomitantes. Es más, las motivaciones para consumir droga al principio del curso de la adicción pueden ser muy diferentes de las motivaciones que se dan a medida que avanza la enfermedad (fig. 18-5). Como resultado de la alostasia, el refuerzo positivo es poco común en las fases posteriores de la enfermedad. Por ejemplo, beber en la adolescencia para mitigar la timidez puede progresar a beber para experimentar euforia y desinhibición. Al final, después de años bebiendo para emborracharse, una persona de mediana edad puede beber para evitar la depresión y la ansiedad asociadas al síndrome de abstinencia, o tal vez para aliviar su dolor crónico. El consumo de droga en cada una de estas situaciones está vinculado por medio del aprendizaje a elementos del entorno asociados con el consumo de droga o a los recuerdos y las emociones, cada uno de los cuales puede desencadenar el deseo compulsivo y la búsqueda de la droga.

Lo esencial de la adicción es el comportamiento de búsqueda de la droga, en el que un individuo no puede controlar la necesidad urgente de obtener y consumir una sustancia psicoactiva a pesar de las consecuencias negativas reconocidas y a costa de otras necesidades que normalmente componen una vida equilibrada. Varios estudios en animales de laboratorio indican que el comportamiento de búsqueda de droga es el resultado de un «aprendizaje de la gratificación» disfuncional: es decir, los procesos que guían el organismo para cubrir sus necesidades u objetivos se han deteriorado. Por consiguiente, si el organismo emprende una actuación que desemboca en un objetivo o «gratificación» (p. ej., la autoadministración de un agente psicoactivo), y si el organismo «aprende» que su actuación ha dado lugar a la gratificación, aumenta la probabilidad de emprender ese comportamiento. Por ejemplo, si una persona toma cocaína por primera vez y encuentra la experiencia placentera o ve que alivia los síntomas depresivos que está sufriendo, se refuerza la búsqueda y el consumo de cocaína. La experiencia intensa que brinda la cocaína, asociada a gratificaciones naturales como la comida y el sexo, da lugar a que se gaste energía en obtener cocaína en vez de en otras gratificaciones. Así pues, la cocaína se ha «apropiado» de forma eficaz de los sistemas de aprendizaje de las gratificaciones, y con ello desvía la conducta en el futuro en favor de obtener cocaína en vez de gratificaciones naturales. La reexposición a estados ambientales o afectivos que estén asociados al consumo de cocaína sirve de señal para incrementar la conducta de búsqueda de esa droga. Por ejemplo, una reexposición a la parafernalia de la droga puede inducir un deseo intenso, un comportamiento de búsqueda de la droga y recaídas en adictos a la cocaína.

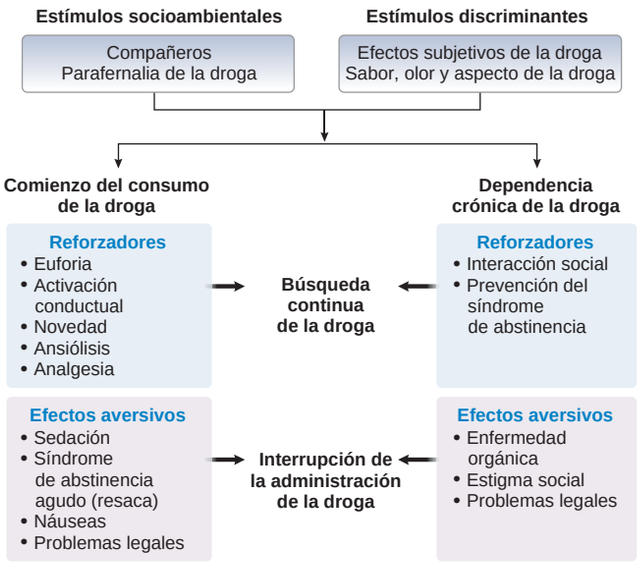


FIGURA 18-5. Determinantes clínicos del cambio en la búsqueda de droga durante el curso vital de la adicción. Los puntales motivacionales de la búsqueda de droga están determinados por varios estímulos socioambientales acoplados a los efectos subjetivos de la droga. Los reforzadores de la autoadministración de la droga dan lugar a un consumo continuo de ésta, mientras que los efectos aversivos contribuyen a interrumpir su autoadministración; que una persona siga consumiendo droga depende de que predominen los efectos reforzantes o aversivos en las circunstancias en que se encuentre. Las vías de gratificación del cerebro se alteran durante el curso de administración repetida de la droga, de forma que los efectos reforzantes y aversivos suelen ser diferentes cuando se consume por primera vez la droga en comparación con etapas posteriores en que la autoadministración puede volverse repetitiva y fuera de control. En última instancia, que la adicción progrese o que el trastorno adictivo pueda detenerse estará determinado por la modificación asociada al aprendizaje de los efectos aversivos y reforzantes de las drogas mediante intervenciones psicosociales.

Variables que afectan a la aparición de una adicción

La aparición de una adicción depende de la naturaleza de la droga; de los rasgos genéticos, adquiridos, psicológicos y sociales del consumidor, y de factores ambientales.

La capacidad de una droga de activar los mecanismos de gratificación guarda una relación estrecha con su capacidad de causar adicción. Las propiedades farmacocinéticas de la droga pueden influir notablemente en sus efectos en el cerebro. En general, cuanto más rápido aumenten las concentraciones de droga en las neuronas diana, mayor será la activación de las vías de gratificación. Por ejemplo: muchas drogas son muy lipófilas y pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Además, la inyección directa o la absorción rápida de droga por un área de superficie grande (p. ej., a través de los pulmones al fumar) resulta mucho más reforzante que una absorción más lenta a través de la mucosa intestinal o nasal. Es más: las drogas que se eliminan rápidamente son más adictivas que las que se eliminan despacio, ya que la eliminación lenta de una droga mantiene la concentración de ésta en el sitio de acción durante un período mayor, lo cual hace que disminuya la intensidad de un síndrome de abstinencia agudo.

La importancia de los efectos farmacocinéticos queda manifiesta con el potencial adictivo de las diversas formas de cocaína (fig. 18-6); estos principios son aplicables directamente a otras drogas. En las montañas andinas se consumen mucho las hojas de coca mascándolas o en infusiones: esto tiene un potencial adictivo relativamente bajo, por el incremento lento de la concentración de droga y la escasa concentración plasmática máxima que se alcanza con su absorción a través de la mucosa bucal o intestinal. La rápida absorción de la cocaína a partir de la mucosa nasal es sustancialmente más reforzante. Las formas más reforzantes y adictivas de cocaína son las inyecciones intravenosas y la inhalación de la forma de base libre fumada *(crack)*, ya que ambas dan lugar a una elevación muy rápida de la concentración en plasma y a una concentración máxima alta de la droga.

Cada persona reacciona de una forma diferente a las drogas. Algunas personas consumen una droga una vez y nunca vuelven

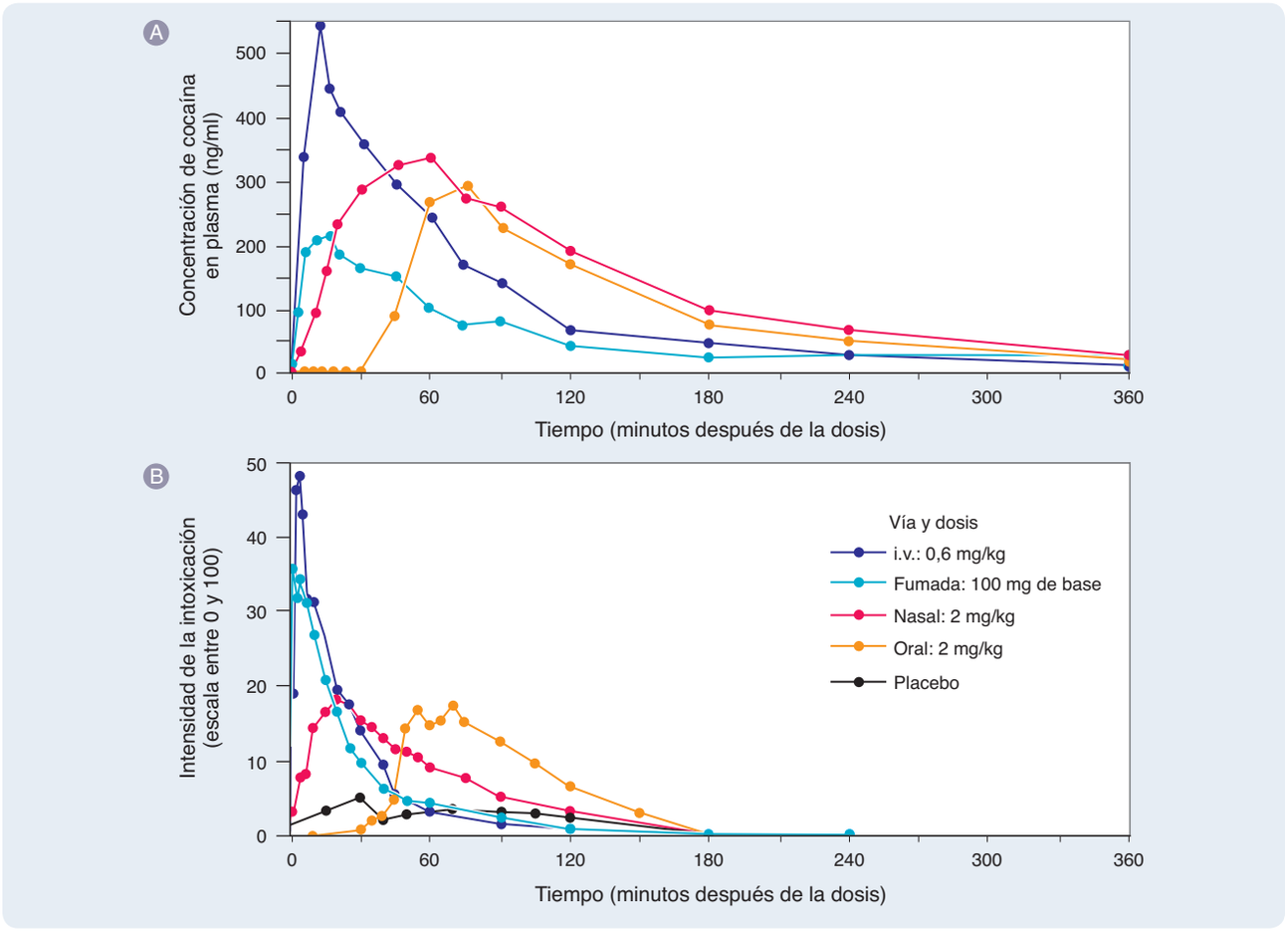


FIGURA 18-6. Concentraciones de cocaína en plasma e intensidad de la intoxicación en función de la vía de administración de la droga. La farmacocinética **(A)** y la farmacodinámica **(B)** de la cocaína dependen en gran manera de la vía de administración de la droga. Con la cocaína intravenosa (i.v.) y la base libre de cocaína fumada se alcanzan muy rápido las concentraciones máximas en plasma **(A)** y valores altos de intoxicación **(B).** Por el contrario, a través de las vías de administración nasal y oral, las concentraciones de droga en plasma ascienden más despacio **(A)** y la intensidad de la intoxicación es menor **(B).** Como la elevación de la concentración de la droga en plasma es muy rápida y la intensidad de la intoxicación que se alcanza es muy elevada, la cocaína fumada y la cocaína por vía intravenosa conllevan un riesgo mayor de adicción que al consumirla por vía nasal u oral.

a tomarla; otras consumen una droga repetidas veces en cantidades moderadas sin sufrir adicción; en otras, la primera vez que consumen una droga experimentan un efecto tan intenso que la probabilidad de que se vuelvan adictas es elevada. Los factores que hacen que los individuos sean más o menos vulnerables a la adicción tras la exposición a una droga determinada son de continuo interés en investigación. Se han identificado varios factores genéticos, adquiridos, psicosociales y ambientales de predisposición o protección, pero (como es de esperar con una enfermedad compleja y multifactorial) *por separado* cada uno puede explicar sólo un componente relativamente pequeño del riesgo de adicción. Los factores individuales son, entre otros: *1)* la resistencia o sensibilidad a los efectos agudos de una droga determinada; *2)* las diferencias en el metabolismo de las drogas; *3)* los cambios posibles y neuroadaptativos con la exposición crónica a las drogas, *4)* los rasgos de personalidad y los trastornos psiquiátricos y médicos concomitantes que inclinan a una persona a consumir una droga, y *5)* la predisposición del individuo a sufrir lesiones cerebrales por el consumo de una droga que puedan modificar los efectos de ésta.

Se han estudiado las influencias genéticas en individuos con dependencia del alcohol. Las estimaciones de heredabilidad indican que los factores genéticos representan entre un 50 % y un 60 % de la variancia asociada al abuso de alcohol, pero no se conocen los factores determinantes concretos que llevan a una persona al alcoholismo. De hecho, muchos individuos cuyos antecedentes familiares les predisponen en gran medida a la dependencia del alcohol no sufren el trastorno. El abuso y la dependencia de alcohol son fenotipos complejos determinados por varios genes, las exposiciones ambientales durante toda una vida, las interacciones entre los genes y el medio, las interacciones entre los genes y la conducta, y las interacciones de los genes entre sí.

Los ejemplos más conocidos de genes que posiblemente alteren el riesgo de dependencia del alcohol son los genes del metabolismo del alcohol, incluidos aquellos que codifican las alcohol deshidrogenasas ADH1B*2, ADH2 y ADH3, que metabolizan el alcohol más rápido, y los que codifican determinadas aldehído deshidrogenasas (en especial la ALDH*2). Los polimorfismos de estos genes alteran la actividad enzimática y con ello aumentan las concentraciones de acetaldehído, lo que da lugar a los síntomas aversivos que actúan como elemento disuasorio de beber alcohol y de desarrollar dependencia del alcohol.

La sensibilidad al alcohol es un rasgo de origen fisiológico en el que influye la herencia genética. La sensibilidad baja al alcohol **(tolerancia innata alta)** conlleva un riesgo mayor de padecer alcoholismo. Schuckit y sus colaboradores han hallado indicios

de un vínculo genético entre el fenotipo «baja intensidad de respuesta» y la misma región del cromosoma 1 que está vinculada al fenotipo «dependencia del alcohol». No obstante, la respuesta subjetiva al alcohol es un rasgo complejo en el que influyen varios sistemas de neurotransmisores. Por ejemplo, las personas con el alelo *GABRA2* asociado a la dependencia del alcohol tienen una respuesta subjetiva suavizada al alcohol, y las personas que portan la variante ASP40 del receptor opioide o las que portan un determinado polimorfismo de nucleótido simple del receptor de canabinoides parecen tener una respuesta eufórica al alcohol más pronunciada.

Papel de las características de la personalidad y los trastornos concomitantes en las adicciones

La caracterización clínica de las personas que sufren un trastorno por consumo de drogas se ha estudiado con mayor exhaustividad con la dependencia del alcohol. La clasificación de Cloninger de los subtipos alcohólicos relaciona las diferencias genéticas y neurobiológicas con la edad de aparición del alcoholismo y los rasgos de personalidad. El alcoholismo de tipo 1 (aparición «tardía») se caracteriza por problemas con el alcohol después de los 25 años de edad, menor comportamiento antisocial, ocasionalidad del consumo espontáneo o la pérdida de control, y sentimiento de culpa y preocupación por el alcoholismo que se padece. Los alcohólicos de tipo 1 no buscan la emoción, evitan los daños y dependen de la aprobación de otras personas. Por el contrario, el alcoholismo de tipo 2 se caracteriza por la aparición temprana de problemas con el alcohol (antes de los 25 años), comportamiento antisocial, alta frecuencia de búsqueda de alcohol y pérdida de control y poca preocupación por las consecuencias del consumo o sus efectos en otras personas. En las predisposiciones genéticas a la dependencia del alcohol de aparición tardía influyen notablemente varios factores ambientales desencadenantes, mientras que en las de aparición temprana influye menos el entorno. La clasificación de Lesch distingue cuatro subtipos de alcoholismo: el tipo 1 presenta síntomas del síndrome de abstinencia, incluidos delirios y convulsiones por el alcohol, relativamente pronto en el historial de consumo; el tipo 2 presenta ansiedad relacionada con conflictos premórbidos; el tipo 3 se caracteriza por trastornos del estado de ánimo asociados, y el tipo 4 tiene lesiones cerebrales premórbidas y problemas sociales asociados. En la actualidad se están examinando los subtipos de alcoholismo como factores de predicción de la respuesta a los fármacos empleados para tratar el alcoholismo. Por ejemplo, los alcohólicos de aparición temprana pueden agudizar su consumo y su conducta impulsiva en respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mientras que los alcohólicos de aparición tardía pueden mejorar con un ISRS.

Según un gran estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, las probabilidades de sufrir un trastorno mental son tres veces mayores si una persona tiene un trastorno por consumo de droga que si no lo tiene. En orden decreciente de asociación, estos diagnósticos psiquiátricos son, entre otros, trastorno afectivo bipolar, trastorno de personalidad antisocial, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad. Los trastornos por consumo de drogas tienen tasas mayores de incidencia en personas con alcoholismo, y el alcoholismo es más frecuente entre personas con adicción a otras drogas. En vista de la relación entre los trastornos psiquiátricos y los trastornos por consumo de drogas, se han formulado teorías de patogenia y estrategias de tratamiento comunes. Por ejemplo, las personas con trastorno depresivo mayor tienen entre dos y tres veces más probabilidades de sufrir un trastorno por consumo de drogas a lo largo de su vida que las que no tienen depresión, y los agravamientos de los síntomas del estado de ánimo suponen factores desencadenantes importantes de las recaídas en el consumo de drogas (y viceversa). Hay que señalar que estas asociaciones parecen ser genéricas con respecto a las drogas de las que se abusa, lo cual indica que este abuso está relacionado más con la disponibilidad que con un mecanismo de acción farmacológico específico.

La discapacidad física y el dolor, asociados a una enfermedad o una lesión traumática, pueden incrementar enormemente el riesgo de un trastorno por el consumo concomitante de drogas. Es más: el consumo de drogas no sólo complica determinadas afecciones médicas, sino que con muchas de estas enfermedades (p. ej., cirrosis o lesiones cerebrales traumáticas causadas por accidentes con vehículos de motor) tendría que considerarse también el consumo de alcohol y de drogas como un factor causal importante. De igual forma, del *aumento* en la percepción del dolor ahora se sabe que es una complicación importante de la administración crónica de opioides **(hiperalgesia por opioides).** Por consiguiente, muchos médicos del dolor ya no aconsejan la administración a largo plazo de analgésicos opioides para tratar el dolor crónico (no terminal), pues admiten que la deshabituación de un paciente del consumo crónico de opioides puede ser en muchos casos preferible a seguir aumentando continuamente la dosis del opioide. En conclusión, los trastornos por consumo de drogas no sólo son enfermedades por sí mismas, sino que tienen consecuencias comunes con muchos trastornos médicos psiquiátricos que, a su vez, se agravan aún más al consumir drogas de forma continua.

LAS DROGAS

Muchas sustancias psicoactivas presentan potencial de abuso debido a que activan la entrada de información en las vías de gratificación del cerebro. Es fundamental conocer la farmacología propia de cada agente para tratar, como es debido, las complicaciones por las sobredosis, las consecuencias metabólicas y la toxicidad en los órganos que conlleva el abuso de estas drogas. Hay varias drogas de fácil acceso y que se consumen mucho que pueden causar dependencia y que exigen un gasto enorme en la sanidad pública (p. ej., el alcohol y la nicotina). Hay otros agentes que suelen recetarse con fines médicos reconocidos y cuyos mecanismos de acción vienen explicados de forma detallada en capítulos anteriores (p. ej., los opioides, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los estimulantes). Estos agentes representan una causa importante de dependencia yatrógena en los pacientes, y el abuso de fármacos recetados es probable que suponga el mayor problema en Estados Unidos en cuanto a drogas. Existen otros agentes de los que se suele abusar y que no se recetan de manera habitual en la práctica médica, a los que normalmente sólo puede accederse mediante fuentes ilícitas (p. ej., la cocaína, la heroína). Por último, algunas drogas afectan a receptores que se están intentando aprovechar como posibles dianas de intervención terapéutica, y resulta controvertido si deben regularse y cómo (p. ej., el cannabis, la nicotina).

Opioides

Los alcaloides opioides se han venido utilizando en el ámbito médico durante siglos para inducir la analgesia, tratar la diarrea y la tos e inducir el sueño. Los efectos de los opioides en el SNC son bifásicos: inducen una activación conductual a dosis bajas y sedación a dosis más altas. Estos agentes deprimen la respiración, y la muerte por una sobredosis de opioides se debe invariablemente a una parada respiratoria. El receptor opioi-

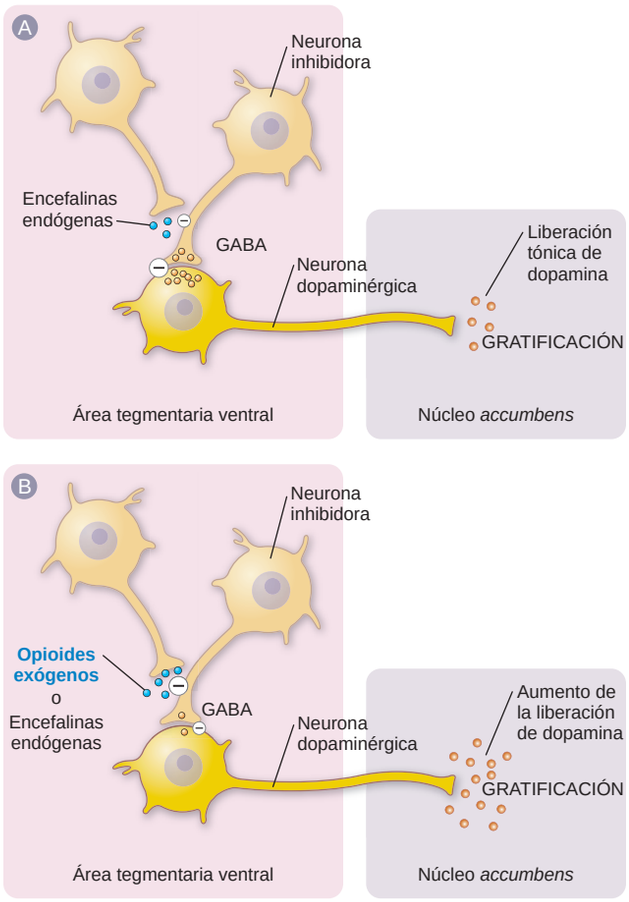


FIGURA 18-7. Intervención de los opioides en la vía de gratificación del cerebro. A) Las neuronas GABAérgicas inhiben de forma tónica las neuronas dopaminérgicas que salen del área tegmentaria ventral y que son las responsables de la gratificación. Estas neuronas GABAérgicas pueden inhibirse con las encefalinas endógenas, que modulan localmente la liberación de neurotransmisor en el terminal nervioso GABAérgico. **B)** La administración de opioides exógenos reduce la liberación de GABA y desinhibe las neuronas de gratificación dopaminérgicas. El aumento de liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* señaliza una gratificación intensa.

de μ parece ser el subtipo más importante para las acciones de refuerzo de los opioides. Los adictos describen una sensación eufórica intensa («subidón») que dura menos de 1 min tras la inyección intravenosa de heroína, y esa parece ser la razón por la que abusan de ella.

Parece que existen dos vías mediante las cuales los opioides interactúan con el sistema de gratificación del cerebro. Un sitio de acción se halla en el ATV, donde las neuronas GABAérgicas inhiben de forma tónica las neuronas dopaminérgicas que activan la vía de gratificación del cerebro en el NAc. Estas interneuronas GABAérgicas pueden inhibirse mediante las encefalinas endógenas, que se unen a los receptores opioides μ de los terminales GABAérgicos. Como los opioides exógenos como la morfina también se unen a los receptores opioides μ y los activan (v. cap. 17), los que son administrados por vía exógena pueden activar la vía de gratificación cerebral al desinhibir las neuronas dopaminérgicas del ATV (figs. 18-4 y 18-7). La segunda vía se localiza en el NAc. Los opioides que actúan en esta región pueden inhibir las neuronas GABAérgicas que se proyectan hacia el ATV, tal vez como parte de un bucle de retroalimentación inhibidora. La importancia relativa de estas dos vías aún es objeto de debate. Como ilustra el caso del señor A., la dependencia de los opioides puede provocar alteraciones importantes en estas vías de gratificación, que se manifiestan en forma de deseo compulsivo de consumir opioides y una probabilidad elevada de recaída mucho tiempo después de que hayan remitido los síntomas físicos de la abstinencia. El agonista parcial buprenorfina se une a los circuitos de gratificación mediados por los receptores opioides μ, los modula y puede disminuir en gran medida el deseo compulsivo de consumir opioides, como demuestra el caso del señor A. (fig. 18-8).

La gran cantidad de información que llega a los circuitos de gratificación del cerebro pone de manifiesto las posibilidades de que coincida la adicción a los opioides con la de otras drogas farmacológicamente dispares **(dependencia cruzada).** Por ejemplo, la autoadministración de opioides junto con otras drogas psicoactivas, como la combinación de cocaína y heroína *speedball*, sirve para potenciar la gratificación (v. fig. 18-4); esta combinación también acrecienta el riesgo de abuso y muerte por sobredosis. Además, las recetas de opioides sin fecha límite después de una intervención quirúrgica pueden desencadenar una recaída en otra droga de la que la persona fuera dependiente antes y de la que hubiera conseguido abstenerse, aun cuando el individuo nunca hubiera sido adicto a los opioides. No obstante, el potencial adictivo no debería disuadir a los médicos de recetar un medicamento con fines médicos legítimos.

Por desgracia, los opioides suelen recetarse menos de lo debido para tratar el dolor porque la tolerancia (que se manifiesta en forma de petición de dosis cada vez mayores del fármaco) se interpreta erróneamente como adicción. La tolerancia es un efecto previsible del fármaco, y los médicos tienen que estar preparados para aumentar la dosis, si es necesario, para mantener a raya el dolor del paciente. Dadas las altas probabilidades de que aparezcan síntomas de abstinencia tras dejar de tomar un opioide, los médicos deben tener la precaución también de reducir las dosis del opioide y explicar al paciente por qué se le reducen. Por último, a los pacientes drogadictos que se sometan a una intervención o necesiten analgesia por otros motivos deberá tratárseles con suficiente medicación como para conseguir la analgesia, y es posible que necesiten dosis considerablemente mayores por el hecho de tener una tolerancia previa a los opioides. Éste puede ser un problema común cuando los pacientes están tomando buprenorfina de forma crónica. Ésta puede bloquear parcialmente los efectos de los analgésicos opioides, ya que es un agonista parcial de los receptores opioides, y un paciente puede necesitar dosis de opioides muy superiores a lo habitual para alcanzar una analgesia adecuada. No obstante, siempre que se administren opioides, tiene que conocerse el modo exacto en que se aplicará la decisión de interrumpir la administración del fármaco, y el tratamiento estará determinado por la base fisiológica del dolor esperado en vez de permitir que continue indefinidamente.

Aunque todos los opioides pueden causar tolerancia y dependencia, ciertos opioides son más reforzantes y tienen más probabilidades de inducir un comportamiento de búsqueda de droga. Los opioides asociados a la elevación más rápida de la concentración en el cerebro de la droga, incluidos los inyectados por vía intravenosa, son los que tienen más probabilidades de abuso. El abuso del fármaco oxicodona (vendido como OxyContin® de liberación modificada), que suele recetarse para el dolor entre moderado y grave, ha recibido mucha publicidad por un mal uso y por casos de adicción yatrógena cuando los pacientes toman el medicamento «del modo en que se lo han recetado». Los adictos experimentados han aprendido que los comprimidos orales de oxicodona pueden fragmentarse, disolverse e inyectarse. Esta forma de administración da lugar a una elevación mucho más rápida

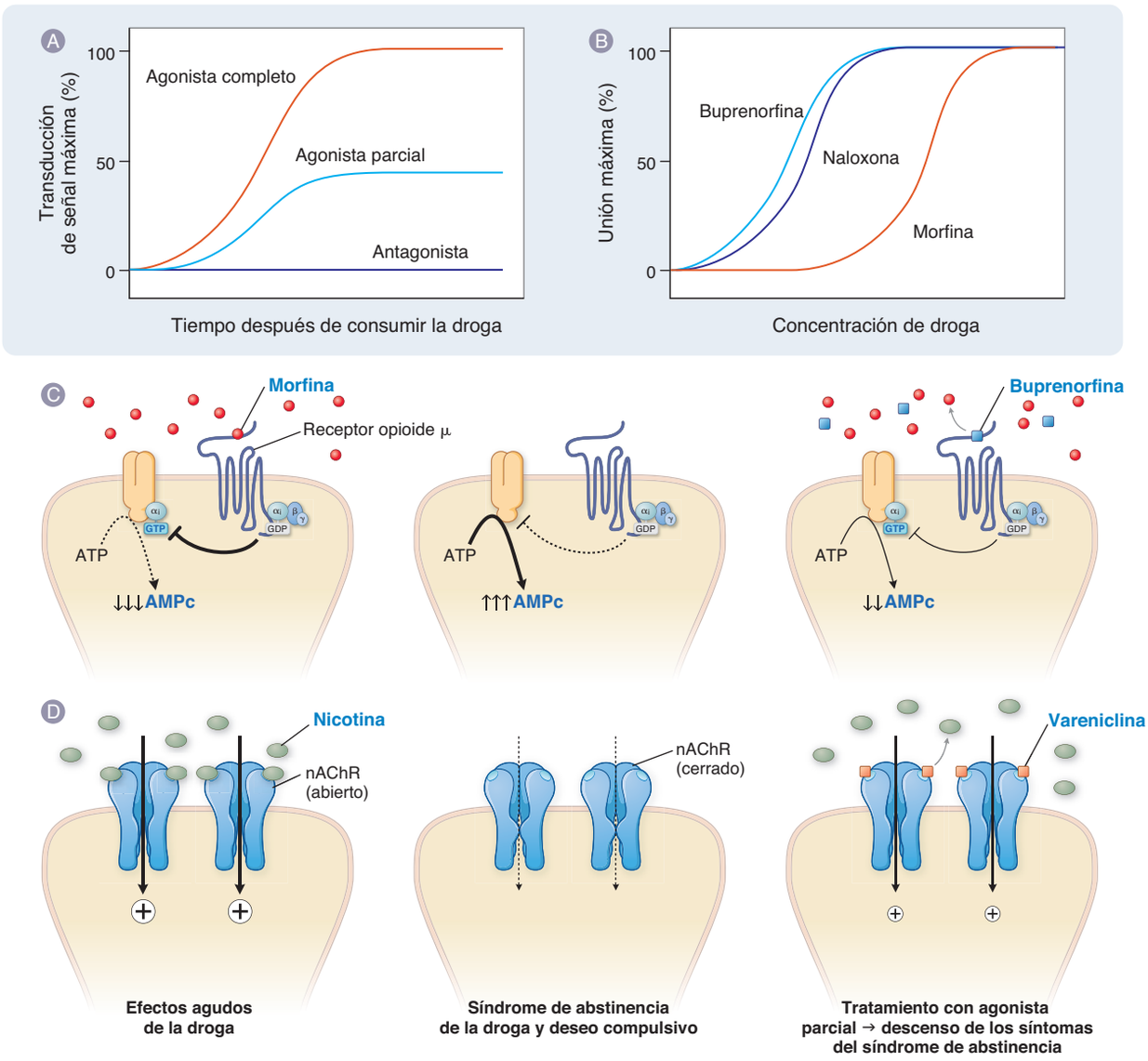


FIGURA 18-8. Agonistas parciales en el tratamiento de la adicción. A) Los agonistas completos de los receptores opioides μ, como la morfina, dan lugar a una transducción de señales máxima (100 %). Los agonistas parciales, como la buprenorfina, generan señales de transducción reducidas (~ 50 % de la de un agonista completo). Los antagonistas, como la naloxona, no estimulan la transducción de señales. **B)** Tanto la buprenorfina como la naloxona tienen unas afinidades de unión muy altas por los receptores opioides μ en comparación con la morfina. Por consiguiente, cuando los receptores opioides μ están totalmente ocupados con un agonista como la morfina, tanto la naloxona como la buprenorfina desplazan a la morfina del receptor y dan lugar al síndrome de abstinencia. **C)** Cuando la morfina se une a los receptores opioides μ, la señalización intracelular inhibe la actividad de la adenilato ciclasa y reduce la producción de AMP cíclico (AMPc). Una vez que se elimina la morfina de los receptores opioides μ, ya sea dejando de administrarla o administrando un antagonista o un agonista parcial (síndrome de abstinencia), se libera la inhibición de la adenilato ciclasa. El gran aumento en la producción de AMPc que se produce a consecuencia de esto provoca los síntomas del síndrome de abstinencia, que pueden ser, entre otros, diarrea, hiperalgesia, taquipnea y fotofobia. El uso de un agonista parcial, la buprenorfina, puede aliviar estos síntomas de abstinencia con la activación «parcial» de los receptores opioides μ. Además, la unión de la molécula de buprenorfina, con una elevada afinidad, a los receptores opioides μ impide que los agonistas completos, con una afinidad menor, como la morfina, se unan al receptor y lo activen. Por tanto, la propiedad como antagonista fisiológico de la buprenorfina impide el «subidón» que se produce con la administración de morfina, pero alivia el deseo compulsivo y el comportamiento de búsqueda de droga. **D)** La nicotina activa los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), lo cual excita las neuronas. Al dejar de administrar nicotina disminuye rápidamente la actividad de los nAChR y se produce un síndrome de abstinencia que conlleva un deseo intenso de consumir esta droga. El tratamiento con el agonista parcial de los nAChR vareniclina produce una activación parcial de los nAChR y se alivian los síntomas del síndrome de abstinencia, pero esta activación no basta para que aparezca dependencia o se produzca un «subidón». Lo más importante es que la unión de la molécula de vareniclina de alta afinidad a los nAChR impide que la molécula nicotina con un grado de afinidad menor se una al receptor y lo active. Esto tiene como consecuencia que la vareniclina pueda impedir el «subidón» subjetivo asociado al uso de nicotina.

en el plasma (y por tanto en el cerebro) de la concentración del fármaco, a una sensación de euforia más intensa y a más posibilidades de abuso en comparación con la forma oral de liberación sostenida que se receta habitualmente. De forma análoga, aunque la heroína y la morfina tengan un gran parecido estructural (la heroína se convierte por desacetilación en 6-monoacetilmorfina, mientras que la morfina se convierte por acetilación en el mismo compuesto), la heroína es mucho más hidrófoba que la morfina. Como tiene esta propiedad, la heroína administrada por vía intravenosa atraviesa la barrera hematoencefálica más rápido que

la morfina. Al aumentar con mayor rapidez la concentración de heroína en el cerebro se produce un «subidón» más veloz, lo cual explica por qué suele preferirse la heroína en vez de la morfina como droga. La rápida elevación de la concentración de heroína en el cerebro, junto con lo incierto de las dosis y las impurezas que pueden ser tóxicas de las preparaciones de heroína disponibles «en la calle», explican la gran mortalidad por parada respiratoria que causa una sobredosis de heroína.

Benzodiazepinas y barbitúricos

Las benzodiazepinas y los barbitúricos son dos de las principales clases de sedantes e hipnóticos. Las benzodiazepinas se recetan ampliamente para tratar a pacientes con ansiedad e insomnio. Los barbitúricos tienen un margen terapéutico más estrecho que las benzodiazepinas y se usan con menos frecuencia. Con ambas clases de agentes, suele hablarse de sensación de euforia en la primera fase de la intoxicación, y en general los adictos admiten que es por este motivo por el que los consumen. Las propiedades ansiolíticas y de disminución de la tensión también pueden contribuir a los efectos de refuerzo y la adictividad de estas drogas. Todos los sedantes y somníferos pueden causar dependencia, pero el riesgo de abuso puede ser menor si se usan con buen criterio y sólo durante un tiempo limitado. Las benzodiazepinas y los barbitúricos aumentan la eficacia de las vías GABAérgicas, y su consumo crónico puede inducir una regulación a la baja de estas vías por neuroadaptación. Un posible mecanismo de regulación a la baja es el desacoplamiento del sitio de la benzodiazepina del sitio del GABA de los **receptores $GABA_A$** (v. cap. 12). Por tanto, la unión de las benzodiazepinas a los receptores $GABA_A$

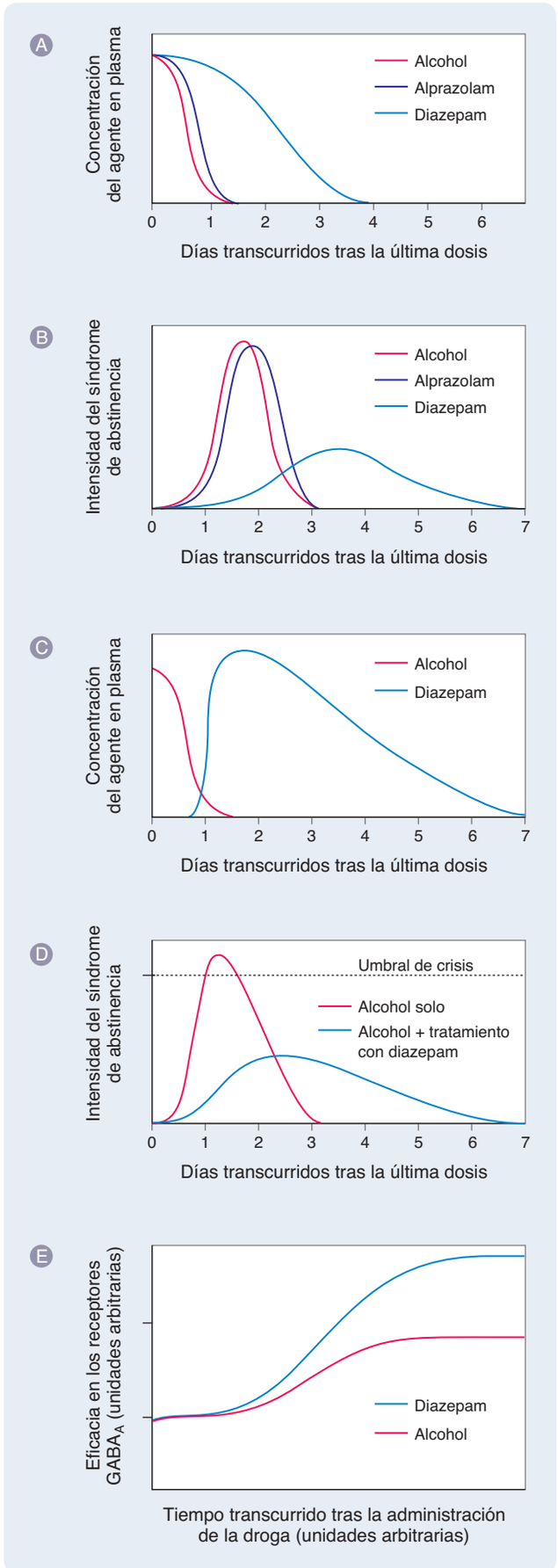


FIGURA 18-9. Factores determinantes farmacocinéticos de la intensidad del síndrome de abstinencia de los depresores del SNC. A) Como el alcohol y el alprazolam se eliminan rápidamente, su presencia en plasma cae también con rapidez desde el momento en que se deja de consumir la droga. Las concentraciones en plasma del diazepam, que tiene una semivida de eliminación prolongada, caen más despacio. Es más: la semivida biológica efectiva del diazepam es mayor aun, debido a la formación de sus metabolitos activos desmetildiazepam (que tiene una semivida de eliminación aún más prolongada) y oxazepam. **B)** El inicio, la gravedad y la duración del síndrome de abstinencia de los depresores del SNC están relacionados directamente con la velocidad de eliminación de la droga, y, por tanto, con la velocidad de eliminación de la droga de su receptor diana. El síndrome de abstinencia del alprazolam y el alcohol aparece más rápido, es más intenso y tiene una duración relativamente corta en comparación con el síndrome de abstinencia del diazepam. **C)** El tratamiento de la abstinencia de los depresores del SNC va dirigido a mantener la ocupación de los receptores diana durante un período lo bastante largo como para que el sistema pueda reequilibrarse y con ello se reduzca el riesgo de que aparezcan síntomas intensos del síndrome de abstinencia. Esto se consigue con un fármaco con tolerancia cruzada (es decir, otro depresor del SNC) con una velocidad de eliminación del receptor diana relativamente menor que la droga en cuestión. La administración de diazepam para tratar la abstinencia del alcohol ilustra este punto. Aunque la concentración de alcohol en plasma cae rápidamente, la administración de diazepam da lugar a la ocupación y activación continuas de los sitios del receptor (como el receptor $GABA_A$) durante un período mucho más prolongado que abarca el período en el que el riesgo de que se produzcan convulsiones por la abstinencia sea más elevado. **D)** La reducción más gradual de la ocupación de los receptores tras la administración de diazepam reduce la gravedad de los síntomas de abstinencia del alcohol, impide las convulsiones y reduce la morbilidad y la mortalidad de la abstinencia del alcohol. **E)** Además de que se elimina más despacio en comparación con el alcohol, el diazepam es más eficaz en los receptores $GABA_A$ que el alcohol, lo cual potencia la activación de los receptores $GABA_A$. Esta propiedad se mantiene igual aun cuando el receptor esté en un estado desensibilizado por el consumo crónico de alcohol. Por tanto, la combinación entre una eliminación más lenta y la mayor eficacia del diazepam en comparación con el alcohol lo convierte en el fármaco más utilizado para tratar la abstinencia del alcohol.

no sufriría cambios, pero el agente tendría poco o ningún efecto de potenciación sobre la unión del GABA a su receptor. Sería de esperar que la regulación a la baja de las vías GABAérgicas de inhibición dejará el cerebro «hipoinhibido», lo cual aumenta la posibilidad de convulsiones y delirios en casos de síndrome de abstinencia repentino de las benzodiazepinas o los barbitúricos (v. cap. 15). La hiperactividad simpática central asociada puede provocar síntomas físicos como ansiedad, alteraciones del sueño y mareos, y síntomas emocionales concomitantes como miedo y angustia. Las acciones depresoras en el SNC de los barbitúricos al estar más extendidas que las de las benzodiazepinas específicas de los $GABA_A$ (fig. 18-9), la dependencia de aquellos va asociada a un síndrome de abstinencia más grave y peligroso que la de las benzodiazepinas. Dentro de una clase determinada de sedantes/hipnóticos, el inicio, la amplitud y la duración del síndrome de abstinencia estarán determinados por la velocidad de eliminación del fármaco y sus metabolitos activos. Por ejemplo, en los barbitúricos y las benzodiazepinas, el síndrome de abstinencia suele empezar en las 12 h siguientes a la interrupción de la administración del fármaco y es más acusada con los compuestos de eliminación rápida (p. ej., el amobarbital y el triazolam); el síndrome de abstinencia puede aparecer unos días más tarde y es menos grave con los compuestos de eliminación lenta (p. ej., el fenobarbital, el diazepam y el clonazepam) (fig. 18-9).

La dependencia concomitante de las benzodiazepinas o los barbitúricos y el alcohol es especialmente frecuente por la semejanza de los efectos de estas drogas sobre la neurotransmisión GABAérgica (fig. 18-9). Las benzodiazepinas (no los barbitúricos) son el tratamiento aceptado para el síndrome de abstinencia del alcohol; estos fármacos son eficaces para aliviar los «momentos duros» en que los alcohólicos no pueden beber, y los efectos del alcohol se acentúan enormemente con las benzodiazepinas (o los barbitúricos). Las benzodiazepinas casi nunca causan la muerte por sobredosis cuando se emplean solas; no obstante, combinadas con alcohol pueden ser mortales por una depresión sinérgica de los centros cardiorrespiratorios.

En ocasiones, las benzodiazepinas y los opioides pueden recetarse de manera conjunta para tratar afecciones en las que el dolor dé lugar a una ansiedad notable. Esta combinación puede ser mortal por los efectos sinérgicos en la respiración; de hecho, incluso la buprenorfina, que es un agonista parcial relativamente seguro, puede causar una parada respiratoria al combinarlo con benzodiazepinas. Aunque los médicos se esfuercen en utilizar estas combinaciones peligrosas lo menos posible, algunos pacientes que buscan droga podrían recurrir a obtener recetas de varios médicos o incluso a falsificar recetas, especialmente después de un tratamiento insuficiente de la afección subyacente. No obstante, hay que evitar la hipomedicación del dolor, y tendrán que usarse benzodiazepinas para tratar el síndrome de abstinencia del alcohol o la ansiedad marcada.

Otro motivo de preocupación es el mal uso de los opioides de prescripción (o, con menor frecuencia, las benzodiazepinas o los barbitúricos) por parte de profesionales de la salud. Los profesionales sanitarios que hacen un mal uso de medicaciones con receta corren un mayor riesgo de desarrollar una adicción debido al menos a dos motivos: primero, pueden acceder de forma más fácil a los medicamentos con receta; segundo, creen erróneamente que porque conocen los efectos de un agente serán capaces de controlar su uso con mayor facilidad.

Alcohol

Es fácil acceder a bebidas alcohólicas a un coste asequible y con restricciones legales mínimas. El abuso del alcohol supone el problema con las drogas más frecuente en Estados Unidos. En las fases tempranas de la embriaguez, la estimulación del SNC y la euforia provocan una depresión del control inhibidor, lo cual perjudica a varios aspectos del buen criterio, la memoria y la perspicacia. A medida que aumenta la concentración de alcohol en sangre, el juicio, el control emocional y la coordinación motora sufren menoscabo. Las lesiones traumáticas sufridas durante el estado de embriaguez probablemente sean el problema más común de salud pública que conlleva el abuso del alcohol. Puede producirse una depresión respiratoria y la muerte por sobredosis, y las consecuencias más graves se dan cuando se combina el alcohol con otros agentes psicoactivos.

El etanol afecta a los receptores $GABA_A$, los receptores de glutamato NMDA y los receptores de canabinoides. Aunque los sitios de acción específicos no se conocen, se cree que los **canales de los receptores $GABA_A$** median los efectos ansiolíticos y sedantes del alcohol, así como también los efectos del alcohol en la coordinación motora, la tolerancia, la dependencia y la autoadministración. El alcohol aumenta la conductancia del cloruro mediada por el GABA y potencia la hiperpolarización de las neuronas. Sus mecanismos de dependencia probablemente sean parecidos a los de otros sedantes y somníferos que afectan a la neurotransmisión con el GABA. En cuanto a la gravedad y el curso temporal, los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol están entre los de los barbitúricos de corta duración y las benzodiazepinas de duración intermedia.

También hay indicios de que los **receptores de NMDA** intervienen en la aparición de tolerancia y dependencia del alcohol; los receptores de NMDA también intervienen en el síndrome de abstinencia del alcohol. Concretamente, el alcohol inhibe varios subtipos de receptores de NMDA que parecen ser capaces de inducir una potenciación a largo plazo. Los efectos de gratificación del alcohol también parecen estar mediados en parte por la activación indirecta de los **receptores de canabinoides.** Los canabinoides endógenos son neuromoduladores «retrógrados» que actúan como mecanismo de retroalimentación de forma tal que potencian la actividad dopaminérgica en la vía de gratificación mesolímbica (fig. 18-10; v. también fig. 18-4). La señalización con endocanabinoides forma parte del aprendizaje de la gratificación, la regulación del apetito, la regulación del estado de ánimo, la modulación del dolor y la cognición. Por tanto, aunque los receptores del GABA tengan un papel fundamental en la mediación de los efectos del alcohol, la capacidad del alcohol de interactuar con varios tipos de receptor diferentes sugiere que no lo sabemos todo sobre sus mecanismos de acción.

Nicotina y tabaco

Fumar, que consiste en quemar el tabaco para autoadministrarse nicotina, representa una fuente importante de morbilidad médica y mortalidad evitable. La nicotina activa los receptores de acetilcolina nicotínicos que hay en el sistema central, el periférico y las uniones neuromusculares. Las neuronas colinérgicas que salen del **área tegmentaria laterodorsal** (cerca del borde del mesencéfalo y el puente troncoencefálico) activan los receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos de las neuronas dopaminérgicas del ATV; la estimulación de estos receptores de nicotina mediante la nicotina activa la vía de gratificación del cerebro dopaminérgica (v. fig. 18-4). Además, la activación de los receptores nicotínicos presinápticos en los terminales axónicos dopaminérgicos facilita la liberación de dopamina. Estos efectos potentes y directos en la vía de gratificación mesolímbica, combinados con la vía de administración mediante inhalación y la corta semivida de la nicotina, explican el elevado poder adictivo de la

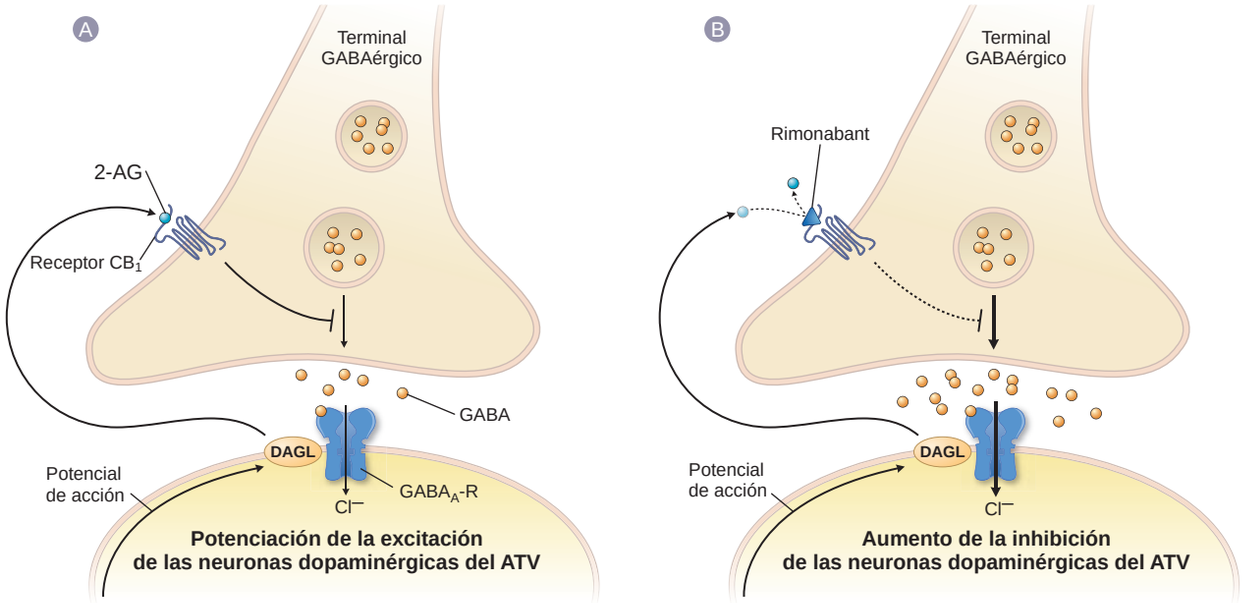


FIGURA 18-10. Neurotransmisión con canabinoides endógenos en la vía dopaminérgica mesolímbica. A) Los canabinoides endógenos son una clase de neurotransmisores lipídicos que actúan como «señales retrógradas» que inhiben la liberación de otros neurotransmisores. Aquí, la activación de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral (ATV) da lugar a una síntesis rápida del endocanabinoide 2-araquidonoilglicerol (2-AG) por medio de la actividad de la diacilglicerol lipasa (DAGL). El 2-AG activa los receptores de canabinoides CB_1 situados en los terminales presinápticos GABAérgicos. La activación de los receptores CB_1 provoca una disminución transitoria de la liberación vesicular de GABA en una escala temporal de segundos a minutos. Esto provoca una potenciación «prealimentada» de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del ATV y podría contribuir al comportamiento de búsqueda de droga. Por tanto, los endocanabinoides pueden modular la actividad neuronal dopaminérgica del ATV al impedir las informaciones entrantes GABAérgicas (inhibidoras) en el ATV. La activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV en respuesta a señales ambientales asociadas al consumo de una droga puede desencadenar con frecuencia una recaída (v. fig. 18-2). **B)** Se ha observado que el antagonista de los receptores CB_1 rimonabant inhibe la recaída inducida por estas señales en estudios preclínicos. Un mecanismo de acción putativo del rimonabant implica el bloqueo de los receptores CB_1 en los terminales GABAérgicos presinápticos del ATV, lo cual haría que se mantuviera una actividad GABA elevada e inhibiría con ello la actividad de las neuronas dopaminérgicas del ATV en respuesta a las señales asociadas a la droga, con lo que posiblemente se reducirían las recaídas.

nicotina, y por tanto la de los cigarrillos y otras formas de presentación del tabaco. La activación de los receptores nicotínicos del sistema central también produce efectos ansiolíticos, aumenta la excitación psíquica y suprime el apetito, mientras que la activación de los receptores nicotínicos del sistema periférico eleva la presión sanguínea y estimula la contracción del músculo liso. Cuando descienden las concentraciones plasmáticas de nicotina se produce un síndrome de abstinencia fuerte y espontáneo. Varios de los síntomas más importantes son: irritabilidad, ansiedad, excitación autónoma y deseo compulsivo y comportamiento asociado de búsqueda de droga. Estos síntomas se alivian fácilmente al fumar, y dada la gran disponibilidad de los productos a base de tabaco es fácil ver por qué el tabaquismo es tan resistente al tratamiento. Como el tabaco puede aliviar varios síntomas de la depresión y la ansiedad, normalmente va asociado al consumo de otras drogas y a trastornos mentales.

Cocaína y anfetamina

La **cocaína** se aísla del arbusto *Erythroxylon coca* de Sudamérica, y se ha utilizado como anestésico local desde 1884. La **anfetamina** y sus congéneres se utilizan en el ámbito clínico como descongestionantes nasales, analépticos, antidepresivos y en píldoras dietéticas y para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). La cocaína y otras drogas relacionadas con las anfetaminas presentan una capacidad de abuso notable; de ahí que ciertos fármacos con perfiles de riesgo bajos hayan ocupado su lugar en muchos de sus usos. No obstante, es fácil acceder a estos agentes con receta así como por medio de fuentes ilícitas. Son muy reforzantes por la profunda sensación de bienestar, energía y optimismo que conlleva una intoxicación con estimulantes; no obstante, este estado puede progresar rápidamente a agitación psicomotora, paranoia grave e incluso psicosis por un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica. Los efectos eufóricos iniciales de la cocaína parecen ser más pronunciados que los de la anfetamina, mientras que la intoxicación por anfetamina dura mucho más que la de la cocaína. El estado de ánimo elevado suele ir seguido de apatía, sopor y un estado de ánimo deprimido en la abstinencia de estimulantes. La supresión del apetito puede ir seguida de un hambre canina. Los estimulantes casi siempre se toman con otra droga (lo más habitual es que sea alcohol), ya que la otra droga acentúa el «subidón» y alivia el insomnio y la sensación de estar «conectado» (v. fig. 18-4).

Al bloquear o revertir la dirección de los transportadores de neurotransmisores que median la recaptación de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina en los terminales presinápticos, la cocaína y la anfetamina potencian la neurotransmisión dopaminérgica, adrenérgica y serotoninérgica. La cocaína es más potente en el bloqueo del **transportador de dopamina (DAT),** si bien a concentraciones altas también bloquea los transportadores de serotonina y noradrenalina (SERT y NET, respectivamente). Recuérdese que los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los ISRS funcionan de un modo similar, ya que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina (ATC) o sólo de serotonina (ISRS) en las neuronas presinápticas. La anfetamina invierte la dirección de los tres transportadores de monoaminas, si bien este agente es más eficaz con el **transportador de noradrenalina.** La anfetamina también libera las reservas de transmisor de las vesículas en el citoplasma; estas acciones combinadas hacen que la catecolamina neurotransmisora se transporte hacia el espacio

extracelular, más que hacia el interior de la neurona. Con estas acciones, la cocaína y la anfetamina aumentan la concentración de monoaminas neurotransmisoras en el espacio extracelular, lo cual potencia la neurotransmisión (v. fig. 18-1).

Aunque la cocaína y la anfetamina actúan en todas las neuronas monoaminérgicas del organismo, probablemente sea el efecto de estas drogas en las neuronas de los dos centros principales del cerebro lo que determine su potencial adictivo. El primer grupo de neuronas, en el ***locus coeruleus*** del puente troncoencefálico, lanza proyecciones ascendentes adrenérgicas hacia el hipotálamo, el tálamo, la corteza cerebral y el cerebelo, y proyecciones descendentes a la médula oblongada y espinal. Estas proyecciones mantienen el estado de alerta y la capacidad de respuesta a estímulos inesperados (v. cap. 10). Por consiguiente, las drogas como la cocaína y la anfetamina, que potencian las acciones de la noradrenalina al inhibir la recaptación del neurotransmisor, producen una mayor excitación psíquica y vigilancia, y por ello se denominan psicoestimulantes. El segundo de los sitios principales en los que actúan la cocaína y la anfetamina son las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, cuyos axones terminan en el núcleo *accumbens*, el neoestriado y la corteza (v. fig. 18-4). Como ya hemos comentado antes, estos terminales dopaminérgicos del núcleo *accumbens* son un componente fundamental de la vía de gratificación del cerebro.

Durante mucho tiempo estuvo vigente la creencia de que los psicoestimulantes no causan un síndrome de abstinencia acusado y que los comportamientos de búsqueda de estas drogas raramente llegan a estar fuera de control. No obstante, el consumo de cocaína puede provocar síntomas de síndrome de abstinencia como bradicardia, somnolencia y fatiga. La abstinencia de la cocaína o la anfetamina también produce síntomas psicológicos, como disforia y anhedonia (incapacidad de sentir placer), opuestos a la euforia que se experimenta inmediatamente después de tomar la droga. Muchos de estos síntomas no pueden atribuirse de forma estricta al síndrome de abstinencia, ya que no pueden aliviarse administrando más cocaína o anfetamina. De hecho, los síntomas del síndrome de abstinencia pueden aparecer aun cuando las concentraciones de psicoestimulante en plasma sean altas. Este fenómeno ocurre tanto por la alostasia de las vías de gratificación (que ya hemos comentado antes) como porque estos agentes producen **taquifilaxia,** un proceso agudo en el que el tejido diana se vuelve cada vez menos sensible a las concentraciones constantes de un fármaco. En el caso de la cocaína y la anfetamina, la taquifilaxia puede estar causada por el agotamiento del neurotransmisor. Como estas drogas bloquean la recaptación de neurotransmisor presináptico, cuando hay cantidades elevadas de neurotransmisor en el espacio extracelular se produce una retroalimentación que inhibe su síntesis, de modo que las reservas de neurotransmisor que hay en el terminal presináptico se agotan de manera gradual. Esta combinación de taquifilaxia y alostasia hace que la interrupción de la administración de estimulantes sea especialmente difícil para los adictos, tanto a corto como a largo plazo.

Marihuana

Los **canabinoides** son compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa* (marihuana). El componente psicoactivo principal de la marihuana es el **Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC),** que es un agonista parcial del **receptor de canabinoides** de tipo 1 acoplado a proteínas G (CB_1). El ligando endógeno del receptor CB_1 es el derivado del ácido araquidónico **anandamida,** que es representativo de una clase de neuromoduladores endocanabinoides «retrógrados» que actúan como mecanismo de retroalimentación para reducir la excitación neuronal (fig. 18-10). Como el bloqueo de los receptores CB_1 con el antagonista **rimonabant** elimina los efectos de la marihuana fumada en humanos, se piensa que los efectos subjetivos de ésta están mediados por el receptor CB_1. Los receptores CB_1 están muy repartidos por la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, los núcleos basales y el cerebelo. Parece ser que los canabinoides endógenos modulan varios comportamientos de apetencia (reforzantes y de consumo), entre ellos comer, fumar y beber alcohol. El consumo de canabinoides provoca un «subidón» rápido y generalizado que se caracteriza por euforia, risas, atolondramiento y despersonalización. Después de entre 1 h y 2 h, ya afecta a varias funciones cognitivas como la memoria, el tiempo de reacción, la coordinación y el estado de alerta, y el usuario tiene dificultades para concentrarse. Este efecto corresponde a una fase de «suavización», en la que el individuo experimenta relajación e incluso sueño. En ratas, la administración de canabinoides naturales y sintéticos hace que se libere dopamina en el núcleo *accumbens* de la vía de gratificación del cerebro. Las dosis altas de marihuana pueden causar ansiedad, reacciones manifiestas de angustia, distorsiones perceptivas, deficiencias en las pruebas de realidad y, raramente, psicosis manifiesta en individuos predispuestos. Las reacciones de angustia manifiesta son la razón que más se cita como causa por la que se deja de consumir marihuana. La tolerancia a la marihuana se produce por una regulación a la baja de la expresión del receptor CB_1 y por varias modificaciones postraduccionales que reducen la eficacia de la transducción de señales. El síndrome de abstinencia de la marihuana es generalmente leve dado su elevado volumen de distribución y su larga semivida de eliminación. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser, entre otros, insomnio, pérdida de apetito, irritabilidad y ansiedad, posiblemente por la activación de los sistemas centrales vinculados a la corticoliberina (CRF, *corticotropin-releasing factor*), en especial en la amígdala.

Otras drogas

La **fenciclidina (PCP)** se desarrolló inicialmente como anestésico disociativo, pero ya no se usa porque induce toxicidad conductual. La PCP bloquea los receptores de glutamato NMDA, que median la transmisión sináptica de excitación y forman parte de la plasticidad sináptica y la memoria. Al interferir en estos procesos, la PCP produce efectos complejos como anestesia, delirios, alucinaciones, paranoia intensa y amnesia.

La **metilendioximetanfetamina (MDMA),** conocida coloquialmente como *éxtasis*, pertenece a la clase de alucinógenos derivados de la feniletilamina, y por desgracia se le ha hecho publicidad como droga «segura» sin que sea cierto. Aunque desde el punto de vista químico está relacionada con la metanfetamina y tiene unos efectos dopaminérgicos parecidos, el efecto principal de la MDMA se produce en la neurotransmisión serotoninérgica. La MDMA causa una liberación de serotonina en el espacio extracelular, una inhibición de la síntesis de serotonina y un bloqueo de la recaptación de serotonina. Juntas, estos efectos complejos de la MDMA aumentan la cantidad de serotonina en el espacio extracelular al tiempo que agotan las reservas presinápticas del neurotransmisor. Esta droga provoca un efecto estimulante en el sistema central como la cocaína y la anfetamina, pero, al contrario que esas drogas, también tiene propiedades alucinógenas. Como la cocaína y la anfetamina, la MDMA afecta a la vía de gratificación del cerebro a través de la estimulación dopaminérgica. La MDMA puede ser neurotóxica para un subconjunto de neuronas serotoninérgicas cuando se administra la droga repetidas veces o en grandes cantidades.

La **cafeína** y las metilxantinas relacionadas teofilina y teobromina son drogas ubicuas que se encuentran en el café, las infusiones, las bebidas de cola, las bebidas «energéticas», el chocolate y muchos medicamentos con y sin receta. La metilxantinas bloquean los receptores de adenosina que se expresan en la región presináptica de muchas neuronas, incluidas las neuronas dopaminérgicas y adrenérgicas. Como la activación de los receptores de adenosina inhibe la liberación de dopamina y noradrenalina, el antagonismo competitivo de los receptores de cafeína aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina y, en consecuencia, actúa como estimulante. La cafeína también puede bloquear los receptores de adenosina de las neuronas corticales, con lo que desinhibe estas neuronas. Como la adenosina del SNC es un promotor natural del sueño y la somnolencia, el bloqueo por parte de la cafeína de los receptores de adenosina pone al consumidor en estado de alerta y mejora el desempeño de éste en varias circunstancias, pero también puede producir insomnio. Los síntomas del síndrome de abstinencia de la cafeína pueden ser letargo, irritabilidad y una cefalea característica, pero la adicción, si bien se han dado casos, es poco común. Los síntomas del síndrome de abstinencia de la cafeína se observan comúnmente incluso en dosis entre bajas y moderadas de cafeína, pero éstas suelen remitir sin tratamiento.

Los **inhalantes** son compuestos orgánicos volátiles que se inhalan *(huffing)* porque tienen efectos psicoactivos. El usuario típico de los inhalantes es un varón adolescente. Entre los inhalantes se cuentan disolventes orgánicos como la gasolina, el tolueno, el etiléter, los fluorocarbonos y los nitratos volátiles, incluidos el óxido nitroso y el butilnitrato. Hay inhalantes a mano en muchos hogares y lugares de trabajo. A dosis bajas, producen cambios en el estado de ánimo y ataxia; a dosis altas, pueden producir estados disociativos y alucinaciones. Los peligros del uso de disolventes orgánicos son, entre otros, asfixia y lesiones orgánicas, especialmente hepatotoxicidad y neurotoxicidad en el SNC y el sistema nervioso periférico. Pueden darse arritmias cardíacas y muerte súbita. Los nitratos inhalados pueden producir hipotensión y metahemoglobinemia. No parece que los hidrocarburos inhalables actúen sobre un receptor específico, sino que más bien interrumpen las funciones celulares uniéndose de forma no específica a los sitios hidrófobos de los receptores, las proteínas de transducción de señales y otras macromoléculas. No obstante, los nitratos actúan sobre receptores específicos del óxido nítrico, un neuromodulador de pequeña masa molecular (v. cap. 21).

COMPLICACIONES MÉDICAS DEL ABUSO Y LA DEPENDENCIA DE LAS DROGAS

Las personas con trastornos por consumo de drogas se presentan ante el médico quejándose de los efectos *indirectos* de la autoadministración de la droga. Éstos pueden ser, entre otros, problemas familiares y traumas emocionales, problemas legales y lesiones físicas, dejadez de sí mismo (p. ej., desnutrición, daños por adulterantes mezclados con drogas, infección por la administración con aguja), uso inapropiado de los medicamentos recetados (p. ej., analgésicos, ansiolíticos) e inobservancia de los regímenes médicos de enfermedades coexistentes. Está claro que estos efectos no son específicos de las acciones farmacológicas de una droga dada, pero son la consecuencia de comportamientos fuera de control y a menudo destructivos que interfieren en una vida equilibrada porque la gratificación y la prominencia de la droga suelen superponerse a otros elementos del entorno. Es menos común que los pacientes busquen atención médica por los efectos farmacológicos y tóxicos *directos* crónicos de las sustancias de las que se abusa. Dada la gran variedad de drogas, los medios por los que se obtienen y las distintas vías de administración, las complicaciones también pueden ser secundarias a la toxicidad en los tejidos y los cambios metabólicos inducidos. Para tratar debidamente las complicaciones médicas asociadas al abuso de drogas tienen que conocerse las acciones farmacológicas de una droga determinada.

Muchos pacientes que abusan de las drogas consumen más de una sustancia. Los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos del policonsumo suelen ser difíciles de inferir de las acciones de cada agente por separado. Por ejemplo, en varias investigaciones se ha encontrado una interacción entre la cocaína y el alcohol que puede ser peligrosa. Cuando se toman juntas, estas dos drogas se convierten en **cocaetileno;** el cocaetileno tiene un efecto de duración más prolongada en el cerebro y es más tóxico que cualquiera de estas dos drogas por sí sola. La inmensa mayoría de las personas con trastornos por consumo de drogas también fuman cigarrillos y, a pesar de conseguir abstenerse de su «droga preferente», la causa final de muerte suele guardar relación con las complicaciones por el consumo de cigarrillos (p. ej., cáncer, enfermedad cardiovascular).

El abuso del alcohol conlleva una toxicidad extendida. La miocardiopatía alcohólica puede provocar una disminución en el funcionamiento del ventrículo izquierdo que puede ser mortal. El etanol tiene efectos tóxicos directos en las células del miocardio, lo cual afecta a la contractilidad de los miocitos e inhibe la reparación de las lesiones en estas células. El mecanismo de lesión en los miocitos puede estar relacionado con la sobreproducción de moléculas con oxígeno secundaria al metabolismo del alcohol; la membrana plasmática del miocito queda así dañada. También puede ser que intervengan aquí las deficiencias nutricionales de vitaminas solubles en agua como la tiamina. El consumo moderado de alcohol suele aumentar la presión arterial sistólica. La abstinencia del alcohol también afecta a la hipertensión, ya que aumenta la actividad simpática durante la abstinencia. Parece ser que el estrés hace que ascienda más la presión sanguínea en bebedores que en abstemios. También parece que el consumo de alcohol tiene un efecto protector en las coronariopatías, al menos en personas mayores y otras que puedan estar en riesgo de sufrir una enfermedad coronaria. La curva de mortalidad «en forma de J» ilustra que estas poblaciones tienen una mortalidad menor con un consumo de alcohol entre bajo y moderado (generalmente 0,5-2 bebidas/día) y una mortalidad mayor entre los grandes bebedores. El mecanismo de esta protección abarca los efectos beneficiosos que tiene el etanol en el metabolismo de las lipoproteínas y la trombosis: el etanol aumenta la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de una forma dependiente de la dosis, e inhibe la agregación de plaquetas y disminuye el fibrinógeno en plasma.

El alcoholismo crónico presenta otras complicaciones médicas importantes. Las consecuencias metabólicas del abuso del alcohol son, entre otras, gota, hiperlipidemia y esteatosis hepática e hipoglucemia. Los alcohólicos crónicos pueden sufrir obesidad al añadir el alto contenido calórico del alcohol a la ingesta de alimentos normal; cuando ingieren menos alimentos o presentan anomalías en la absorción, sufren una pérdida de peso acompañada de desequilibrios de minerales y electrólitos e insuficiencia de vitaminas. La toxicidad del alcohol puede provocar una insuficiencia pancreática y diabetes. Al sistema gastrointestinal suele afectarle el consumo de alcohol crónico, ya que esto provoca esofagitis, gastritis o úlcera, pancreatitis y hepatitis alcohólica y cirrosis. Los efectos del alcohol en el sistema del citocromo P450 alteran el metabolismo de las drogas y los carcinógenos, lo cual explica las notables interacciones entre drogas y el aumento en la

incidencia del cáncer en alcohólicos crónicos. El alcohol aumenta la liberación de corticotropina, glucocorticoides y catecolaminas e inhibe la síntesis de testosterona y la liberación de vasopresina y oxitocina. Las complicaciones neurológicas del alcoholismo crónico son, entre otras, demencia, trastorno amnésico, degeneración cerebelar y neuropatía, por causa de una neurotoxicidad directa y la deficiencia de tiamina. Por último, el consumo de alcohol durante el embarazo tiene unas consecuencias teratógenas amplias, denominadas **trastornos del espectro alcohólico fetal.**

Las consecuencias farmacológicas del abuso de psicoestimulantes van asociadas a efectos concretos de estas drogas en los sistemas nervioso y cardiovascular. La potenciación de la neurotransmisión de noradrenalina aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión sanguínea. La cocaína, en concreto, puede causar vasoespasmos que den lugar a un ictus, cerebrovasculitis, infarto de miocardio y disección aórtica. La inhibición de los canales de sodio cardíacos y del SNC que causa la cocaína puede producir arritmias y convulsiones. Los psicoestimulantes pueden reajustar la regulación de temperatura, con lo que causan hiperpirexia y rabdomiólisis asociada. La cocaína y la anfetamina pueden dar lugar también a movimientos involuntarios al actuar en los núcleos basales.

TRATAMIENTOS DE LA ADICCIÓN

A pesar de la elevada incidencia de problemas con el alcohol y las drogas en la práctica médica (10-15 % en atención ambulatoria, 30-50 % en los servicios de urgencias y 30-60 % en los ámbitos hospitalarios generales), el diagnóstico suele pasarse por alto. Como ocurre con otras enfermedades estigmatizadas, los servicios especializados son, en muchos casos, inaccesibles. La legislación sanitaria reciente de Estados Unidos promete en ese país paridad para los problemas médicos y mentales (incluidos los problemas con el alcohol y las drogas) y más posibilidades de acceso al tratamiento de las adicciones.

Los tratamientos de la adicción pueden dividirse en dos grandes estrategias: farmacológica y psicosocial. Tradicionalmente, los tratamientos farmacológicos de la adicción se han centrado en una deshabituación aguda para aliviar los síntomas de abstinencia que acompañan la interrupción del consumo de drogas. No obstante, cada vez se viene reconociendo más que la deshabituación por sí sola no afecta al curso de la adicción a largo plazo. En función de este conocimiento, se están desarrollando agentes farmacológicos nuevos para tratar específicamente la afección de adicción crónica disminuyendo el deseo compulsivo, para impedir que haya recaídas cuando el paciente ha conseguido abstenerse de consumir y para reducir el consumo perjudicial de alcohol y drogas. Estos fármacos se resumen en la tabla que hay al final de este capítulo. También se está prestando atención al tratamiento de los trastornos psiquiátricos concomitantes que pueden contribuir a una recaída en el consumo de drogas.

Por consiguiente, la drogadicción se considera ahora una afección médica crónica, y el tratamiento debe contemplar atención de por vida. Las técnicas de tratamiento psicosociales (p. ej., técnicas de asesoramiento como el tratamiento cognitivo-conductual) han sido eficaces al emplearlas solas o en combinación con un tratamiento farmacológico. En muchos casos, al integrar tanto técnicas farmacológicas como psicosociales se obtienen más resultados positivos con el tratamiento. Además, la participación en programas de autoayuda complementarios (p. ej., Alcohólicos Anónimos) suele hacer que los resultados sean mejores, ya sea al emplearlos solos o cuando se incorporan mensajes de autoayuda en los programas de tratamiento psiquiátricos. Estas estrategias psicosociales consideran específicamente el papel del aprendizaje social y la motivación en la patogenia de los trastornos por consumo de drogas.

Aunque el asesoramiento suele centrarse en las necesidades psicológicas de un paciente, el tratamiento eficaz también debe tratar los factores sociales subyacentes que impiden la recuperación a largo plazo, como el desempleo, la vivienda, los problemas familiares y la falta de acceso a asistencia sanitaria.

Los resultados de los tratamientos en las adicciones son comparables a los de otras enfermedades crónicas, como la diabetes, la hipertensión y el asma. Aunque algunos tratamientos son más eficaces en unos pacientes que en otros, el mejor factor de predicción de que se obtendrán resultados positivos suele ser la participación en el tratamiento.

Deshabituación

El primer paso en el tratamiento de la dependencia es la **deshabituación.** Los objetivos de la deshabituación son hacer que el organismo se adapte a la ausencia de la droga, diagnosticar y tratar complicaciones psiquiátricas de la dependencia de drogas y preparar al paciente para una rehabilitación a largo plazo. Aunque técnicamente se puede conseguir la deshabituación en unos pocos días, los síntomas de un síndrome de abstinencia prolongado como, por ejemplo, la ansiedad y el insomnio, pueden persistir y necesitar atención prolongada. El asesoramiento psicosocial suele empezar en una fase temprana de la deshabituación y seguir con más intensidad después de ésta. Por ejemplo, el señor A. completó un programa de rehabilitación ambulatoria intensiva de 28 días después de una deshabituación aguda.

Las manifestaciones de la abstinencia dependen de la clase de droga de la que se haya abusado, y pueden ir desde una disforia leve hasta convulsiones mortales. Las estrategias que suelen emplearse habitualmente para aliviar la abstinencia son disminuir la dosis de la droga de forma lenta o emplear un fármaco de larga duración de la misma clase que la droga que presente una **tolerancia cruzada.** Por ejemplo, un tratamiento común de la abstinencia de nicotina es la administración de nicotina por medio de un parche transdérmico de liberación continua o mediante un chicle. La dosis se va disminuyendo lentamente para que el paciente no padezca muchos de los efectos desagradables de la abstinencia de la nicotina. Otro ejemplo es la administración, con disminución progresiva, del opioide de acción prolongada **metadona** para tratar la abstinencia de opioides (fig. 18-11). La buprenorfina también puede utilizarse para tratar la abstinencia de opioides; no obstante, hay que procurar asegurarse de que el paciente esté de verdad en estado de abstinencia antes de empezar a administrarle buprenorfina, ya que la administración de este agonista parcial puede desencadenar o empeorar la abstinencia si los receptores de opioides μ están todavía ocupados con el opioide del que se está abusando (v. fig. 18-8). Los síntomas de abstinencia del alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos pueden ser graves y, en algunos casos, incluso mortales. En la abstinencia del alcohol, está indicada la administración de una benzodiazepina de acción prolongada (como el **diazepam**) para prevenir las convulsiones por abstinencia (v. fig. 18-9). La abstinencia de las benzodiazepinas se consigue con una dosis de carga de fenobarbital, que tiene una semivida de eliminación muy larga, o con una benzodiazepina de acción más prolongada, reduciendo progresivamente las dosis. La abstinencia de los barbitúricos deberá tratarse sólo con fenobarbital. Otros antiepilépticos también suprimen la hiperactividad del SNC debida a la abstinencia de los depresores del SNC, y pueden ser eficaces en el tratamiento de

la abstinencia del alcohol y las benzodiazepinas (pero no de la abstinencia de los barbitúricos).

La deshabituación también puede conseguirse con fármacos de una clase diferente para bloquear los signos y síntomas de la abstinencia. Por ejemplo, los agonistas de los adrenérgicos α_2 como la **clonidina** y la **lofexidina** pueden bloquear la hiperactividad simpática, que es una manifestación de la abstinencia de todas las drogas. Los receptores α_2 inhiben el tono noradrenérgico descendente de las neuronas del cerebro a la periferia y modulan la actividad de las células intestinales responsables de la absorción de líquidos y de la motilidad intestinal; con estos dos mecanismos, los agonistas α_2 bloquean parcialmente los síntomas de abstinencia de los opioides. La clonidina también disminuye los síntomas de la abstinencia de la nicotina y otras drogas. No obstante, esta estrategia no es recomendable para tratar la abstinencia de los depresores del SNC, porque no impide de una forma adecuada que se produzcan convulsiones por abstinencia.

Programas de autoayuda y apoyo mutuo

Como ilustra el caso del señor A., el riesgo de recaer después de una deshabituación es grande, y es necesario tratar la adicción a largo plazo para mantener un estado de sobriedad continuo. Si bien no son aceptables o útiles para todos los pacientes, los programas de autoayuda y apoyo mutuo han tenido un papel destacado en la recuperación de millones de personas. Estas estrategias están diseñadas siguiendo el modelo de **Alcohólicos Anónimos (AA).** Lo fundamental es entender que el problema está en beber y, por tanto, el objetivo consiste en adquirir estrategias para prevenir una recaída. Los programas de AA y otros relacionados como Narcóticos Anónimos (NA) y Cocainómanos Anónimos (CA) ofrecen grupos de apoyo a la comunidad y tutoría personal. La existencia de estas posibilidades de ayuda mitiga la sensación de alienación y soledad que suelen sentir los adictos. La participación es gratuita y es fácil acceder a estos programas. En Estados Unidos existen también otros grupos de apoyo mutuo relacionados, como Al-Anon para cónyuges y Alateen para miembros de familias de adolescentes, que les ofrecen un apoyo importante para la recuperación. No se conocen con exactitud los mecanismos por los que los programas parecidos a los de AA resultan beneficiosos, pero puede ser que residan en los potentes efectos de aprendizaje social, capaces de modificar el poderoso atractivo de las drogas. Ahora, la mayor parte de los médicos reconocen que estos programas pueden ser útiles y complementarios del tratamiento médico de la adicción.

El **tratamiento de moderación,** que es otra estrategia terapéutica para el alcoholismo, hace hincapié en la moderación en vez de en la abstinencia. Esta estrategia es ineficaz en individuos dependientes, que (por definición) ya no pueden controlar su hábito de beber, y por tanto se recomienda sólo a «bebedores con un problema», que son pacientes que a veces se exceden pero que todavía no son dependientes.

Tratamiento farmacológico de la adicción

El reconocimiento de que la adicción está causada por cambios fundamentales en las vías de gratificación del cerebro indica que la farmacoterapia podría tener un papel importante en el tratamiento de las adicciones. Hasta la fecha se han empleado varias estrategias farmacológicas.

La primera de estas estrategias es la administración crónica de un agente que cause unos efectos aversivos cuando se emplee la droga. Por ejemplo, el **disulfiram** inhibe la aldehído deshidrogenasa, una enzima fundamental en la vía del metabolismo del alcohol. En una persona que ingiere etanol a la vez que disulfiram, la alcohol deshidrogenasa oxida el etanol a acetaldehído, pero el disulfiram impide que la aldehído deshidrogenasa metabolice el acetaldehído. En consecuencia, este metabolito tóxico

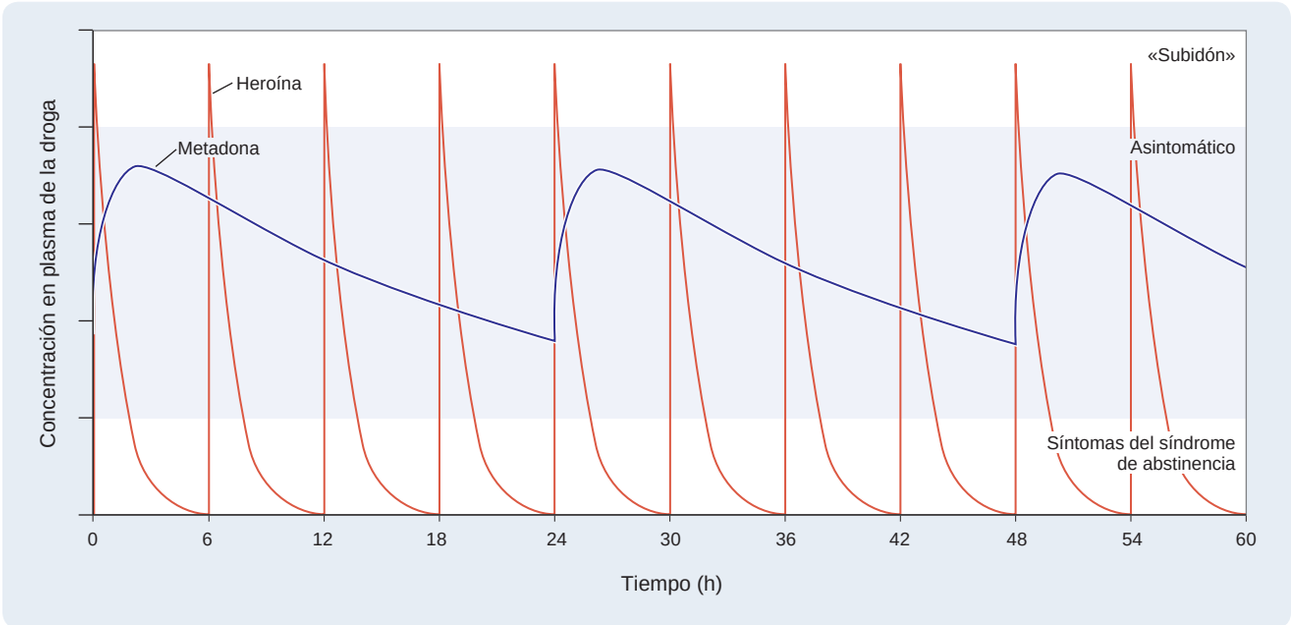


FIGURA 18-11. Farmacocinética y farmacodinámica de un opioide de acción rápida (heroína) en comparación con un opioide de acción lenta (metadona). La concentración en plasma de un opioide de acción rápida como la heroína asciende rápidamente al administrarlo por vía intravenosa, lo que da lugar a un «subidón», pero también a un descenso rápido, con lo que produce síntomas del síndrome de abstinencia. Por el contrario, la concentración en plasma de una droga de acción corta y semivida larga, como la metadona, permanece en el intervalo asintomático durante un período superior a 24 h, de modo que el paciente no experimenta ni el «subidón» ni síntomas del síndrome de abstinencia. Por otra parte, como la metadona tiene una semivida en plasma prolongada, tiene que administrarse sólo una vez al día.

se acumula en la sangre. El acetaldehído provoca varios síntomas aversivos, entre ellos enrojecimiento facial, cefalea, náuseas, vómitos, debilidad, hipotensión ortostática y dificultades respiratorias. Estos síntomas pueden durar entre 30 min y varias horas, y van seguidos de cansancio y fatiga. Los efectos aversivos del consumo de alcohol en presencia de disulfiram están pensados como un factor disuasorio de seguir bebiendo. Por desgracia, la efectividad del disulfiram está limitada por la falta de adherencia y porque tiene una gran toxicidad.

Una segunda estrategia para tratar las adicciones es bloquear el efecto de la droga. La **naltrexona** es un antagonista opioide que bloquea de forma competitiva la unión de los opioides al receptor opioide. Por tanto, un paciente que se inyecte un opioide, como la heroína, a la vez que toma naltrexona no experimentará el «subidón» que normalmente acompaña al uso de la droga. Varios estudios han puesto de manifiesto que la naltrexona actúa también como inhibidor opioide en la vía de gratificación cerebral. Por tanto, los efectos de una droga como el etanol, que libera opioides endógenos al desinhibir (o estimular) la dopamina mesolímbica, comparten una vía de gratificación en la que interviene el receptor opioide y la dopamina, y que también se inhiben por la naltrexona. Por este motivo se ha empleado la naltrexona para tratar la adicción al alcohol. En ensayos clínicos controlados con placebo se ha visto por lo general que la naltrexona resulta eficaz en comparación con el placebo, en especial porque reduce las recaídas en un consumo intenso. La naltrexona no debe administrarse cuando haya trazas de opioides exógenos en el sistema, ya que el antagonismo de la droga que quede por parte de la naltrexona puede hacer que aparezcan o se agraven los síntomas de abstinencia de los opioides. Aunque la naltrexona pueda impedir de forma eficaz el «subidón» que causan los opioides, no alivia los deseos compulsivos ni los efectos de la abstinencia, y hay una probabilidad relativamente alta de falta de adherencia. Por tanto, la naltrexona ha sido eficaz sólo en personas adictas a los opioides o al alcohol que tengan una motivación alta para seguir limpios de droga o a los que se les esté supervisando la administración. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado una forma de presentación de la naltrexona inyectable y de acción prolongada para tratar la dependencia del alcohol. Esta naltrexona de liberación continuada se inyecta por vía intramuscular una vez al mes; se ha demostrado que reduce el consumo intenso de alcohol y aumenta la abstinencia, y también puede resultar útil para tratar la dependencia de los opioides, en especial en quienes presentan una baja adherencia al tratamiento.

La tercera estrategia farmacológica consiste en utilizar un agonista de acción prolongada como tratamiento de mantenimiento. La **metadona,** como ya hemos explicado anteriormente, es un agonista opioide de acción prolongada. Como se toma por vía oral, es menos probable que produzca los ascensos agudos de las concentraciones plasmáticas necesarios para provocar un «subidón» como el que acompaña a la inyección de heroína u otros opioides. La metadona también tiene una semivida larga en comparación con la heroína o la morfina. Por tanto, la administración de metadona una vez al día aporta concentraciones plasmáticas de opioide relativamente constantes y, en consecuencia, mitiga los deseos compulsivos e impide que aparezcan los signos y síntomas de la abstinencia (fig. 18-11).

Es más, la metadona produce una tolerancia cruzada con otros opioides, de modo que un paciente que se inyecte heroína u otro opioide mientras esté tomando metadona experimenta un efecto menor de la droga inyectada. No obstante, la metadona presenta riesgo de abuso, y hay un riesgo de muerte por sobredosis cuando se combina la metadona con otro opioide o un depresor del SNC. Por estos motivos, la metadona deberá dispensarse para el tratamiento de mantenimiento de opioides sólo en circunstancias controladas, en programas autorizados por las autoridades oficiales.

Desde un punto de vista conceptual, el **tratamiento de sustitución de la nicotina** es parecido a los tratamientos de sustitución de la dependencia de los opioides, y es habitual que sea la primera línea de tratamiento de la dependencia de la nicotina. Las formas de sustitución de la nicotina son chicles, pastillas, parches transdérmicos e inhaladores sin humos. Estas formas de sustitución de la nicotina ponen freno a los deseos compulsivos y los síntomas de abstinencia causados por las disminuciones de las concentraciones de nicotina en plasma después de dejar de fumar. Todas las formas de tratamiento de sustitución de la nicotina son más eficaces que el placebo para dejar de fumar, y tienen la importante ventaja de evitar la exposición a los productos tóxicos de la pirólisis del tabaco.

Basándonos en las observaciones de que los tratamientos con antagonistas (p. ej., naltrexona) de la dependencia de los opioides adolece de poca adherencia y de que los agonistas completos con propiedades farmacocinéticas ventajosas (p. ej., metadona) pueden, sin embargo, dejar de utilizarse con fines médicos legítimos y convertirse en objeto de abuso, se han desarrollado fármacos agonistas parciales para tratar la dependencia de los opioides. La acción agonista parcial de la **buprenorfina** en los receptores opioides μ alivia los síntomas de abstinencia asociados a las disminuciones de las concentraciones en plasma de los opioides de los que se abusa, y reduce los deseos compulsivos de consumir opioides al aumentar la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica (v. fig. 18-8). Por tanto, la buprenorfina no sólo facilita la deshabituación de los opioides, sino que también puede emplearse en los tratamientos de mantenimiento. Debido a que no es un agonista completo, la buprenorfina conlleva un riesgo bajo de sobredosis, y como antagoniza los efectos de refuerzo de los agonistas opioides completos, como la heroína, reduce la probabilidad de recaída. Dadas su propiedades como agonista parcial y su semivida relativamente larga (en comparación con los opioides de los que más se abusa), la abstinencia de la buprenorfina *per se* es leve. Para reducir el abuso en el ámbito ambulatorio, la buprenorfina suele administrarse a diario o en días alternos en forma de presentación sublingual que también contiene el antagonista opioide naloxona. Si se administra por vía parenteral en vez de por la vía prevista, la naloxona antagoniza los efectos agonistas de la buprenorfina; cuando se administra por vía sublingual, la naloxona no tiene biodisponibilidad, y se experimentan los efectos completos de la buprenorfina. El uso ambulatorio de buprenorfina probablemente sustituya a los programas de tratamiento con metadona de la dependencia de los opioides en todos los pacientes salvo en los que tengan una dependencia más aguda.

Recientemente se ha demostrado que el agonista parcial de los receptores nicotínicos **vareniclina** facilita dejar de fumar en ensayos clínicos a gran escala. La vareniclina es un agonista parcial del subtipo $\alpha_4\beta_2$ de los receptores de acetilcolina nicotínicos; de ahí que este agente tenga un mecanismo de acción en el tratamiento de la dependencia de la nicotina análogo al de la buprenorfina en la dependencia de los opioides (v. fig. 18-8). El efecto como agonista parcial de la vareniclina aumenta la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica, y con ello reduce los síntomas de abstinencia y los deseos intensos de consumir nicotina que pueden llevar a una recaída. La vareniclina también actúa como antagonista farmacológico de los receptores nicotínicos en presencia del agonista completo nicotina, lo cual mitiga los efectos de potenciación de la dopamina (y el potencial adictivo) de la nicotina. Hay que señalar que la administración de vareniclina se ha asociado con efectos adversos neuropsiquiá-

tricos, entre ellos labilidad emocional y psicosis aguda, lo cual hizo que la FDA emitiera una alerta relativa al uso de vareniclina en pacientes con trastornos psiquiátricos.

Una cuarta estrategia consiste en utilizar fármacos para prevenir la disforia a largo plazo y mecanismos de gratificación disfuncionales (alostasia) que son comunes en adictos que acaban de iniciar una abstinencia. Por ejemplo, una de las consecuencias del consumo de alcohol a largo plazo es una hiperactividad del sistema glutamatérgico que persiste incluso después de que se deje de consumir alcohol. El **acamprosato,** que modula la hiperactividad del glutamato y restablece un estado más normal, ha servido para impedir las recaídas en el consumo de alcohol en algunos estudios (pero no en todos), y se ha autorizado para tratar la dependencia del alcohol. No obstante, en comparaciones recientes entre la naltrexona y el acamprosato, con y sin terapia cognitiva, se ha observado que sólo la naltrexona tiene una eficacia notablemente mayor que el placebo. El antiepiléptico **topiramato,** que inhibe los receptores de glutamato de tipo AMPA/kainato, redujo de forma significativa el consumo de alcohol en un estudio con doble anonimato controlado con placebo. Junto con otros antiepilépticos, se está estudiando el topiramato en ensayos clínicos más extensos, pero ninguno de estos fármacos está por ahora autorizado para tratar el alcoholismo. El antidepresivo **bupropión** inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina, y ha resultado ser eficaz para dejar de fumar. El mecanismo de acción del bupropión es posible que esté relacionado con un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en la vía de gratificación mesolímbica, con lo que amortigua los deseos compulsivos que induce la abstinencia. El bupropión reduce el umbral convulsivo, lo cual indica que este tratamiento tal vez no convenga a pacientes con trastornos epilépticos subyacentes y a quienes abusen de drogas que produzcan convulsiones debidas a la propia intoxicación o a la abstinencia.

Una quinta estrategia consiste en tratar de forma específica síntomas psiquiátricos concomitantes que sean altamente prevalentes en personas a las que se les hayan diagnosticado trastornos por consumo de drogas. En pacientes abstinentes suele observarse a menudo un estado de ánimo deprimido, un afecto ansioso, inestabilidad del estado de ánimo y síntomas psicóticos. En un metaanálisis del uso de antidepresivos en pacientes adictos se halló que estos fármacos no son eficaces a menos que a los pacientes se les diagnostique una depresión mayor concomitante. De hecho, hay algunos indicios de que los ISRS pueden hacer que los alcohólicos antisociales y con una aparición temprana del trastorno empeoren y beban más alcohol que los que están recibiendo un placebo. El tratamiento de los adictos abstinentes con trastornos bipolares o psicóticos con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos se considera en general beneficioso. No obstante, la mayoría de los médicos reconoce que puede resultar difícil diagnosticar de forma precisa y tratar los trastornos psiquiátricos concomitantes si las personas están consumiendo alcohol u otras drogas.

En contraste con los distintos tratamientos farmacológicos disponibles para la adicción al alcohol y los opioides, hay muy pocos tratamientos actuales para el abuso de cocaína y anfetamina, y ninguno está autorizado por la FDA. En varios ensayos se ha intentado utilizar antidepresivos, como el antidepresivo tricíclico **desipramina** o el ISRS **fluoxetina.** La desipramina bloquea la recaptación de monoaminas (especialmente la recaptación de noradrenalina), mientras que la fluoxetina inhibe la recaptación de serotonina. Se ha demostrado que ambos agentes reducen la ansiedad por conseguir la droga, pero por desgracia, no se ha demostrado que ninguno impida que se consuma cocaína. Existen indicios recientes de que el disulfiram (v. lo anterior) puede tener cierta eficacia en el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Además de inhibir la aldehído deshidrogenasa, el disulfiram inhibe la dopamina-β-hidroxilasa y puede aumentar la presencia de dopamina en el cerebro, posiblemente al contrarrestar los efectos del agotamiento de la dopamina por el consumo crónico de cocaína. Como en la sensibilización a la cocaína interviene el glutamato, se están estudiando también varios antiepilépticos como el topiramato por su eficacia en el tratamiento de la dependencia de la cocaína.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo hemos tratado las principales causas de dependencia y adicción a las drogas. La dependencia se define como un patrón de adaptación anómala del consumo de drogas asociado a un deseo compulsivo inducido por el contexto y a una búsqueda de la droga, en especial en situaciones de estrés, lo que provoca una incapacitación o un sufrimiento importantes en el ámbito clínico. La drogadicción está causada por una adaptación alostática a la presencia de la droga en las vías de gratificación del cerebro. Aunque cada droga tiene su propio mecanismo de acción molecular y celular que puede explicar la toxicidad de la droga, todas las drogas de las que se abusa afectan específicamente a la vía dopaminérgica mesolímbica de gratificación del cerebro. En este capítulo hemos visto también los principales tratamientos de la adicción, incluidos la prevención farmacológica y el tratamiento de los síntomas de abstinencia, la atención psicosocial a largo plazo de la adicción y tratamientos farmacológicos nuevos que, al integrarlos con aproximaciones psicosociales, favorecen el mantenimiento a largo plazo de un estado de sobriedad. Juntos, estos tratamientos de la adicción consiguen resultados cercanos a los de los trastornos médicos crónicos, como la ateroesclerosis, la hipertensión y la diabetes.

Las nuevas tendencias en la investigación de las adicciones están centradas en la modulación farmacológica de la gratificación del cerebro, las respuestas al estrés y los procesos neuronales relacionados con el aprendizaje. Además, estas tendencias se ven complementadas con estudios básicos y clínicos de la neurobiología del aprendizaje y la memoria y la modificación de estos procesos a través de tratamientos psicosociales. Las tendencias actuales a la hora de abordar la adicción a la cocaína nos brindan dos ejemplos concretos. Primero: se han explorado las drogas que interactúan concretamente con los distintos subtipos de receptores de dopamina, y se han investigado las hipótesis de que un agonista específico de los D_1 o un antagonista específico de los D_2 pueda prevenir los efectos de reforzamiento de la cocaína. Segundo: varios investigadores han completado recientemente ensayos clínicos de una vacuna contra la cocaína, siguiendo la hipótesis de que la cocaína será menos reforzante en personas vacunadas que se expongan a la droga. Si funciona, esta estrategia podría extenderse a otras drogas. (También hay a la vista ensayos de una vacuna antinicotina análoga.) No obstante, las personas vacunadas pueden empezar a consumir otras drogas contra las que no hayan producido anticuerpos, y por tanto, no es probable que ésta sea una estrategia totalmente satisfactoria.

Más amplios y prometedores son los intentos de desarrollar tratamientos farmacológicos de la adicción dirigidos a: *1)* la modulación de los mediadores químicos de la plasticidad sináptica que subyacen al aprendizaje de la gratificación y la memoria y *2)* la modificación de los estados afectivos negativos y las respuestas al estrés, la «carga alostática» mencionada anteriormente y asociada al abuso crónico de drogas. Estas aproximaciones

van dirigidas a *mecanismos comunes del cerebro* presentes en las adicciones de todas las drogas. Por ejemplo, la incapacidad de la corteza prefrontal para controlar los comportamientos de búsqueda de drogas se ha relacionado con una disfunción glutamatérgica en las vías de gratificación, que podría resolverse con nuevos tratamientos basados en el glutamato y en la neuroplasticidad. Otra estrategia va dirigida a los sistemas neuronales que median las respuestas conductuales al estrés; por ejemplo, de un antagonista del receptor de neurocinina 1, que se expresa en las zonas del cerebro que intervienen en las respuestas al estrés y la gratificación por drogas, se ha observado en estudios preliminares que suprime los deseos compulsivos de ingerir alcohol, mejora el bienestar y atenúa la respuesta del cortisol al estrés en alcohólicos abstinentes. En estudios preclínicos se ha observado que los antagonistas de la CRF pueden bloquear la reinstauración del consumo de drogas inducida por el estrés en modelos de adicción con animales. También se ha observado que la señalización con endocanabinoides interviene en varias funciones fisiológicas, entre ellas el aprendizaje de la gratificación, el apetito, el estado de ánimo y la cognición. Al haberse descubierto que la señalización con endocanabinoides es un sistema prohedónico en el que se produce la activación del receptor CB_1, se ha podido descubrir que el rimonabant, un antagonista del receptor de canabinoides CB_1, había sido eficaz en el tratamiento de la obesidad, por lo que ahora se está investigando como tratamiento de la drogadicción. El rimonabant no ha recibido autorización de la FDA porque conlleva efectos adversos psiquiátricos notables, pero esta estrategia sigue siendo una tendencia de investigación futura prometedora.

Agradecimientos

Agradecemos a David C. Lewis, Joshua M. Galanter y Alan A. Wartenberg sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Alcoholics Anonymous. www.aa.org. *(Información excelente sobre Alcohólicos Anónimos en Estados Unidos.)*

Camí J, Farré M. Mechanisms of disease: drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975–986. *(Lo que se sabe actualmente de los mecanismos neuronales que causan la adicción.)*

Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci* 2005;8:1465–1470. *(Analiza la conexión entre los puntales neurofarmacológicos de la adicción a la nicotina y los trastornos psiquiátricos, en especial el alcoholismo.)*

Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, Volkow ND. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cog Sci* 2009;13:372–380. *(Comenta lo que se sabe actualmente de la falta de introspección y conciencia de la adicción.)*

Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacol* 2007;33:166–180. *(Repaso que vincula los mecanismos de aprendizaje con la gratificación por medio del sistema glutamatérgico.)*

Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:3113–3123. *(Analiza las relaciones entre el estrés y las vías de gratificación.)*

McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689–1695. *(Análisis muy influyente sobre el estado de los trastornos por consumo de drogas en el sistema sanitario.)*

Nestler EJ. Transcriptional mechanisms of addiction: role of delta-FosB. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:3245–3255. *(Estudia el papel de la regulación génica como mecanismo neurobiológico unitario en las respuestas a la gratificación y el estrés.)*

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. www.samhsa.gov. *(Contiene una gran cantidad de información sobre la prevención, el tratamiento y el diagnóstico de trastornos concomitantes; también da acceso a listados de prácticas de tratamiento basadas en la evidencia.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las drogas

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL ALCOHOL *Mecanismo: la alcohol deshidrogenasa oxida el alcohol y lo convierte en acetaldehído, y éste es metabolizado por la aldehído deshidrogenasa. El disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa y con ello impide que se metabolice el acetaldehído. La acumulación de acetaldehído en suero da lugar a síntomas aversivos*				
Disulfiram	Alcoholismo	*Hepatitis, neuropatía periférica, neuritis óptica, trastorno psicótico* Regusto metálico o aliáceo, dermatitis	Uso concomitante de paraldehído, metronidazol, etanol o productos con etanol Oclusión coronaria, miocardiopatía grave Psicosis	La acumulación de acetaldehído provoca enrojecimiento facial, cefalea, náuseas, vómitos, debilidad, hipotensión ortostática y dificultades respiratorias; estos síntomas duran entre 30 min y varias horas La eficacia del disulfiram es limitada por los abandonos del tratamiento La coadministración de isoniazida puede provocar efectos adversos en el SNC El disulfiram aumenta los efectos anticoagulantes de la warfarina
ANTAGONISTAS OPIOIDES *Mecanismo: bloqueo competitivo de la unión de los opioides al receptor opioide μ*				
Naloxona	Sobredosis de opioides Inversión rápida de la actividad de los opioides	*Arritmia cardíaca, labilidad de la tensión sanguínea, hepatotoxicidad, edema pulmonar, síndrome de abstinencia de opioides*	Hipersensibilidad a la naloxona	Interactúa con los analgésicos opioides Semivida corta
Naltrexona	Dependencia de los opioides Dependencia del alcohol	*Hepatotoxicidad* Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, cefalea, ansiedad	Hepatitis aguda o insuficiencia hepática Uso concomitante de analgésicos opioides	La naltrexona impide que se produzca el «subidón» asociado al abuso de opioides, pero no alivia los deseos compulsivos ni los efectos del síndrome de abstinencia Alta probabilidad de falta de adherencia al tratamiento con naltrexona; sólo es eficaz en personas motivadas Hay aprobada una forma de presentación de la naltrexona inyectable y de liberación continua, que se emplea para rebajar el consumo intenso de alcohol y aumentar la abstinencia del alcohol
AGONISTAS OPIOIDES *Mecanismo: un agonista sintético opioide que se une al receptor opioide μ y lo activa*				
Metadona	Deshabituación de los opioides Dolor intenso	*Parada cardíaca, shock, parada respiratoria, depresión* Estreñimiento, náuseas, astenia, mareos, somnolencia	Hipersensibilidad a la metadona	Suprime los síntomas del síndrome de abstinencia en personas con dependencia de los opioides gracias a su absorción lenta y su semivida prolongada Hace que se alcancen concentraciones de opioide en plasma muy constantes en el tiempo y con ello mitiga los deseos compulsivos y evita que aparezcan síntomas del síndrome de abstinencia Produce tolerancia cruzada a otros opioides La coadministración con fenitoína puede rebajar la concentración de metadona en suero, lo cual produce síntomas del síndrome de abstinencia de la metadona La metadona es muy adictiva Presenta riesgo de muerte si se combina con otro depresor del SNC

Golan3e_CH18_cast.indd 308 18/03/12 19:58

AGONISTAS PARCIALES OPIOIDES *Mecanismo: agonista del receptor opioide μ y antagonista del receptor opioide κ*				
Buprenorfina	Dependencia de los opioides Dolor entre moderado y grave	*Bradiarritmia, taquiarritmia, hipertensión, hipotensión, cianosis, disnea, depresión respiratoria* Sedación, somnolencia, vértigo, mareos, náuseas	Hipersensibilidad a la buprenorfina	Alivia los deseos compulsivos de consumir opioides y los síntomas del síndrome de abstinencia; conlleva un riesgo bajo de sobredosis Los efectos del síndrome de abstinencia de la buprenorfina son leves en comparación con los de los agonistas opioides completos La buprenorfina suele administrarse en una forma de presentación sublingual que también contiene naloxona; si se abusa de este preparado y se administra por vía parenteral, la naloxona antagoniza los efectos de la buprenorfina; cuando se administra por vía sublingual, la naloxona se inactiva y se experimentan los efectos completos de la buprenorfina Puede desencadenar o empeorar el síndrome de abstinencia si los receptores opioides μ aún están ocupados con el opioide que se está consumiendo; sólo deberá administrarse a pacientes que estén realmente abstinentes Se puede utilizar con fines de deshabituación y como tratamiento de mantenimiento
AGONISTAS GABAérgicos *Mecanismo: análogo de la homotaurina, un agonista GABAérgico. Estimula la neurotransmisión GABAérgica en el cerebro y antagoniza los efectos del glutamato; activo en los receptores $GABA_B$ pero no en los $GABA_A$* in vitro				
Acamprosato	Mantenimiento de la abstinencia del alcoholismo	*Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa y arterial, depresión, ansiedad, intentos de suicidio, insuficiencia renal aguda* Dispepsia, somnolencia, confusión, amnesia, dolor de espalda	Insuficiencia renal grave	Modula la hiperactividad del glutamato y restablece un estado más normal para tratar la dependencia del alcohol Disminuye el consumo espontáneo de alcohol en estudios con animales El acamprosato es poco o nada adictivo y no induce dependencia
AGONISTAS PARCIALES DE LA NICOTINA *Mecanismo: agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ que impide que la nicotina estimule el sistema dopaminérgico mesolímbico*				
Vareniclina	Ayuda para dejar de fumar	*Ideas de suicidio, comportamiento imprevisible/agresivo, agravamiento de enfermedades psiquiátricas subyacentes, sedación acompañada de incapacitación de las capacidades físicas o mentales* Insomnio, cefalea, sueños anormales, náuseas	Hay que tener cuidado cuando haya enfermedades psiquiátricas previas (p. ej., trastorno bipolar, depresión mayor profunda, esquizofrenia), ya que no hubo pacientes con estas enfermedades en los ensayos clínicos	Alivia los deseos compulsivos de consumir nicotina y los síntomas del síndrome de abstinencia Los efectos del síndrome de abstinencia son leves en comparación con la nicotina Se tiene que empezar a administrar 1 semana antes de la fecha prevista de interrupción del hábito; se ajustará la dosis a la de mantenimiento durante esa semana
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS *Mecanismo: inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina de la hendidura sináptica*				
Desipramina	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA *Mecanismo: inhibición selectiva de la recaptación de serotonina en la hendidura sináptica*				
Fluoxetina	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			
OTROS ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS *Mecanismo: el bupropión es una aminocetona antidepresiva que inhibe débilmente la captación de serotonina, dopamina y noradrenalina*				
Bupropión	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 14			

Golan3e_CH18_cast.indd 309 18/03/12 19:58

III

Principios de farmacología cardiovascular

19

Farmacología del metabolismo del colesterol y las lipoproteínas

David E. Cohen y Ehrin J. Armstrong

INTRODUCCIÓN Y CASO 311-312
BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y LAS LIPOPROTEÍNAS 311
Metabolismo de las apoB-lipoproteínas 313
Formación de las apoB-lipoproteínas 313
Metabolismo intravascular de las apoB-lipoproteínas 315
Aclaramiento de las apoB-lipoproteínas mediado por receptores 316
Formación y aclaramiento de las partículas de LDL . . 317
Metabolismo de las HDL y transporte inverso del colesterol 318
Formación de las HDL 319
Maduración intravascular de las HDL 319
Salida del colesterol de las células mediada por las HDL 319
Transporte del colesterol HDL al hígado 319
Secreción de lípidos biliares 321
Equilibrio del colesterol 321
FISIOPATOLOGÍA 322
Hipercolesterolemia 322
Hipertrigliceridemia 322
Hiperlipidemia mixta 323
Trastornos del metabolismo de las HDL 323
Hiperlipidemia secundaria 323
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 324
Inhibidores de la síntesis del colesterol 324
Inhibidores de la absorción de los ácidos biliares 326
Inhibidores de la absorción del colesterol 327
Fibratos 327
Ácido nicotínico 329
Ácidos grasos ω-3 329
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 329
Lecturas recomendadas 329

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son moléculas insolubles o poco solubles, esenciales para la biogénesis de la membrana y para mantener su integridad. También sirven como fuente de energía, precursores hormonales y moléculas señalizadoras. Para facilitar su transporte a través del entorno relativamente acuoso de la sangre, los lípidos no polares, como los ésteres de colesterilo y los triglicéridos, se empaquetan dentro de lipoproteínas.

Existe una asociación directa entre el aumento de la concentración de ciertas lipoproteínas en la circulación y la ateroesclerosis. Gran parte de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, la causa principal de muerte en Estados Unidos y en la mayoría de los países occidentales, puede atribuirse a concentraciones elevadas en sangre de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) ricas en colesterol, así como de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Desde el punto de vista epidemiológico, las concentraciones reducidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) también predisponen a la enfermedad ateroesclerótica. Los principales contribuyentes a las anomalías lipoproteicas son aparentemente las dietas occidentales combinadas con estilos de vida sedentarios, pero también se ha identificado un número limitado de causas genéticas de hiperlipidemia. El papel de la genética en las formas habituales de hiperlipidemia es objeto de un intenso estudio que utiliza enfoques genómicos de última generación. Resulta evidente que los genes modifican tanto la sensibilidad de los individuos a los hábitos alimentarios y estilos de vida adversos, como su respuesta a los tratamientos hipolipidemiantes.

Este capítulo destaca los aspectos bioquímicos y fisiológicos del colesterol y las lipoproteínas, haciendo hincapié en la participación de las lipoproteínas en la aterogenia y en las intervenciones farmacológicas que pueden mejorar las hiperlipidemias. Numerosos resultados clínicos han demostrado que la morbilidad y la mortalidad derivadas de las enfermedades cardiovasculares pueden reducirse con el uso de fármacos hipolipidemiantes.

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son agregados macromoleculares que transportan triglicéridos y colesterol en la sangre. Las lipoproteínas circulantes se diferencian por su densidad, tamaño y contenido proteico (tabla 19-1). Por norma general, las proteínas de más

Golan3e_CH19_cast.indd 311 18/03/12 19:58

CASO

Jake P., un albañil de 29 años, pide cita con el Dr. Cush. Jake se queja de que padece inflamaciones duras y abultadas alrededor de su tendón de Aquiles, que parecen rozar constantemente contra sus botas de trabajo. Jake dudaba de si acudir al médico o no (su última visita a uno había tenido lugar hacía ya 10 años), pero recordó que su padre, que murió de un infarto a los 42 años, había sufrido inflamaciones similares. Al examinarlas, el Dr. Cush identifica las inflamaciones en el tendón de Aquiles como xantomas (depósitos lipídicos); por lo demás, el examen físico está dentro de límites normales. Jake comenta que su dieta es bastante «grasienta» e incluye entre tres y cuatro donuts al día y bastantes hamburguesas. El Dr. Cush le explica que los xantomas en sus pies son el resultado de depósitos de éster de colesterilo, debidos probablemente al exceso de colesterol en sangre. El Dr. Cush solicita un análisis de la concentración sérica de colesterol en ayunas y recomienda a Jake que reduzca su ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y aumente la ingesta de carnes de ave, pescado, cereales integrales, fruta y verdura. Jake ha engordado unos 7 kg desde que tenía 19 años y tiene un poco de barriga. El doctor le recomienda hacer ejercicio con regularidad y perder peso.

El resultado de la analítica revela una concentración total de colesterol en plasma de 315 mg/dl (normal, <200 mg/dl), con el colesterol LDL (c-LDL) elevado a 250 mg/dl (óptimo, <100 mg/dl), el colesterol HDL (c-HDL) bajo, a 35 mg/dl (normal, de 35 mg/dl a 100 mg/dl) y concentraciones normales de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Basándose en estos resultados, su edad, los xantomas del talón de Aquiles y sus antecedentes familiares de infarto de miocardio temprano, el Dr. Cush comunica a Jake que probablemente padezca una alteración hereditaria del metabolismo del colesterol conocida como hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Esta enfermedad eleva de manera considerable el riesgo de que Jake desarrolle ateroesclerosis e infarto de miocardio tempranos. Sin embargo, un descenso acusado de las concentraciones de colesterol puede reducir muchas de las secuelas de la enfermedad. Las cifras bajas de c-HDL también contribuyen a aumentar su riesgo de enfermedad cardiovascular. Además de los cambios en la dieta, el Dr. Cush prescribe una estatina para ayudar a reducir el colesterol de Jake. La dosis inicial de estatina reduce su c-LDL un 45 %, a 138 mg/dl, mientras que su c-HDL se eleva ligeramente. El facultativo aumenta entonces la dosis, lo que produce una reducción adicional de c-LDL del 12 %. Como el c-LDL aún no ha alcanzado una cifra inferior a 100 mg/dl y el c-HDL sigue bajo, el Dr. Cush añade ezetimiba, un inhibidor de la absorción de colesterol y ácido nicotínico de liberación prolongada. Tras estas modificaciones, el c-LDL de Jake se sitúa por debajo de 100 mg/dl y su c-HDL sube a 45 mg/dl. Jake sufre eritema durante los primeros meses del tratamiento con ácido nicotínico, pero tras ese período, los episodios de eritema aparecen sólo ocasionalmente.

Preguntas

1. ¿Cómo predisponen las concentraciones elevadas de colesterol a la enfermedad cardiovascular?
2. ¿Cuál es la etiología de la hipercolesterolemia familiar?
3. ¿Cómo actúan desde el punto de vista farmacológico las estatinas, la ezetimiba y el ácido nicotínico?
4. ¿Cuáles son los principales efectos adversos de la terapia concomitante de estatinas y ácido nicotínico que Jake debería tener en cuenta?

TABLA 19-1. Características de las lipoproteínas plasmáticas

	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad (g/ml)	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diámetro (nm)	75-1 200	30-80	25-35	18-25	5-12
Lípidos totales (% peso)	98	90	82	75	67
Composición (% peso seco)					
Proteína	2	10	18	25	33
Triglicéridos	83	50	31	9	8
Colesterol no esterificado y ésteres	8	22	29	45	30
de colesterilo	7	18	22	21	29
Fosfolípidos (% peso de lípidos)					
Movilidad electroforética[a]	Ninguna	Pre-β	β	β	α o pre-β
Apolipoproteínas principales	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B100, E, CI, CII, CIII	B100, E, CI, CII, CIII	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E

[a]La movilidad electroforética de las partículas de lipoproteína se designa en relación con la migración de globulinas α y β en plasma.
CM, quilomicrón; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

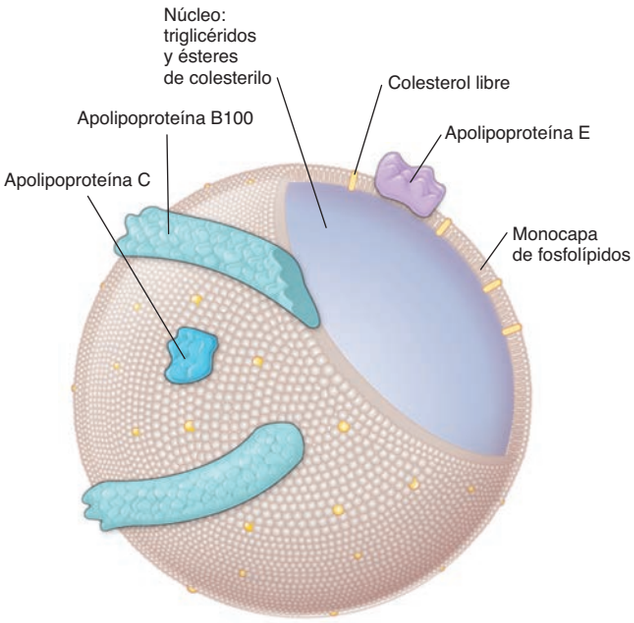


FIGURA 19-1. Estructura de las partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas son partículas esféricas (7-100 nm de diámetro) que transportan moléculas hidrófobas, principalmente colesterol y triglicéridos, así como vitaminas liposolubles. La superficie de la partícula está compuesta por una monocapa de moléculas de fosfolípidos y colesterol no esterificado. Estos lípidos polares forman un revestimiento que protege el núcleo hidrófobo de triglicéridos y ésteres de colesterilo no polares, evitando que interactúe con el entorno acuoso del plasma. Las lipoproteínas contienen apolipoproteínas anfipáticas (también llamadas *apoproteínas*) que se asocian con los lípidos de la superficie y el núcleo hidrófobo. Las apolipoproteínas proporcionan estabilidad estructural a la partícula de lipoproteína y actúan como ligandos para receptores específicos de la superficie celular o como cofactores de reacciones enzimáticas. En el ejemplo se muestra una partícula de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) que contiene apolipoproteína E, apolipoproteína B100 y apolipoproteínas CI, CII y CIII *(mostrada aquí como apolipoproteína C).*

tamaño y menor densidad poseen un mayor porcentaje de lípidos en su composición; los **quilomicrones** son la subclase de lipoproteínas más grandes y menos densas, mientras que las HDL son las lipoproteínas más pequeñas, con el menor contenido en lípidos y la mayor proporción de proteína.

Desde el punto de vista estructural, las lipoproteínas son partículas esféricas microscópicas con un diámetro entre 7 nm y 100 nm. Cada partícula de lipoproteína está compuesta por una monocapa de lípidos anfipáticos polares que rodea un núcleo hidrófobo. Todas las partículas de lipoproteína contienen también uno o más tipos de apolipoproteínas (fig. 19-1). Los lípidos polares que componen la capa superficial son moléculas de colesterol no esterificado y fosfolípidos dispuestos formando una monocapa. El núcleo hidrófobo de una lipoproteína contiene ésteres de colesterilo (moléculas de colesterol unidas a un ácido graso mediante un enlace éster) y triglicéridos (tres ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol). Las apolipoproteínas (también llamadas *apoproteínas*) son proteínas anfipáticas que se intercalan en la capa que cubre la superficie de las lipoproteínas. Además de estabilizar la estructura de éstas, las apolipoproteínas participan en funciones biológicas. Pueden actuar como ligandos para receptores de lipoproteínas o estimular actividades enzimáticas en el plasma. La composición de las apolipoproteínas determina el destino metabólico de la lipoproteína. Por ejemplo, cada partícula de **LDL** contiene una molécula de apolipoproteína B100 (apoB100), que es un ligando para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (tratado más adelante); a su vez, la unión de la LDL al receptor de LDL estimula la captación de colesterol en las células.

Desde un punto de vista metabólico, las partículas de lipoproteína pueden dividirse en lipoproteínas que participan en la entrega de moléculas de triglicéridos al tejido muscular y graso (las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B [apoB], quilomicrones y **VLDL**) y las lipoproteínas que participan principalmente en el transporte del colesterol (**HDL** y las lipoproteínas remanentes que contienen apoB). Las HDL también sirven de reserva para apolipoproteínas intercambiables en el plasma, incluidas apoAI, apoCII y apoE. El siguiente epígrafe trata cada clase de lipoproteína en el contexto de su función.

Metabolismo de las apoB-lipoproteínas

La función primaria de las apoB-lipoproteínas es llevar ácidos grasos en forma de triglicéridos al tejido muscular, para ser usados en la biogénesis del ATP, y al tejido graso, para su almacenamiento. Los quilomicrones se forman en el intestino y transportan los **triglicéridos** de la dieta, mientras que las partículas de VLDL se forman en el hígado y transportan triglicéridos sintetizados endógenamente. La vida metabólica de las apoB-lipoproteínas puede dividirse en tres fases: formación, metabolismo intravascular y aclaramiento mediado por receptores. Esta categorización es útil, ya que existen agentes farmacológicos que actúan en cada una de las fases.

Formación de las apoB-lipoproteínas

Los mecanismos celulares mediante los que se forman los quilomicrones y las VLDL son bastante similares. La regulación del proceso de formación depende de la disponibilidad de **apoB** y triglicéridos, y de la actividad de la **proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos** (**MTP,** *microsomal triglyceride transfer protein*).

El gen que codifica la apoB se transcribe principalmente en el intestino y el hígado. Aparte de esta expresión específica tisular, no hay mucha más regulación transcripcional del gen de la apoB. Por el contrario, un evento regulador clave que diferencia el metabolismo de los quilomicrones del de las VLDL es la edición del ARNm de la apoB (fig. 19-2). En los enterocitos, aunque no en los hepatocitos, se expresa una proteína llamada **complejo de edición de apoB 1 (apobec-1).** Esta proteína es la subunidad catalítica del complejo editor de apoB, que desamina una citosina en la posición 6666 de la molécula del ARNm de la apoB.

La desaminación convierte la citosina en uridina. A raíz de ello, el codón que contiene este nucleótido se convierte de glutamina a un codón de terminación prematuro. Al traducirse, la forma intestinal **apoB48** tiene el 48 % de la longitud de la proteína completa que se expresa en el hígado, denominada **apoB100.** Como consecuencia, los quilomicrones, las lipoproteínas que contienen apoB producidas en el intestino, contienen apoB48, mientras que las partículas de VLDL producidas en el hígado contienen apoB100.

La figura 19-3 ilustra los mecanismos celulares para el ensamblaje y la secreción de apoB-lipoproteínas. Dado que los ribosomas son los que sintetizan la proteína apoB, ésta cruza al retículo endoplásmico. Una vez en el interior, se añaden moléculas de triglicéridos mediante cotraducción a la proteína apoB, que se va alargando (es decir, la apoB es lipidizada) debido a la acción de un cofactor proteico, la MTP. Una vez completa la síntesis de la apoB, la lipoproteína incipiente se agranda en el aparato de Golgi. Durante este proceso, la MTP añade triglicéridos adicionales al núcleo de la partícula. También se añaden

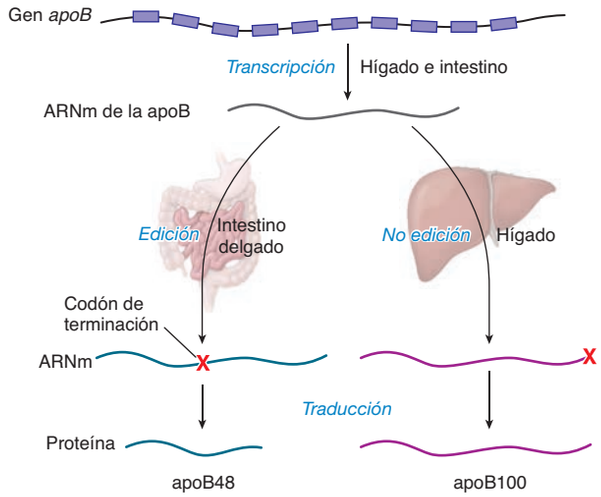


FIGURA 19-2. Edición del ARNm de la apoB. El gen *apoB,* con los exones representados mediante *rectángulos* y los intrones mediante *líneas,* se transcribe tanto en el intestino como en el hígado. En el intestino, aunque no en el hígado, un complejo proteínico que contiene apobec-1 modifica un único nucleótido en el ARNm de la apoB. Esto se traduce en la conversión del codón que contiene este nucleótido en un codón de terminación prematuro, tal como se indica mediante la «X». La proteína que se sintetiza en el intestino (apoB48) tiene sólo el 48 % de la longitud de la proteína completa que se sintetiza en el hígado (apoB100).

al núcleo ésteres de colesterilo mediante mecanismos que aún no se conocen con exactitud. Todo este proceso de ensamblaje produce partículas de lipoproteínas, cada una de las cuales contiene una única molécula de apoB.

Debido a que la dieta es la principal fuente de los triglicéridos de los quilomicrones (fig. 19-4), el ensamblaje, secreción y metabolismo de dichas partículas se recoge bajo la denominación colectiva de vía *exógena* del metabolismo de las lipoproteínas. Por el contrario, los ésteres de colesterilo de los quilomicrones derivan principalmente (~75 %) del colesterol biliar y el resto

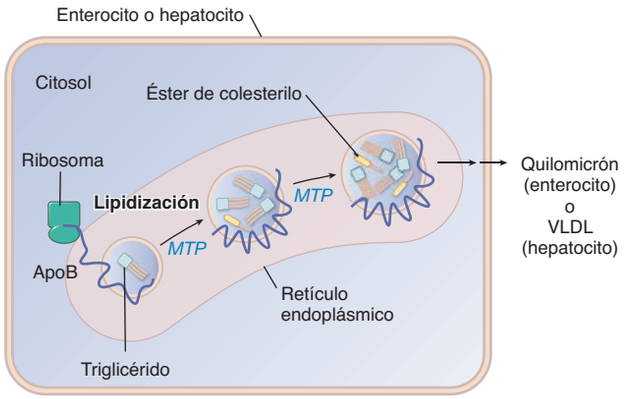


FIGURA 19-3. Ensamblaje y secreción de lipoproteínas con apolipoproteína B. Los quilomicrones y las partículas de VLDL se forman y secretan mediante mecanismos similares en el enterocito y el hepatocito, respectivamente. La proteína apoB (apoB48 o apoB100) es sintetizada por los ribosomas y penetra en la luz del retículo endoplásmico. Si hay triglicéridos disponibles, la apoB es lipidada debido a la acción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) en dos pasos diferenciados, acumulando tanto triglicéridos como moléculas de éster de colesterilo. El quilomicrón o partícula de VLDL resultante es secretada mediante exocitosis al sistema linfático por los enterocitos y al plasma por los hepatocitos. Si no hay triglicéridos, la apoB se degrada *(no se muestra en la figura).*

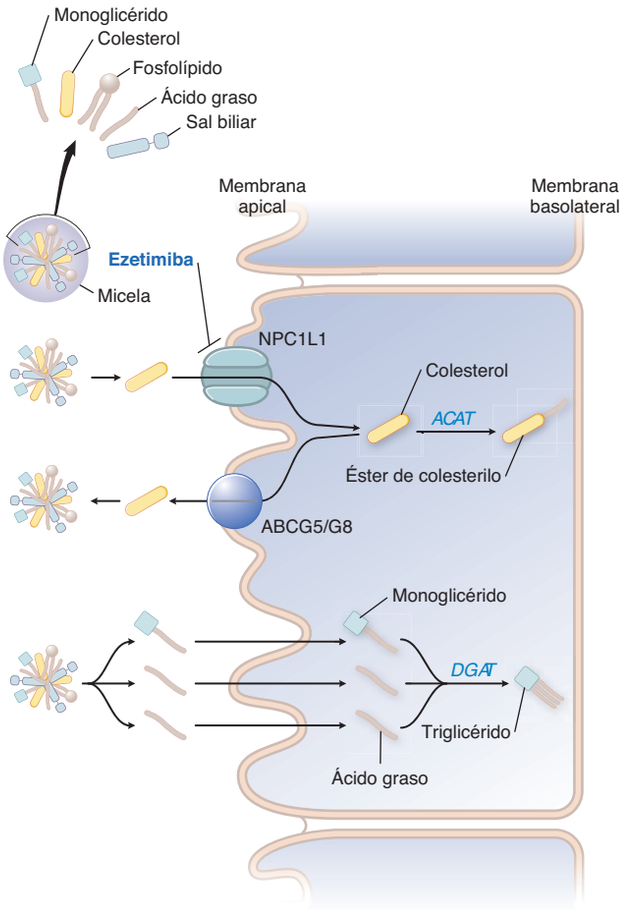


FIGURA 19-4. Absorción de colesterol y triglicéridos. El colesterol y los triglicéridos exógenos se absorben simultáneamente desde la luz intestinal mediante diferentes mecanismos. El colesterol es extraído de las micelas a lo largo de un canal regulador denominado **NPC1L1.** Una fracción del colesterol es bombeada de nuevo a la luz por la ABCG5/G8, una proteína heterodimérica dependiente de ATP de la membrana plasmática. El resto del colesterol se convierte en ésteres de colesterilo por la acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT). Los triglicéridos son captados en forma de ácidos grasos y monoglicéridos, que vuelven a esterificarse, formando de nuevo triglicéridos, mediante la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT).

procede de la dieta. Durante la digestión, los ésteres de colesterilo y los triglicéridos de la comida son hidrolizados para formar colesterol no esterificado, ácidos grasos libres y monoglicéridos. El hígado secreta ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol a la bilis, que se almacenan en la vesícula biliar durante el ayuno en forma de micelas y vesículas; éstas constituyen agregados macromoleculares de lípidos que se forman debido a las propiedades detersivas de las moléculas de ácidos biliares. El estímulo de ingerir alimentos promueve el vaciado de la bilis de la vesícula biliar al intestino delgado, donde las micelas y las vesículas solubilizan los lípidos digeridos.

La absorción de lípidos en los enterocitos del duodeno y el yeyuno se realiza principalmente gracias a las micelas. Los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos son transportados por separado al enterocito mediante portadores, siendo a continuación reesterificados por una enzima, la **diacilglicerol aciltransferasa,** para formar triglicéridos. Por el contrario, los ácidos grasos de cadena media se absorben directamente en la sangre portal y son metabolizados por el hígado. El colesterol de la dieta y el biliar de las micelas entran en el enterocito a tra-

vés de un canal proteínico llamado **proteína Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1).** Parte de este colesterol es bombeado inmediatamente de vuelta a la luz intestinal, debido a la acción dependiente de ATP de una proteína heterodimérica, la ABCG5/ABCG8 (ABCG5/G8). La fracción de colesterol que queda es esterificada para formar un ácido graso de cadena larga mediante la **acetil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT).** Una vez que los triglicéridos y los ésteres de colesterilo se han empaquetado con la apoB48, se añade apoA1 como apolipoproteína estructural adicional y la partícula de quilomicrón es exocitada al sistema linfático para su transporte a la circulación a través del conducto torácico. La concentración en plasma de quilomicrones ricos en triglicéridos depende de la ingesta de grasas en la dieta.

Las VLDL contienen triglicéridos ensamblados por el hígado usando ácidos grasos plasmáticos derivados de tejido adiposo o sintetizados *de novo*. Éste es el motivo por el cual la formación, secreción y metabolismo de las VLDL suele denominarse vía *endógena* del metabolismo de las lipoproteínas. Los hepatocitos sintetizan triglicéridos en respuesta al aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado. Esto suele ocurrir en respuesta al ayuno, asegurando así un suministro constante de ácidos grasos a los músculos en ausencia de triglicéridos procedentes de la dieta. Curiosamente, tanto las grasas saturadas como los hidratos de carbono procedentes de la dieta estimulan también la síntesis de triglicéridos en el hígado. Mediante mecanismos celulares similares a los que producen quilomicrones (v. fig. 19-3), la MTP en los hepatocitos lipida la apoB100 para formar nuevas partículas de VLDL. Las partículas nuevas de VLDL se unen, bajo la influencia constante de la MTP, con gotículas de triglicéridos de mayor tamaño y son secretadas directamente a la circulación. Las partículas de VLDL también pueden adquirir apoE, apoCI, apoCII y apoCIII en el hepatocito antes de la secreción. Sin embargo, estas apolipoproteínas también pueden ser transferidas a las VLDL desde las HDL circulantes.

La síntesis de apoB48 en el intestino y apoB100 en el hígado es constitutiva. Ello permite la producción inmediata de quilomicrones y partículas de VLDL cuando hay moléculas de triglicéridos disponibles. En ausencia de triglicéridos, como es el caso de los enterocitos durante el ayuno, la apoB es degradada mediante diversos mecanismos celulares.

Metabolismo intravascular de las apoB-lipoproteínas

Dentro del sistema circulatorio, los quilomicrones y las partículas de VLDL deben activarse para poder entregar triglicéridos a los músculos y al tejido adiposo (fig. 19-5). La activación necesita la adición de un complemento óptimo de moléculas de apoCII,

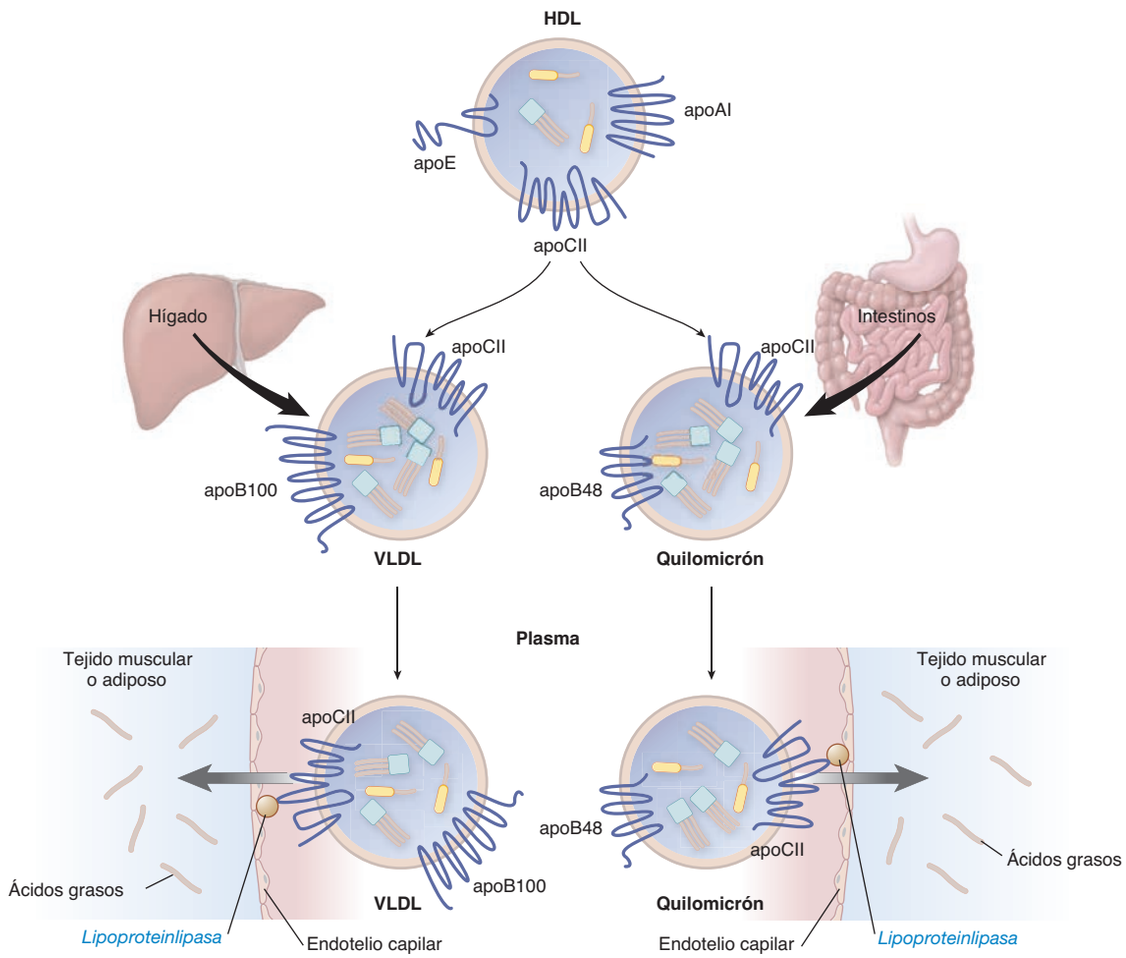


FIGURA 19-5. Metabolismo intravascular de las apoB-lipoproteínas. Tras su secreción, los quilomicrones y las partículas de VLDL se activan para la lipólisis cuando encuentran partículas de HDL en el plasma y adquieren la apolipoproteína intercambiable apoCII. Cuando los quilomicrones y las VLDL circulan por los capilares del tejido muscular o adiposo, la apoCII estimula la unión de la partícula con la lipoproteinlipasa (LPL), que se encuentra unida a la superficie de las células endoteliales. La LPL hidroliza los triglicéridos –pero no así los ésteres de colesterilo– del núcleo de la partícula de lipoproteína. Los ácidos grasos resultantes son captados en el tejido muscular o adiposo.

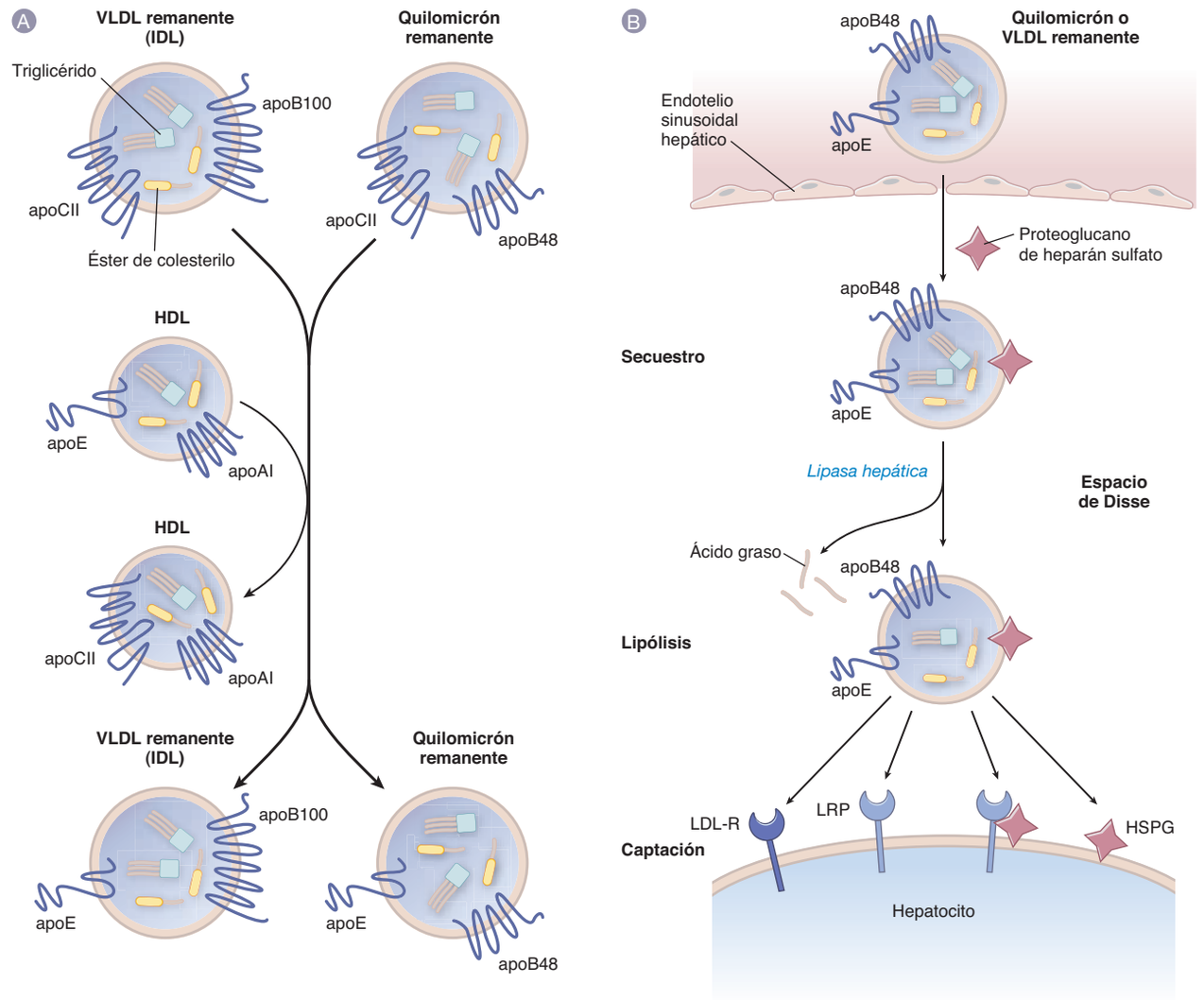


FIGURA 19-6. Formación y captación hepática de las partículas remanentes. A) Una vez completada la hidrólisis, los quilomicrones y la VLDL pierden su afinidad por la lipoproteinlipasa (LPL). Cuando se encuentran con una partícula de HDL, la apoCII se transfiere de vuelta a la partícula de HDL a cambio de apoE. Las partículas resultantes son quilomicrones y VLDL remanentes. **B)** La actividad de la LPL produce partículas de lipoproteína remanentes que son lo suficientemente pequeñas para penetrar en el espacio de Disse. Las lipoproteínas remanentes son secuestradas en este espacio uniéndose a las moléculas de proteoglucano de heparán sulfato (HSPG), de gran peso molecular. A este proceso le sigue la acción de la lipasa hepática, que promueve la lipólisis de algunos triglicéridos residuales en el núcleo de las lipoproteínas remanentes y la liberación de ácidos grasos. La captación de las partículas de lipoproteína remanentes en los hepatocitos es mediada por el receptor de LDL (LDL-R), la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP), un complejo formado por la LRP y el HSPG o el HSPG solo.

que se produce mediante transferencia acuosa de apoCII desde las partículas de HDL. Debido a que existe un retraso inherente en la transferencia de apoCII a los quilomicrones y partículas de VLDL, hay tiempo suficiente para que se produzca una amplia circulación de partículas ricas en triglicéridos por todo el organismo.

La **lipoproteinlipasa (LPL)** es una enzima lipolítica que se expresa en la superficie endotelial de los capilares del tejido muscular y adiposo. La LPL es una glucoproteína que se fija en su lugar mediante interacciones electrostáticas con otra glucoproteína sobre la membrana celular endotelial. Una vez que los quilomicrones y partículas de VLDL han adquirido apoCII, pueden unirse a la LPL, que hidroliza triglicéridos del núcleo de la lipoproteína (fig. 19-5).

La lipólisis mediada por LPL libera ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres son captados a continuación por las células parenquimatosas vecinas. El grado de expresión y actividad intrínseca de la LPL en el tejido muscular y adiposo se regula dependiendo del estado de ingesta/ayuno, lo que permite al organismo dirigir el suministro de ácidos grasos preferentemente a los músculos durante el ayuno y al tejido adiposo después de haber comido. La apoCIII, un inhibidor de la actividad de la LPL, controla también la lipólisis de los quilomicrones y los triglicéridos de las VLDL. La inhibición de las LDL por la apoCIII puede ser un mecanismo adicional para promover una amplia distribución de partículas ricas en triglicéridos en la circulación.

Aclaramiento de las apoB-lipoproteínas mediado por receptores

A medida que la LPL continua hidrolizando los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL, las partículas van perdiendo de manera progresiva triglicéridos y van enriqueciendo relativamente su contenido de colesterol. Una vez que se ha eliminado cerca del 50% de los triglicéridos, las partículas pierden su afinidad por la LPL y se disocian de la enzima. Las apolipoproteínas intercambiables apoAI y apoCII (así como la apoCI y la apoCIII) se transfieren a continuación a las HDL a cambio de

apoE (fig. 19-6 A), que sirve como ligando de alta afinidad para el aclaramiento de las partículas mediado por receptores. Una vez adquirida la apoE, las partículas se denominan quilomicrones o **VLDL remanentes.**

Los remanentes de los quilomicrones y las VLDL son captados por el hígado mediante un proceso trifásico (fig. 19-6 B). El primer paso es el secuestro de las partículas en el interior del **espacio de Disse** entre el endotelio fenestrado de los sinusoides hepáticos y la membrana plasmática sinusoidal (basolateral) de los hepatocitos. El secuestro precisa que las partículas remanentes se hagan los suficientemente pequeñas durante la lipólisis como para encajar entre las células endoteliales. Una vez en el espacio de Disse, los remanentes son ligados y secuestrados por grandes HSPG. El siguiente paso es la remodelación de la partícula dentro del espacio de Disse debido a la acción de la **lipasa hepática,** una enzima lipolítica similar a la LPL, pero expresada por los hepatocitos. La lipasa hepática parece optimizar el contenido de triglicéridos de las partículas remanentes, de forma que puedan ser aclaradas eficientemente a través de mecanismos mediados por receptores.

La fase final del aclaramiento de remanentes es una captación de partículas mediada por receptores. Ésta se produce a través de una de cuatro vías posibles. En la membrana plasmática sinusoidal de los hepatocitos, las partículas remanentes pueden ser fijadas y captadas por el **receptor de LDL,** la **proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP)** o **proteoglucanos de heparán sulfato** (**HSPG,** *heparan sulfate proteoglycans*). La cuarta vía es mediada por las actividades combinadas de la LRP y los HSPG. Estos mecanismos redundantes permiten un aclaramiento eficiente de las partículas, por lo que la semivida de los remanentes en plasma es de unos 30 min.

Formación y aclaramiento de las partículas de LDL

Los quilomicrones remanentes que contienen apoB48 son eliminados por completo del plasma. En cambio, la presencia de apoB100 altera el metabolismo de las VLDL remanentes, de for-

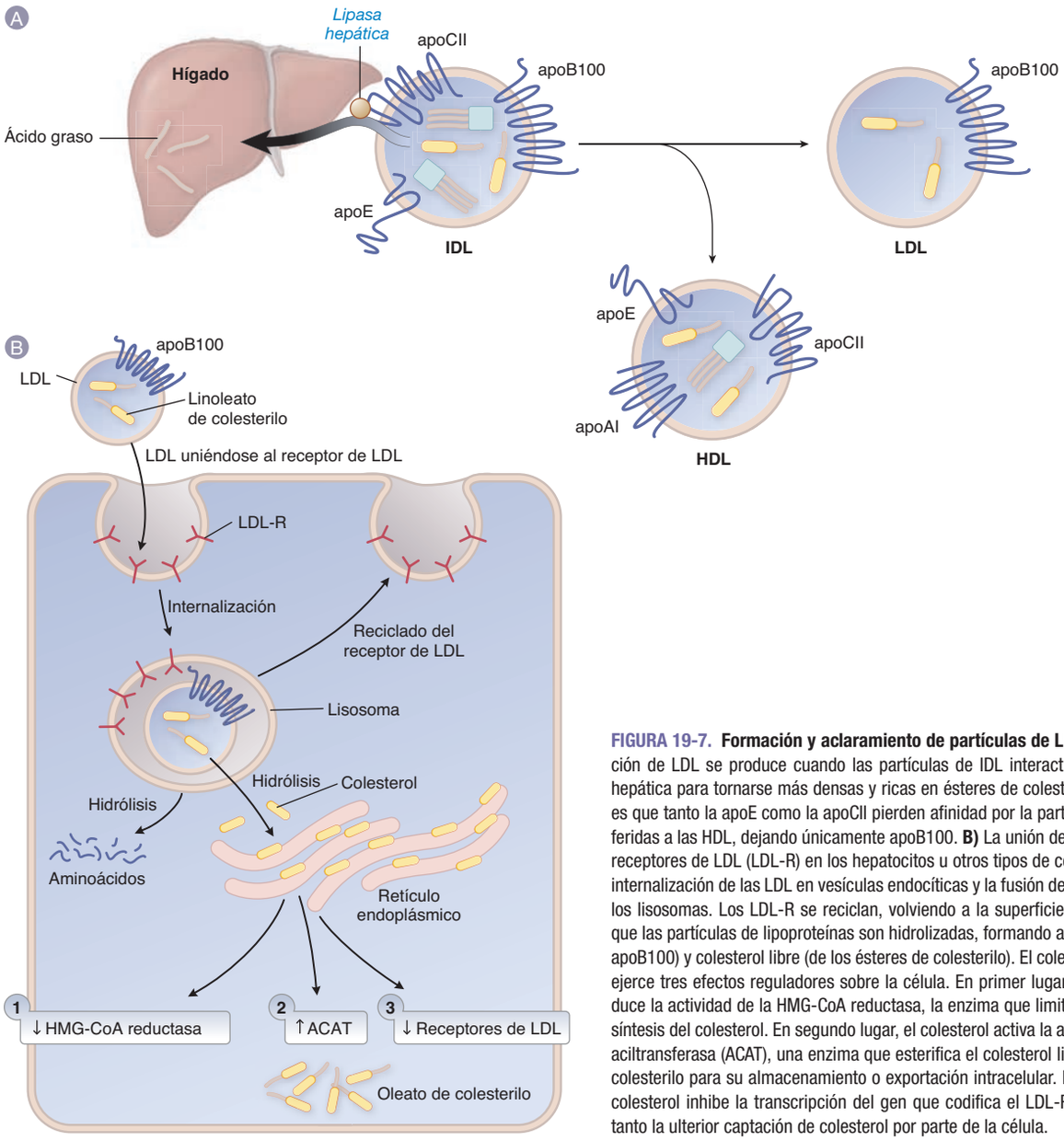


FIGURA 19-7. Formación y aclaramiento de partículas de LDL. A) La formación de LDL se produce cuando las partículas de IDL interactúan con la lipasa hepática para tornarse más densas y ricas en ésteres de colesterilo. El resultado es que tanto la apoE como la apoCII pierden afinidad por la partícula y son transferidas a las HDL, dejando únicamente apoB100. **B)** La unión de la apoB100 a los receptores de LDL (LDL-R) en los hepatocitos u otros tipos de célula promueve la internalización de las LDL en vesículas endocíticas y la fusión de las vesículas con los lisosomas. Los LDL-R se reciclan, volviendo a la superficie celular, mientras que las partículas de lipoproteínas son hidrolizadas, formando aminoácidos (de la apoB100) y colesterol libre (de los ésteres de colesterilo). El colesterol intracelular ejerce tres efectos reguladores sobre la célula. En primer lugar, el colesterol reduce la actividad de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita el ritmo de biosíntesis del colesterol. En segundo lugar, el colesterol activa la acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), una enzima que esterifica el colesterol libre en ésteres de colesterilo para su almacenamiento o exportación intracelular. En tercer lugar, el colesterol inhibe la transcripción del gen que codifica el LDL-R, reduciendo por tanto la ulterior captación de colesterol por parte de la célula.

ma que sólo un 50 % es aclarado a través de las vías para partículas remanentes. La diferencia se manifiesta cuando la LPL metaboliza las partículas remanentes. La LPL metaboliza con avidez las VLDL remanentes, haciéndolas más pequeñas y con un contenido relativo menor de triglicéridos y relativamente más ricas en ésteres de colesterilo. Cuando se convierten en remanentes tras un intercambio de apolipoproteínas con las HDL, estas partículas más densas reciben el nombre de **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL,** *intermediate density lipoproteins*). Dado que las IDL contienen apoE, una fracción de dichas partículas (aproximadamente el 50 %) puede ser aclarada en el hígado a través de vías de receptores de remanentes (fig. 19-6). Sin embargo, la lipasa hepática convierte el resto en LDL, y además sigue hidrolizando triglicéridos en el núcleo de las IDL. La posterior reducción del tamaño de la partícula produce la transferencia de apoH a las HDL. Por tanto, *las LDL son lipoproteínas características, enriquecidas en ésteres de colesterilo, siendo la apoB100 su única apolipoproteína* (fig. 19-7 A).

El receptor de LDL es el único capaz de aclarar cantidades significativas de LDL del plasma. Se expresa en la superficie de los hepatocitos, macrófagos, linfocitos, células suprarrenales, células gonadales y células del músculo liso. Debido a la falta de apoE, las partículas de LDL son ligandos relativamente débiles para el receptor de LDL. En consecuencia, la semivida de las LDL en la circulación es muy prolongada (de 2 a 4 días). Esto explica por qué el c-LDL representa de un 65 % a un 75 % del colesterol total en plasma.

La interacción de apoB100 con el receptor de LDL facilita la endocitosis de las partículas de LDL mediada por receptores y la subsiguiente fusión de las vesículas con los lisosomas (fig. 19-7 B). El receptor de LDL se recicla en la superficie celular, mientras que la partícula de LDL es hidrolizada para liberar colesterol no esterificado. Este colesterol no esterificado afecta a tres grandes vías homeostáticas. En primer lugar, el colesterol intracelular inhibe la HMG-CoA reductasa, la enzima que cataliza el paso que limita el ritmo de síntesis *de novo* del colesterol. En segundo lugar, el colesterol activa la ACAT para que aumente la esterificación y el almacenamiento de colesterol en la célula. En tercer lugar, se reduce la expresión del receptor de LDL, reduciendo la captación ulterior de colesterol en las células. La mayoría de los receptores de LDL (70 %) se expresan en la superficie de los hepatocitos. Por este motivo, el hígado es el principal responsable de la eliminación de partículas de LDL de la circulación.

En la actualidad ha quedado establecido que la proproteína convertasa PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9)* es un regulador clave de la actividad del receptor de LDL dentro de la célula. La PCSK9 es una proteína secretada que se fija al receptor de LDL, estimulando su degradación. Aunque aún no está claro su mecanismo exacto de acción, las mutaciones que inactivan la PCSK9 aumentan la captación celular de LDL, mientras que las mutaciones de ganancia de función disminuyen la internalización de LDL.

Las partículas de LDL que no son captadas por los tejidos que expresan receptores de LDL pueden migrar a la túnica íntima de los vasos sanguíneos y unirse a proteoglucanos (fig. 19-8). Allí se someten a un proceso de oxidación o de glucosilación no enzimática. La oxidación del LDL tiene como resultado la peroxidación lipídica y puede crear aldehídos intermedios que fragmentan la apoB100. La LDL modificada es internalizada por **receptores depuradores** (*scavenger* o basureros; p. ej., SR-A), expresados principalmente por células fagocíticas mononucleares. A diferencia del receptor de LDL, los receptores depuradores no reducen su actividad cuando las células fagocíticas empiezan a acumular colesterol. Eso puede provocar una acumulación continuada de

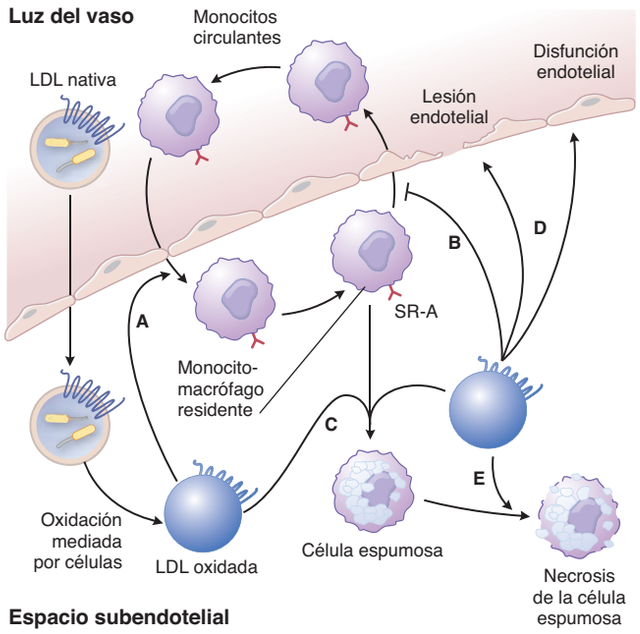


FIGURA 19-8. LDL y ateroesclerosis. La LDL elevada es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ateroesclerosis. La LDL nativa que migra al espacio subendotelial puede transformarse químicamente en LDL oxidada a través de peroxidación lipídica y fragmentación de apoB100. La LDL oxidada posee una serie de efectos perniciosos sobre la función vascular; estimula la quimiotaxis de los monocitos en el espacio subendotelial (A) e inhibe su salida de dicho espacio (B). Los monocitos-macrófagos residentes se unen a la LDL oxidada a través del receptor depurador (SR-A) formando células espumosas cargadas de lípidos (C). La LDL oxidada puede lesionar directamente las células endoteliales y causar disfunción endotelial (D). También puede producir la necrosis de las células espumosas, liberando con ello numerosas enzimas proteolíticas que pueden lesionar la túnica íntima (E).

LDL oxidadas en los macrófagos que puede llegar a producir la formación de **células espumosas** (macrófagos ricos en colesterol). Estas células espumosas pueden sufrir muerte apoptótica o necrótica, liberando radicales libres y enzimas proteolíticas. El c-LDL oxidado también estimula la producción de citocinas, altera la función endotelial y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión endotelial. Todos estos efectos incrementan la respuesta inflamatoria local y generan ateroesclerosis. Las células espumosas son uno de los principales componentes de las lesiones ateroescleróticas, y el exceso de este tipo de células muertas puede desestabilizar las placas ateroscleróticas. Esto es atribuible, en parte, a la liberación de metaloproteinasas de la matriz. Dado que la rotura de placas es la principal causa de los episodios cardiovasculares isquémicos agudos, sobre todo de infartos de miocardio e ictus, *las concentraciones elevadas de LDL en plasma son uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de ateroesclerosis y la subsiguiente enfermedad cardiovascular.* Por eso el doctor de Jake se preocupó al comprobar que éste presentaba una concentración de LDL en plasma muy elevada.

Metabolismo de las HDL y transporte inverso del colesterol

Prácticamente todas las células del organismo son capaces de sintetizar todo el colesterol que precisan. Sin embargo, el hígado es el único capaz de eliminar colesterol, y lo hace secretando colesterol no esterificado en la bilis o convirtiendo el colesterol en ácidos biliares. Como ya se ha mencionado, las HDL realizan

la función de reserva de apolipoproteínas intercambiables para el metabolismo de apoB-lipoproteínas. Las HDL también resultan clave en la homeostasis del colesterol, ya que eliminan el exceso de colesterol de las células y lo transportan en el plasma hasta el hígado. Este proceso suele denominarse **transporte inverso del colesterol** (fig. 19-9 A). Las principales apolipoproteínas de las HDL son la apoAI y la apoAII. La apoAI es la que determina en mayor medida la estructura de las HDL y participa en la formación e interacción de la partícula con su receptor, el **receptor depurador de clase B, tipo I (SR-BI).** Aún no se conoce con exactitud la función de la apoAII.

Formación de las HDL

La formación de las HDL se produce principalmente en el hígado, aunque el intestino delgado contribuye en un pequeño porcentaje. Los primeros eventos se producen cuando el hígado o el intestino secretan apoAI baja en lípidos, o se disocia de partículas de lipoproteínas en el plasma. Estas moléculas anfipáticas de apoAI interactúan con el transportador **ABCA1,** que se encuentra en la membrana sinusoidal del hepatocito o en la membrana basolateral del enterocito.

La ABCA1 incorpora una pequeña cantidad de fosfolípido de la membrana y colesterol no esterificado a la molécula de apoAI. La partícula resultante, pequeña y con forma de disco y compuesta principalmente por fosfolípidos y apoAI, se denomina HDL incipiente o **pre-β-HDL,** debido a su migración característica en los geles de agarosa.

Maduración intravascular de las HDL

Dado que las partículas discoidales de pre-β-HDL son relativamente ineficientes a la hora de eliminar el exceso de colesterol de la membrana celular, deben madurar en el plasma, tornándose en partículas esféricas. La maduración de las HDL se produce como consecuencia de la actividad de dos proteínas circulantes concretas (fig. 19-9 A y B). La **lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT)** se une preferentemente a la HDL discoidal y convierte las moléculas de colesterol de la partícula en ésteres de colesterilo. Esto se realiza mediante la transesterificación de un ácido graso de una molécula de fosfatidilcolina de la superficie de la HDL al grupo hidroxilo de una molécula de colesterol. La reacción crea también una molécula de lisofosfatidilcolina que se disocia de la partícula y se une a la albúmina del suero. Dado que son muy insolubles, los ésteres de colesterilo migran al núcleo de la partícula de HDL. El desarrollo de un núcleo hidrófobo convierte la partícula de pre-β-HDL en una partícula esférica de α-HDL.

La segunda proteína relevante que contribuye a la maduración de las HDL en plasma es la **proteína transportadora de fosfolípidos** (**PLTP,** *phospholipid transfer protein*). La PLTP transfiere fosfolípidos desde la capa superficial de las partículas remanentes que contienen apoB a la cubierta superficial de la HDL. Durante la lipólisis mediada por LPL de las apoB-lipoproteínas, las partículas se vuelven más pequeñas al eliminarse triglicéridos del núcleo. Esto deja un exceso relativo de fosfolípidos en la superficie de la partícula. Como los fosfolípidos son muy insolubles y no pueden disociarse de otra manera de una partícula, la PLTP elimina el exceso de fosfolípidos, manteniendo así la concentración de superficie adecuada para el núcleo que se está reduciendo. Al transferir fosfolípidos a la superficie de la HDL, la PLTP también sustituye a las moléculas consumidas por la reacción de la LCAT. Esto permite que el núcleo de la HDL siga agrandándose.

Salida del colesterol de las células mediada por las HDL

La salida del colesterol de las células es el mecanismo mediante el cual se elimina el exceso de moléculas insolubles de colesterol de las células. Esto se produce cuando se transfiere colesterol no esterificado desde la membrana plasmática de las células a una partícula de HDL. El mecanismo de la salida del colesterol varía dependiendo del tipo de célula y del tipo de partícula de HDL. Las partículas de pre-β-HDL, bajas en lípidos, pueden promover la salida del colesterol interactuando con la ABCA1. Este proceso no sólo es importante para la formación de HDL en el hígado, sino que también es un mecanismo para eliminar el exceso de colesterol de las células del espacio subendotelial y para proteger los macrófagos de la citotoxicidad inducida por el colesterol. La HDL esférica estimula con mucha eficiencia la salida del colesterol usando varios mecanismos diferentes. En primer lugar, la interacción de apoAI sobre la HDL con SR-BI en la membrana plasmática estimula la salida de colesterol. En segundo lugar, los macrófagos no sólo expresan ABCA1 y SR-BI, sino también ABCG1, que también media el flujo de colesterol hacia la HDL esférica. Por último, las partículas esféricas de HDL también pueden estimular la salida de colesterol sin necesidad de unirse a una proteína específica de la superficie celular. Aunque el colesterol posee una solubilidad monomérica muy baja, puede disociarse en cantidades apreciables y viajar distancias cortas a través del plasma hasta partículas aceptoras enriquecidas de fosfolípidos en sus superficies. Cuantitativamente, *el flujo hacia partículas esféricas de HDL representa la mayor parte de la eliminación del exceso de colesterol de las células.* Esta capacidad de las HDL de eliminar el colesterol celular se ve aumentada por las actividades de la LCAT y la PLTP, que evitan que la capa superficial de la partícula se sature de colesterol.

Transporte del colesterol HDL al hígado

Cuando las partículas de HDL maduras circulan hacia el hígado, interactúan con el SR-BI, el principal receptor de HDL (fig. 19-9 A). El SR-BI se expresa primordialmente en las membranas plasmáticas sinusoidales de los hepatocitos. A diferencia de su acción sobre la mayoría de células no hepáticas, donde el SR-BI media la *salida* del exceso de colesterol de la membrana, el SR-BI en el hígado estimula la *captación* selectiva de lípidos. En este proceso, el colesterol y los ésteres de colesterilo de las partículas de HDL son captadas en el hepatocito en ausencia de captación de apolipoproteínas. Durante la captación selectiva de lípidos mediada por el SR-BI se libera apoAI para que participe en la formación de pre-β-HDL. La «supervivencia» de una partícula de HDL es de 2-5 días, lo que sugiere que cada molécula de apoAI puede participar en varios ciclos de transporte inverso de colesterol. Entre los tejidos no hepáticos con aumentos de expresión de SR-BI se encuentran las glándulas suprarrenales y las gónadas, lo que presumiblemente refleja la necesidad de dichos órganos de usar colesterol para promover la esteroidogénesis.

El suministro de colesterol de los tejidos extrahepáticos al hígado es optimizado por dos proteínas adicionales, la **proteína de transferencia de ésteres de colesterilo** (**CETP,** *cholesterol ester transfer protein*) y la lipasa hepática. La CETP es una proteína plasmática que transfiere ésteres de colesterilo desde la HDL esférica madura a los núcleos de lipoproteínas remanentes a cambio de una molécula de triglicérido que se inserta en el núcleo de la partícula de HDL (fig. 19-9 B). Este proceso permite al organismo emplear las partículas remanentes que han cumplido su función de transporte de triglicéridos para transportar colesterol al hígado. La extracción de moléculas de éster de colesterilo de las HDL parece tener un doble propósito. Primero, aumenta la capacidad de las HDL de captar moléculas de colesterol adicionales de las células. En segundo lugar, hace que el proceso de captación selectiva del SR-BI sea más eficiente. Esto

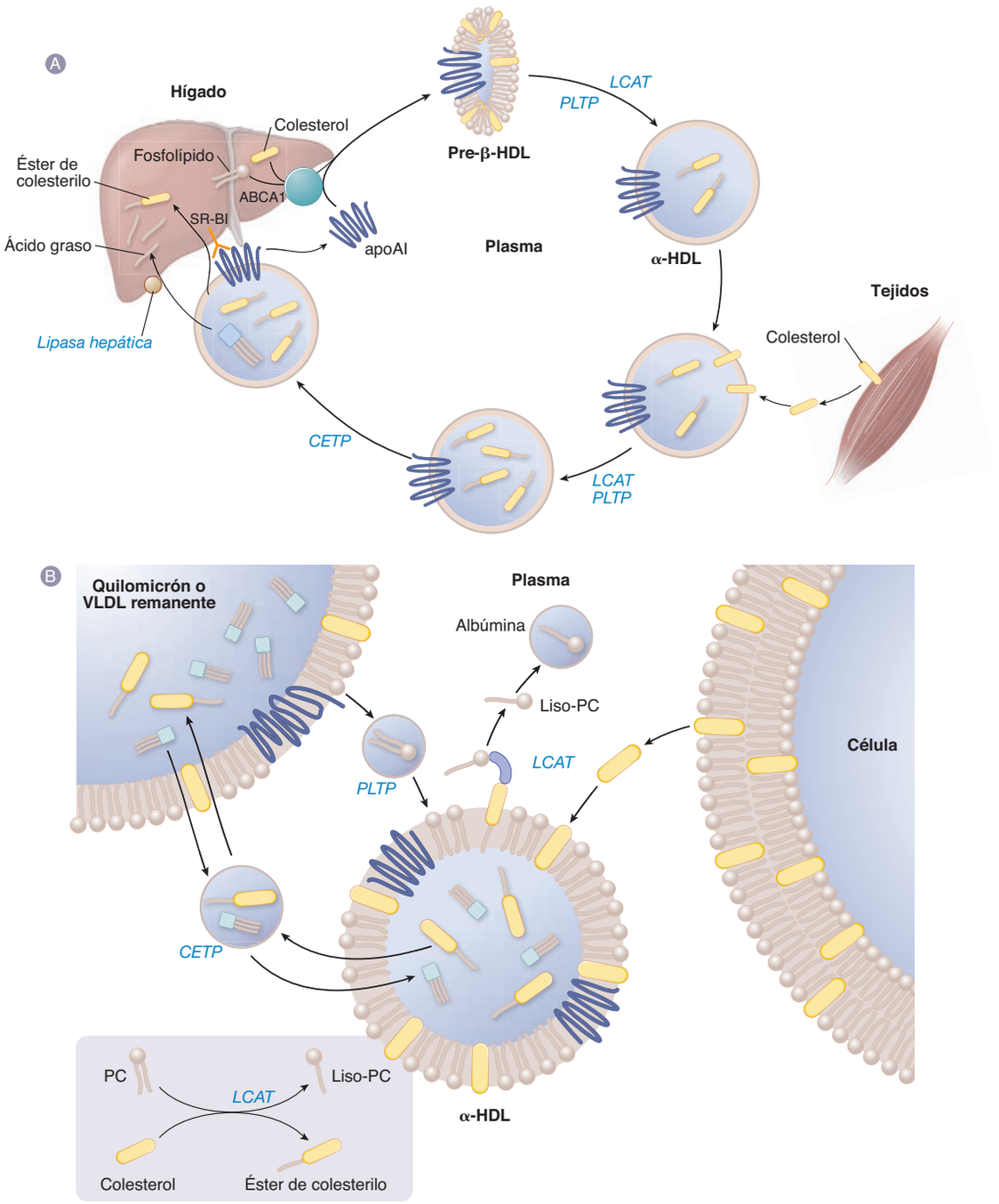


FIGURA 19-9. Transporte inverso del colesterol. A) El proceso de transporte inverso del colesterol se inicia cuando el hígado secreta apoAI. La apoAI del plasma interactúa con la proteína transportadora ABCA1 (ATP *binding cassette protein A1*), que incorpora una pequeña cantidad de fosfolípido y colesterol no esterificado de la membrana plasmática de los hepatocitos para formar una partícula de pre-β-HDL de forma discoidal. Debido a la actividad de la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) en el plasma, las partículas de pre-β-HDL maduran para formar α-HDL esférica. Las partículas de α-HDL funcionan aceptando el exceso de colesterol no esterificado de la membrana plasmática de las células de una gran variedad de tejidos. El colesterol no esterificado es transferido de la célula a las partículas de HDL cercanas mediante difusión a través del plasma. Tal como se explica en la imagen B, la LCAT y la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) aumentan la capacidad de la HDL de aceptar moléculas de colesterol no esterificado de las células al permitir la expansión del núcleo y de la capa superficial de la partícula. La proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) retira las moléculas de éster de colesterilo de la HDL y las reemplaza con triglicéridos de las partículas remanentes. Las partículas de HDL interactúan con el receptor depurador de clase B, tipo I (SR-BI), que controla la captación hepática selectiva de ésteres de colesterilo, pero no de apoAI. Este proceso se facilita cuando la lipasa hepática hidroliza triglicéridos del núcleo de la partícula. Las moléculas de apoAI restantes pueden volver a empezar el ciclo de transporte inverso del colesterol. **B)** Las LCAT, PLTP y CETP promueven la eliminación del exceso de colesterol de la membrana plasmática de las células. La LCAT elimina un ácido graso de una molécula de fosfatidilcolina en la capa superficial de la α- (o pre-β-) HDL y esterifica una molécula de colesterol no esterificado sobre la superficie de la partícula. La lisofosfatidilcolina (liso-PC) resultante se une a la albúmina en el plasma, mientras que el éster de colesterilo migra espontáneamente al núcleo de la partícula de lipoproteína. Las moléculas de colesterol no esterificado que consume la LCAT son reemplazadas por colesterol no esterificado de las células. Los fosfolípidos de la HDL que consume la acción de la LCAT son reemplazados por el excedente de fosfolípidos de las partículas remanentes mediante la actividad de la PLTP. Tal como se describe en la imagen A, la CETP aumenta la eficiencia del movimiento del colesterol hacia el hígado transportando moléculas de éster de colesterilo de la α-HDL a los remanentes de VLDL a cambio de triglicéridos. A diferencia de los fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterilo, el colesterol no esterificado y la liso-PC se mueven por el plasma mediante difusión.

Golan3e_CH19_cast.indd 320 18/03/12 19:58

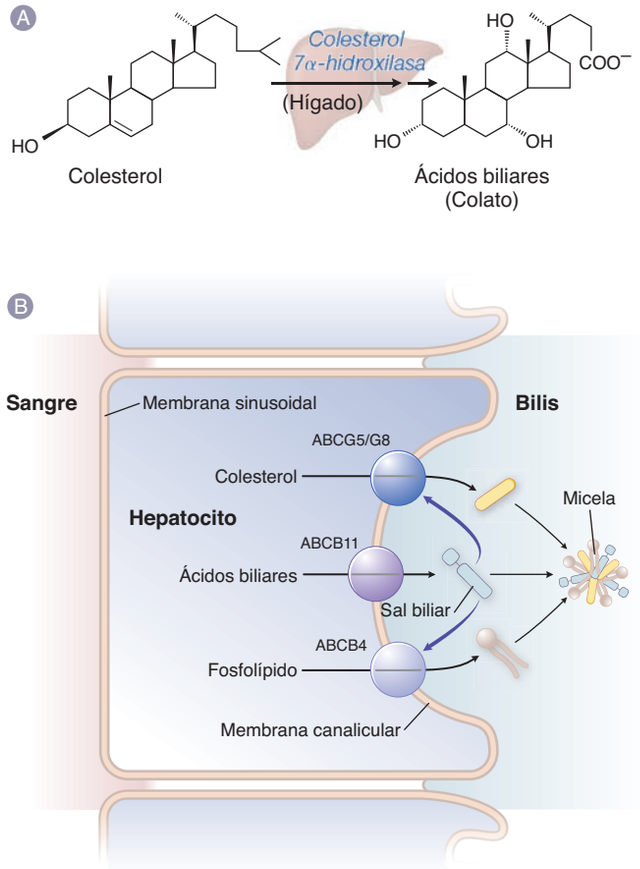


FIGURA 19-10. Secreción de lípidos biliares. A) En el interior de los hepatocitos, una porción del colesterol se convierte en ácidos biliares. La enzima limitante de este proceso es la colesterol 7α-hidroxilasa, que se expresa únicamente en los hepatocitos. El colato es el ácido biliar más abundante sintetizado por el hígado humano. **B)** Dentro de las membranas canaliculares (apicales), una bomba ABCB11 dependiente de ATP dirige la secreción de ácidos biliares fuera de la célula contra gradiente de concentración. Los ácidos biliares estimulan a continuación las actividades de otras dos proteínas, la ABCB4 y un heterodímero de ABCG5 y ABCG8 (ABCG5/G8) para que secreten fosfolípidos y colesterol, respectivamente, a la bilis. En ella, las interacciones entre los ácidos biliares, los fosfolípidos y el colesterol tienen como resultado la formación de micelas.

es debido a que la hidrólisis de triglicéridos que realiza la lipasa hepática en la superficie del hepatocito facilita la actividad del SR-BI (fig. 19-9 A).

Como ya se ha mencionado, el **transporte inverso del colesterol** es el proceso genérico por el cual las HDL eliminan el colesterol de los macrófagos y otros tejidos extrahepáticos y lo devuelven al hígado. La idea de que una concentración elevada de HDL en plasma puede reflejar una mayor tasa de transporte inverso de colesterol proporciona una explicación plausible para la relación inversa entre las concentraciones de HDL y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Las partículas de HDL también ejercen efectos beneficiosos directos sobre el tejido vascular, entre ellos la mejora de la actividad enzimática antioxidante que inhibe la oxidación de las LDL. Las HDL también inhiben la expresión de los mediadores inflamatorios (p. ej., la molécula de adhesión intercelular [ICAM, *intercellular adhesion molecule*] y la molécula de adhesión de células vasculares [VCAM, *vascular cell adhesion molecule*]) en las células vasculares. Una mayor comprensión del metabolismo de las HDL podría conducir al desarrollo de nuevas dianas bioquímicas para aumentar el transporte inverso de colesterol y así frenar o incluso revertir la progresión de la ateroesclerosis.

Secreción de lípidos biliares

Una vez que el colesterol ha sido conducido al hígado mediante el proceso de transporte inverso de colesterol, es eliminado por la secreción biliar. Un paso esencial de este proceso es la conversión de una fracción del colesterol en ácidos biliares (fig. 19-10 A). La **colesterol 7α-hidroxilasa** (CYP7A1), una enzima que se expresa únicamente en los hepatocitos, cataliza el paso limitante del ritmo de catabolismo del colesterol en ácidos biliares.

Los ácidos biliares, a diferencia del colesterol, son muy solubles en agua. No sólo eso, los ácidos biliares son detergentes biológicos que estimulan la formación de micelas (fig. 19-10 B). Estos agregados macromoleculares, ricos en fosfolípidos derivados de las membranas del hepatocito, solubilizan el colesterol en la bilis para transportarlo desde el hígado al intestino delgado. De esta forma, las micelas son el equivalente funcional a las partículas de HDL en el plasma.

La formación de la bilis comienza cuando los ácidos biliares son bombeados a la bilis mediante la acción de una bomba de transporte de la membrana canalicular conocida como ABCB11 (fig. 19-10 B). A su vez, estos ácidos biliares estimulan la secreción biliar de fosfolípidos y colesterol que es mediada por dos transportadores adicionales, la ABCB4 para los fosfolípidos y un heterodímero de ABCG5 y ABCG8 para el colesterol. Se secretan grandes cantidades de ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol a la bilis, con un ritmo de unos 24, 11 y 1,2 g/día, respectivamente. Los lípidos biliares se almacenan en la vesícula biliar durante el ayuno. El estímulo de una comida rica en grasas produce una contracción de la vesícula, que expulsa su contenido al intestino delgado. Como ya se ha mencionado, la bilis facilita la digestión y absorción de las grasas, además de favorecer la eliminación del colesterol endógeno.

Equilibrio del colesterol

Dado que el hígado convierte el colesterol en ácidos biliares y lo secreta a la bilis sin modificar, el equilibrio general del colesterol depende de la distribución y transporte del colesterol y de los ácidos biliares. La mayor parte de las moléculas de ácidos biliares no se eliminan en las heces tras participar en el transporte del colesterol y la digestión de las grasas. Por el contrario, son captadas y recicladas por proteínas transportadoras de alta afinidad en el íleon distal. Los ácidos biliares entran en la circulación portal y vuelven a ser transportados al hígado, donde los hepatocitos los aclaran de la sangre con una gran eficiencia. A continuación vuelven a ser secretados a la bilis. Este proceso de reciclaje de ácidos biliares entre el hígado y el intestino se denomina **circulación enterohepática.**

La circulación enterohepática es muy eficiente, por lo que se pierde menos de un 5% de los ácidos biliares excretados en las heces. Sin embargo, como la cantidad de ácidos biliares secretados es tan grande, la pequeña pérdida fraccional de ácidos grasos asciende a unos 0,4 g/día. Teniendo en cuenta que el colesterol es el sustrato para la síntesis de ácidos biliares, los ácidos biliares fecales representan una fuente de pérdida de colesterol para el organismo. Los sensibles receptores nucleares hormonales del hígado son capaces de detectar la tasa de pérdida de ácidos biliares en las heces. Estos receptores regulan con gran precisión la transcripción de los genes que sintetizan los ácidos biliares. Así, el hígado es capaz de sintetizar con exactitud la cantidad de ácidos biliares necesaria para reemplazar la que se ha perdido en las heces.

Además de los 1,2 g de colesterol que se secretan a diario en la bilis, la dieta americana media aporta unos 0,4 g diarios al colesterol intestinal. Por lo tanto, el colesterol alimentario representa tan sólo una pequeña fracción (25 %) del colesterol total (biliar y alimentario) que pasa por el intestino. En apariencia, la cantidad de colesterol que se absorbe en el intestino está regulada genéticamente. Cada individuo absorbe un porcentaje fijo de colesterol intestinal. Los porcentajes en la población varían del 20 % a más del 80 %. Por ejemplo, si un individuo medio absorbe el 50 % del colesterol intestinal, absorberá la mitad de los 1,6 g (1,2 g de colesterol biliar más 0,4 g de colesterol de la dieta) y los 0,8 g restantes se perderán a través de las heces. Unido a la pérdida de 0,4 g diarios de colesterol en forma de ácidos biliares fecales, esto arroja una pérdida total de colesterol de 1,2 g diarios. Teniendo en cuenta la absorción intestinal del colesterol alimentario y la reabsorción del colesterol biliar, la síntesis corporal total de colesterol es de unos 0,8 g/día (síntesis del colesterol = pérdida fecal de colesterol más ácidos biliares – ingesta alimentaria de colesterol). Por lo tanto, la cantidad de colesterol endógeno sintetizado es aproximadamente el doble de la cantidad consumida en la dieta media.

FISIOPATOLOGÍA

Numerosos estudios han demostrado categóricamente que existe relación entre una concentración elevada de lípidos en plasma y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular está estrechamente relacionado con cifras elevadas de c-LDL y valores bajos de c-HDL. Además, la hipertrigliceridemia representa un factor de riesgo independiente. Este riesgo aumenta aún más si la hipertrigliceridemia está asociada a una baja concentración de c-HDL, incluso aunque las concentraciones de c-LDL sean normales.

Desde un punto de vista clínico, las dislipidemias pueden dividirse en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta y alteraciones del metabolismo de la HDL.

Se han detectado varias causas de hiperlipidemia. Entre ellas se incluyen enfermedades monogénicas bien definidas y las contribuciones de polimorfismos genéticos, así como interacciones entre los genes y el entorno no tan bien definidas. Para muchos individuos, el colesterol elevado puede ser la consecuencia de una dieta rica en grasas saturadas y colesterol superpuesta a un perfil genético sensible. El apartado siguiente describe las principales predisposiciones genéticas a la hiperlipidemia. A continuación se realiza un breve repaso de las causas secundarias de la hiperlipidemia. Es importante tener en cuenta que la decisión de tratar cuando hay concentraciones de colesterol elevadas se basa en estimaciones del riesgo de enfermedades cardiovasculares. La práctica clínica actual no incluye las causas genéticas de la hiperlipidemia dentro de esos cálculos. A medida que se comprendan mejor las predisposiciones genéticas más habituales a la hiperlipidemia y las contribuciones de dichas predisposiciones a la enfermedad cardiovascular, las terapias hipolipidemiantes podrán confeccionarse a medida para cada individuo.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia aislada se caracteriza por concentraciones elevadas de colesterol total y c-LDL en plasma y concentraciones normales de triglicéridos. Las causas de la hipercolesterolemia primaria son la hipercolesterolemia familiar (HF), una apoB100 defectuosa familiar, mutaciones de ganancia de función en PCSK9, hiperlipidemia familiar combinada e hipercolesterolemia poligénica, la más común.

La HF es una enfermedad autosómica dominante que genera defectos en el receptor de LDL. Las mutaciones del gen que codifica el receptor de LDL se traducen en uno de cuatro defectos moleculares posibles: carencia de síntesis del receptor, incapacidad de alcanzar la membrana plasmática, unión defectuosa de la LDL e incapacidad de internalizar las partículas de LDL enlazadas.

Los individuos heterocigóticos (1 de cada 500 en Estados Unidos) presentan concentraciones elevadas de colesterol total en plasma desde su nacimiento y a lo largo de toda la vida, rondando los valores medios en los adultos los 275-500 mg/dl (normal, < 200 mg/dl). Las características clínicas incluyen xantomas tendinosos (causados por la acumulación intracelular y extracelular de colesterol) y arco corneal (depósitos de colesterol en la córnea). La HF homocigótica es una enfermedad mucho más grave pero infrecuente (1 en un millón en Estados Unidos), que se caracteriza por la ausencia de receptores de LDL funcionales. Esto produce concentraciones muy elevadas de colesterol en plasma (700-1 200 mg/dl) y enfermedad cardiovascular que se presenta clínicamente antes de alcanzar los 20 años. Los heterocigóticos que padecen HF responden bien a las estatinas y a otros fármacos reductores de la LDL que regulan al alza la densidad de receptores de LDL sobre la superficie celular. En el caso introductorio, lo más probable es que Jake padeciera de HF heterocigótica. Dado que los homocigotos carecen de receptores de LDL funcionales, el único tratamiento eficaz es la plasmaféresis con inmunoadsorción de partículas de LDL. Se ha descrito una forma autosómica recesiva de hipercolesterolemia en la que una proteína adaptadora molecular defectuosa, que participa en la internalización en la célula de los receptores de LDL, produce un fenotipo similar al de la HF.

La apoB100 defectuosa familiar es una condición autosómica dominante en la que las mutaciones en la proteína apoB100 producen una menor afinidad de la partícula de LDL con sus receptores. Debido a la reducción del catabolismo de la LDL, las concentraciones de colesterol de un paciente con apoB100 defectuosa familiar pueden ser similares a los de HF.

En algunas familias se han identificado mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica la PCSK9, con características clínicas similares a la HF; la fisiopatología de esta enfermedad refleja un aumento de la función de la PCSK9 y una menor expresión de los receptores de LDL sobre las superficies celulares. Aunque se caracteriza por diferentes combinaciones de hiperlipidemia en distintas familias, un síntoma de la hiperlipidemia familiar combinada es el c-LDL elevado.

La hipercolesterolemia poligénica es un término genérico que se ha usado para categorizar a la mayoría de los pacientes que padecen hipercolesterolemia sin una causa genética definida para ello. La hipercolesterolemia poligénica puede ser el resultado de complejas interacciones entre los genes y el entorno, múltiples susceptibilidades genéticas no caracterizadas o variantes de partículas de LDL como LDL pequeñas y densas y lipoproteína(a) [Lp(a)]. Se necesita investigar más las predisposiciones genéticas a la hipercolesterolemia para poder identificar etiologías claras para la mayoría de los pacientes aquejados de hipercolesterolemia.

Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia primaria se caracteriza por concentraciones elevadas de triglicéridos en plasma (200-500 mg/dl o superiores, normal, < 150 mg/dl), medidas tras el ayuno nocturno. Se han identificado tres etiologías principales para la hipertrigliceridemia: la hipertrigliceridemia familiar, la deficiencia de LPL

familiar y la deficiencia de apoCII. La hiperlipidemia familiar combinada también puede presentarse con hipertrigliceridemia aislada. Lo más común es que la hipertrigliceridemia se desarrolle con la edad, el aumento de peso, la obesidad y la diabetes, y es un componente relevante del síndrome metabólico.

La hipertrigliceridemia familiar es una enfermedad común autosómica dominante que se caracteriza por presentar hipertrigliceridemia con concentraciones de c-LDL normales. El c-HDL suele ser reducido. Aunque se desconoce el defecto subyacente en esta patología, se cree que se trata de un defecto en el metabolismo de los ácidos biliares que conduce a una mayor producción hepática de VLDL ricas en triglicéridos. No suele haber un historial familiar marcado de enfermedad cardíaca coronaria prematura. Suele tratarse con dieta y ejercicio. Si este enfoque no logra reducir las concentraciones de triglicéridos por debajo de 500 mg/dl, debe considerarse el uso de un fibrato. Es necesario iniciar el tratamiento farmacológico cuando los triglicéridos sobrepasan los 1 000 mg/dl.

La deficiencia de LPL familiar es una enfermedad autosómica recesiva causada por la ausencia de LPL activa. Puede diagnosticarse analizando la actividad de la lipasa en el plasma tras una infusión de heparina, que compite por puntos de unión en las células endoteliales y desplazan las moléculas de LPL hacia el plasma. Los pacientes con deficiencia de LDL presentan una profunda hipertrigliceridemia, caracterizada por quilomicrones elevados durante la infancia y posteriormente una eliminación defectuosa de VLDL. Niños y adultos jóvenes pueden padecer pancreatitis, xantomas eruptivos, hepatomegalia y esplenomegalia, atribuibles a la acumulación de células espumosas cargadas de lípidos. El tratamiento consiste en una dieta libre de grasas y evitar aquellas sustancias que aumenten la producción hepática de VLDL, como el alcohol o los glucocorticoides.

La deficiencia de apoCII, una proteína cofactor de la LPL, es un trastorno genético infrecuente cuya presentación y tratamiento son similares a los de la deficiencia de LPL familiar. Se puede diferenciar de ésta demostrando que las concentraciones de triglicéridos de los pacientes se reducen tras una infusión de plasma que contenga apoCII normal, cosa que no ocurre en los pacientes con deficiencia de LPL familiar. En la actualidad se sabe que las mutaciones en la apoAV pueden ocasionar quilomicronemia e hipertrigliceridemia grave, lo que confirmaría el papel que parece representar la apoAV a la hora de facilitar la interacción entre la apoCII y la LPL.

Hiperlipidemia mixta

Los pacientes con hiperlipidemia mixta muestran perfiles lipídicos complejos que pueden presentar concentraciones elevadas de colesterol total, c-LDL y triglicéridos. El c-HDL suele estar bajo. Entre las etiologías de la hiperlipidemia mixta se encuentran la **hiperlipidemia familiar combinada (HLFC)** y la **disbetalipoproteinemia.**

La HLFC es una enfermedad común asociada a concentraciones moderadamente elevadas de triglicéridos y de colesterol total en ayunas, con concentraciones reducidas de c-HDL. Estos pacientes suelen presentar otras características propias del **síndrome metabólico,** entre ellas obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa e hipertensión. En la actualidad aún se siguen investigando sus defectos moleculares. Las hipótesis más recientes se centran en la resistencia a la insulina, que provoca un aumento de la lipólisis en el tejido graso. Los ácidos grasos liberados del tejido graso retornan al hígado, donde son transformados en triglicéridos. El aumento de triglicéridos incrementa la producción de partículas de VLDL, lo que conduce a una elevación de las apoB-lipoproteínas en el plasma. No se ha conseguido determinar aún los defectos genéticos subyacentes, debido en parte a los complejos fenotipos de la HLFC. La adherencia estricta a las modificaciones en la dieta puede ser una forma eficaz de controlar la enfermedad; sin embargo, suele precisarse tratamiento farmacológico, siendo las estatinas el fármaco más comúnmente usado. Puede ser necesaria una terapia combinada que incluya un fibrato o ácido nicotínico para normalizar las concentraciones de triglicéridos y c-LDL, así como para elevar las de c-HDL.

La disbetalipoproteinemia es un trastorno que se caracteriza por un aumento de quilomicrones ricos en colesterol y partículas similares a las IDL. Estos hallazgos son el resultado de la acumulación de remanentes de quilomicrones y VLDL, que produce hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La apoE posee tres isoformas (E2, E3 y E4) en los humanos, siendo la apoE2 la que se ha relacionado con la enfermedad. Los quilomicrones y partículas de VLDL de los pacientes con el fenotipo apoE2/apoE2 homocigótico poseen una menor afinidad por sus receptores lipoproteicos, lo que produce una acumulación de partículas remanentes en el plasma. Aunque la apoE defectuosa está presente desde el nacimiento, los síntomas suelen presentarse en varones adultos y en mujeres posmenopáusicas. Se desconoce el mecanismo subyacente en este retraso de la expresión del fenotipo, y puede que sean necesarios factores metabólicos adicionales (p. ej., obesidad, diabetes o hipotiroidismo) para desenmascarar el trastorno. La disbetalipoproteinemia puede tratarse reduciendo la ingesta de grasas y colesterol, así como bajando de peso y eliminando la ingesta de alcohol. Además, el ácido nicotínico y los fibratos son también tratamientos farmacológicos eficaces para este trastorno.

Trastornos del metabolismo de las HDL

Las concentraciones bajas de c-HDL suponen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ateroesclerosis y enfermedades cardiovasculares. Se han identificado numerosos defectos genéticos poco comunes en el metabolismo de la HDL, entre ellos defectos en la apoAI, ABCA1 y LCAT. Cada uno de estos defectos conduce a una reducción de las concentraciones de HDL, para lo cual no existe en la actualidad ningún tratamiento efectivo. Lo más común es que valores bajos de HDL vayan asociados a obesidad visceral y a resistencia a la insulina.

Las concentraciones elevadas de HDL se producen dentro de un marco de actividad aeróbica, consumo de alcohol, uso de estrógenos y tratamiento con corticoesteroides. Recientemente se ha establecido la reducción en la actividad de la CETP como una causa genética relativamente común del aumento de los valores de HDL. Esta asociación entre el incremento de la concentración de HDL en plasma y el descenso en la actividad de la CETP se ha atribuido a la reducción en la transferencia de colesterol desde la HDL a las partículas remanentes. Aunque podría asumirse que las concentraciones elevadas de HDL son cardioprotectoras, no siempre es así. En algunas ocasiones, el descenso en la actividad de la CETP puede elevar el riesgo de aterogénesis, mientras que en otras sí resulta ser cardioprotector. Se requiere investigación adicional para poder identificar el papel de los polimorfismos de la CETP en el metabolismo de los lípidos y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las variaciones genéticas en la lipasa hepática y en la lipasa endotelial también pueden conducir a un aumento de la HDL.

Hiperlipidemia secundaria

Además de las causas genéticas de dislipidemia primaria ya descritas, hay una serie de factores secundarios que pueden producir hiperlipidemia (tabla 19-2).

TABLA 19-2. Causas secundarias de hiperlipidemia

HIPERTRIGLICERIDEMIA	HIPERCOLESTEROLEMIA
Diabetes mellitus	Hipotiroidismo
Insuficiencia renal crónica	Síndrome nefrótico
Hipotiroidismo	Anorexia nerviosa
Glucogenosis	Porfiria intermitente aguda
Estrés	Colestasis
Sepsis	Enfermedad hepática obstructiva
Exceso de alcohol	Tratamiento con corticoesteroides
Lipodistrofia	Terapia con inhibidores de la proteasa
Embarazo	
Tratamiento restitutivo estrogénico oral	
Fármacos antihipertensores: antagonistas adrenérgicos β, diuréticos	
Tratamiento con glucocorticoides	
Tratamiento con inhibidores de la proteasa	
Hepatitis aguda	
Lupus eritematoso sistémico	

Existen numerosas causas secundarias para la hiperlipidemia; la búsqueda de la presencia de estos factores subyacentes debe realizarse antes de iniciar el tratamiento farmacológico para la dislipidemia. Estas listas no son exhaustivas.

Por ejemplo, la ingesta de alcohol aumenta la síntesis de ácidos grasos, que son posteriormente esterificados a glicerol para formar triglicéridos. Por lo tanto, el consumo excesivo de alcohol puede generar un aumento en la producción de VLDL. La hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus de tipo 2 resulta del aumento en la síntesis de VLDL y de la disminución del catabolismo de quilomicrones y VLDL que realiza la LPL. La resistencia a la insulina causa un aumento en la producción de VLDL en el hígado. Además, los valores de apoCIII aumentan, asociados a la resistencia a la insulina, lo que reduce el catabolismo de los quilomicrones y las partículas de VLDL. El hipotiroidismo es una causa importante y frecuente de hiperlipidemia secundaria. Cualquier paciente que padezca un trastorno lipídico debe ser sometido a revisión para determinar si padece hipotiroidismo.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La decisión de tratar una dislipidemia depende en gran medida del riesgo cardiovascular calculado. Existe una serie de algoritmos clínicos para decidir iniciar un tratamiento. Las directrices, del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) de 2001 establecieron los objetivos de reducción de lípidos, que se actualizaron luego en 2004 en función de los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados de gran escala. Estas directrices proporcionan los objetivos que deben alcanzarse en las concentraciones plasmáticas de LDL, basados en el riesgo de fallecimiento por enfermedad cardiovascular a 10 años (tabla 19-3). Las directrices subrayan que, en primer lugar, lo más importante siempre es promover los cambios de estilo de vida terapéuticos. Entre éstos se incluyen la reducción de la ingesta en la dieta de grasas saturadas y colesterol, la reducción de peso, el aumento de la actividad física y, si es posible, la reducción del estrés.

Una terapia dietética exitosa puede reducir el colesterol hasta aproximadamente el 25 %, dependiendo de la adherencia del paciente a ésta y de la base metabólica de la elevación de las concentraciones de colesterol. Si este enfoque no tiene éxito o es insuficiente para normalizar las cifras de lípidos, por lo general suele recomendarse el tratamiento farmacológico. Se dispone de cinco clases de agentes para la modificación farmacológica del metabolismo de los lípidos. Tres de esas clases (inhibidores de la síntesis del colesterol, secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de la absorción del colesterol) tienen efectos relativamente bien definidos sobre el metabolismo de los lípidos. Mientras que los efectos generales de las otras dos clases (fibratos y ácido nicotínico) están claros, sus mecanismos moleculares de acción son diversos y están sujetos aún a investigación activa. Los inhibidores de la síntesis del colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también llamados *estatinas*) son la clase más importante debido a su indudable eficacia para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, los fármacos de las demás clases también tienen su relevancia como tratamientos coadyuvantes y pueden ser la opción a elegir para aquellos pacientes con ciertas causas específicas de su dislipidemia.

Inhibidores de la síntesis del colesterol

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos comúnmente como estatinas, inhiben competitivamente la actividad de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la síntesis del colesterol. La inhibición de esta enzima produce una reducción transitoria y modesta de la concentración de colesterol celular (fig. 19-11). La reducción de la concentración de colesterol pone en marcha una cascada de señales celulares que culmina en la activación de la **proteína de unión a elementos de respuesta a esteroles 2 (SREBP2,** *sterol regulatory element binding protein 2*), un factor de transcripción que regula al alza la expresión del gen que codifica el receptor de la LDL. La mayor expresión de este receptor eleva la captación de LDL del plasma, reduciendo en consecuencia la concentración de c-LDL en él. Los hepatocitos expresan un 70 % de los receptores de LDL, mientras que el resto lo expresan diversos tipos de células corporales.

Se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos que las estatinas reducen significativamente la mortalidad tras un infarto de miocardio. Esto se denomina **prevención secundaria.** Estudios recientes también han concluido que la reducción de la LDL mediante estatinas puede rebajar la mortalidad incluso en ausencia de una enfermedad cardiovascular declarada, lo que se conoce como **prevención primaria.**

A pesar de ese convincente porcentaje de reducción de riesgo tanto en los ensayos de prevención secundaria como primaria, hay que tener en cuenta que el uso de la estatina se asocia a una mayor reducción del riesgo absoluto en la prevención secundaria. El motivo puede ser que los pacientes de este grupo de tratamiento presenten un riesgo absoluto de muerte mayor y muestren por tanto un mayor beneficio con el uso de las estatinas. También es importante tener en cuenta que las estatinas han demostrado ser

TABLA 19-3. Directrices actualizadas del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

ACTUALIZACIÓN DEL ATP 2004: TRATAMIENTO DE c-LDL SEGÚN CATEGORÍAS DE RIESGO, BASADO EN LOS RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES

CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE c-LDL	INICIO DE LOS CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA TERAPÉUTICOS	CONSIDERAR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
Riesgo elevado: enfermedad coronaria o riesgo de enfermedad coronaria equivalentes (riesgo en 10 años > 20 %)	< 100 mg/dl; *objetivo optativo < 70 mg/dl*	100 mg/dl	100 mg/dl
Riego moderadamente elevado: 2 + factores de riesgo (riesgo en 10 años 10-20 %)	< 130 mg/dl	130 mg/dl	130 mg/dl (considerar fármacos si está entre 100-129 mg/dl)
Riesgo moderado: 2 + factores de riesgo (riesgo en 10 años < 10 %)	< 130 mg/dl	130 mg/dl	> 160 mg/dl
Riesgo bajo: 0-1 factor de riesgo	< 160 mg/dl	160 mg/dl	190 mg/dl (considerar fármacos si está entre 160-189 mg/dl)

c-LDL, colesterol LDL.
Adaptado con autorización de Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32. *(Directrices clínicas suplementarias para el tratamiento reductor del colesterol con objetivos de c-LDL reducido para pacientes de alto riesgo.)*
Se encuentra disponible más información sobre las directrices de tratamiento de lípidos y detalles sobre el cálculo del riesgo cardiovascular en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/

efectivas en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes de alto riesgo (como los diabéticos) con cifras de c-LDL medias o incluso por debajo de la media.

La magnitud de la reducción del c-LDL depende de la eficacia y la dosis de la estatina administrada. Por lo general, las estatinas reducen las concentraciones de c-LDL hasta un máximo del 60 %. Las estatinas aumentan la concentración de c-HDL un 10 % por término medio y reducen las concentraciones de triglicéridos hasta un 40 %, dependiendo de la dosis de estatina y del grado de hipertrigliceridemia. El efecto de las estatinas sobre las concentraciones de triglicéridos es mediado por la reducción en la producción de VLDL y el mayor aclaramiento de lipoproteínas remanentes en el hígado. La relación entre la dosis y la respuesta de las estatinas no es lineal, el mayor efecto se produce con la dosis inicial. Cada duplicación subsiguiente de la dosis produce, por término medio, una reducción adicional de la LDL del 6 %. Esto se llama a veces «la regla del 6».

Además de reducir la concentración de c-LDL, las estatinas poseen otra serie de efectos farmacológicos que se conocen colectivamente como *efectos pleiotrópicos,* e incluyen la reducción de la inflamación, la resolución de la función endotelial, la reducción de la trombosis y la mejora en la estabilidad de las placas ateroescleróticas. Entre las evidencias de la reducción de la inflamación durante el tratamiento con estatinas se encuentra la reducción de los reactantes de fase aguda, que son proteínas plasmáticas que aumentan durante los estados inflamatorios y que quizá desempeñan un papel en la desestabilización de las placas ateroescleróticas. El reactante de fase aguda mejor caracterizado es la proteína C reactiva (PCR). Un ensayo clínico aleatorio de gran escala reciente ha demostrado un hecho importante: entre los pacientes con un riesgo moderado de desarrollar enfermedad cardiovascular y con valores basales de PCR elevados, el uso de estatinas reduce la morbimortalidad cardiovascular, incluso cuando las concentraciones de c-LDL de los pacientes no son elevadas.

Entre las pruebas de la resolución de la función endotelial durante el tratamiento con estatinas se incluye una mejor respuesta vasodilatadora del endotelio al óxido nítrico. Una mayor vasodilatación puede ayudar a prevenir la isquemia. La reducción de la trombosis durante la terapia con estatinas queda patente por la reducción de la activación de la protrombina y de la producción de factores tisulares. Como la trombosis suele ser la base de la mayoría de síndromes coronarios agudos, su reducción podría contribuir al beneficio de supervivencia de las estatinas. Finalmente, la estabilidad de las placas mejora durante el tratamiento con estatinas porque la cápsula fibrosa que cubre la placa, rica en lípidos, se vuelve más gruesa. Este efecto puede ser atribuible a la reducción de la infiltración de macrófagos y la inhibición de la proliferación de músculo liso vascular. Resulta relevante resaltar que la mayoría de los efectos pleiotrópicos de las estatinas han sido demostrados únicamente *in vitro* o en animales, y su relevancia en humanos es incierta. Los datos clínicos indican que las reducciones en la morbilidad y mortalidad cardiovascular debidas a las estatinas son atribuibles principalmente a la reducción del c-LDL en plasma.

En la actualidad se dispone de siete estatinas de uso autorizado para la hipercolesterolemia y dislipidemia mixta (**lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina** y **pitavastatina**). Se consideran el tratamiento de primera línea para concentraciones elevadas de LDL y su uso queda certificado por numerosos ensayos clínicos que demuestran que las estatinas reducen tanto la mortalidad cardiovascular como la total. También se reducen los ictus. Se cree que todas las estatinas actúan mediante el mismo mecanismo. Las principales diferencias estriban en su potencia y parámetros farmacocinéticos.

Entre las estatinas, la fluvastatina es la menos potente y la atorvastatina y rosuvastatina las más potentes. Más allá de su capacidad para reducir las concentraciones de c-LDL, la relevancia clínica de esas diferencias de potencia no se ha determinado aún. Las diferencias farmacocinéticas entre las estatinas son el resultado de las diferencias en el metabolismo del citocromo P450. La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina son metabolizadas por el P450 3A4; la fluvastatina y la pitavastatina se

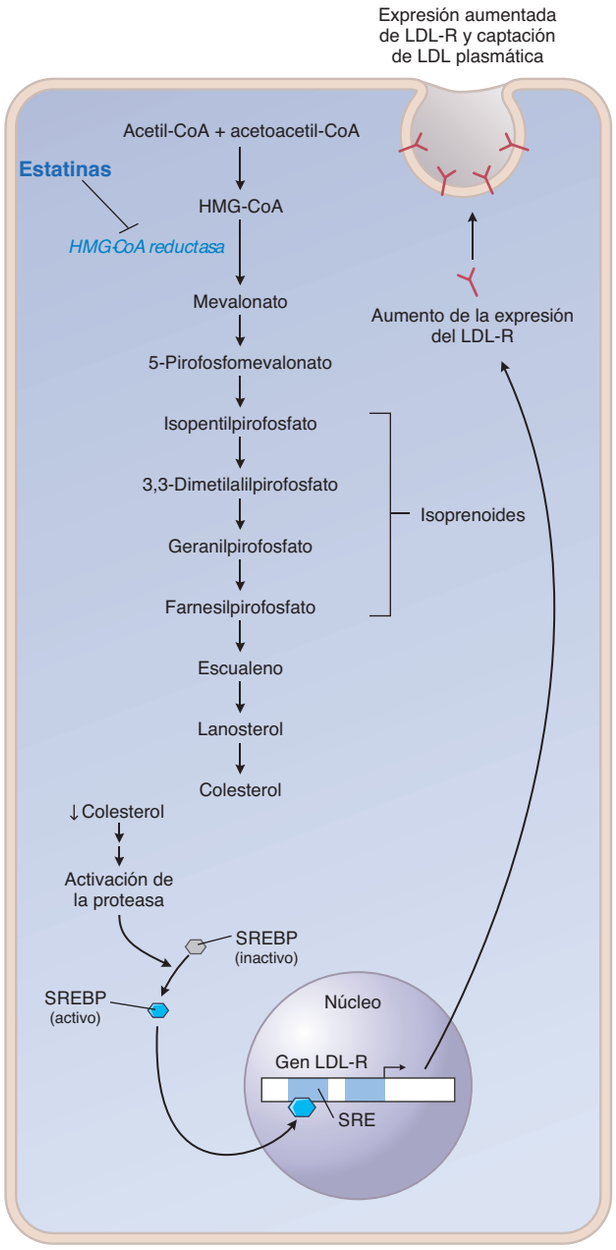


FIGURA 19-11. Mecanismo de reducción del colesterol mediante estatinas. Las estatinas inhiben competitivamente la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la biosíntesis del colesterol. La reducción en la concentración de colesterol activa la proteasa y la escisión de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroles (SREBP), un factor de transcripción que reside normalmente en el citoplasma. El SREBP escindido penetra en el núcleo, donde se une a los elementos de respuesta al esterol (SRE), produciendo una regulación al alza de la transcripción génica del receptor de LDL. Esto produce una mayor expresión celular del receptor de LDL (LDL-R), lo cual estimula la captación de partículas de LDL y tiene como resultado una reducción de la concentración de LDL en plasma.

metabolizan por otras vías mediadas por el citocromo P450. La vía del citocromo P450 no metaboliza la pravastatina y la rosuvastatina. Como se explica más adelante, las vías metabólicas de las estatinas son muy importantes en cuanto a las interacciones con otros fármacos.

Por lo general, las estatinas se toleran bien, la incidencia de efectos adversos es menor con las estatinas que con el resto de clases de fármacos hipolipidemiantes. El principal efecto adverso es la miopatía y/o miositis con rabdomiólisis. Esta última es una complicación muy infrecuente que se produce fundamentalmente con dosis elevadas de las estatinas más potentes. Por lo tanto, los valores de creatina cinasa en plasma (un marcador de la lesión muscular) no son útiles para el control rutinario de los pacientes tratados con estatinas. Algunos pacientes que han heredado una variante molecular de un transportador orgánico de aniones, responsable de la captación de estatina, pueden presentar mayor riesgo de desarrollar una miopatía inducida por la estatina (v. cap. 6).

Las estatinas más potentes también pueden elevar las concentraciones séricas de transaminasas (alanina transaminasa [ALT] y aspartato transaminasa [AST]). En la inmensa mayoría de los casos, estas elevaciones de ALT y AST, observadas habitualmente, suelen reflejar una respuesta adaptativa del hígado a los cambios en la homeostasis del colesterol. La verdadera hepatotoxicidad se indica mediante elevaciones de la ALT y la AST acompañadas por incrementos en la concentración sérica de bilirrubina.

Si la estatina por sí sola no es suficiente para reducir la LDL a la concentración del objetivo, puede usarse eficazmente combinada con otros fármacos. La combinación de la estatina con un secuestrador de ácidos biliares o un inhibidor de la absorción del colesterol genera reducciones aditivas de las LDL y no está asociada a interacciones medicamentosas significativas. La combinación de ácido nicotínico y estatina puede ser muy útil en pacientes con el c-LDL elevado y el c-HDL bajo. Sin embargo, dado que la coadministración de ácido nicotínico y estatina puede elevar ligeramente el riesgo de miopatía, deberá realizarse un seguimiento estricto de estos pacientes para controlar el desarrollo de efectos adversos.

También se ha observado que los fibratos y las estatinas combinados pueden resultar eficaces. Sin embargo, algunos fibratos inhiben el transporte de estatinas al hígado y su glucuronidación hepática, reduciendo por tanto el aclaramiento de estatinas. Por tanto, estos agentes pueden aumentar la concentración plasmática de estatinas e incrementar el riesgo de rabdomiólisis. Este efecto ha sido documentado en el caso del **gemfibrozilo,** pero no sucede con el **fenofibrato.** Por último, a los pacientes que requieren reducir la LDL y están tomando fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450, como es el caso de algunos antibióticos, bloqueadores de los canales de calcio, la warfarina y los inhibidores de la proteasa (v. cap. 4), es preferible administrarles una estatina que no sea metabolizada por enzimas P450.

Inhibidores de la absorción de los ácidos biliares

Los secuestradores de los ácidos biliares son resinas poliméricas catiónicas que se unen mediante enlaces no covalentes a los ácidos biliares, de carga negativa, en el intestino delgado. El complejo resina-ácidos biliares no puede ser reabsorbido en el íleon distal, por lo que es excretado en las heces. La reabsorción reducida de ácidos biliares en el íleon interrumpe parcialmente la circulación enterohepática de los ácidos biliares, provocando una regulación al alza de la expresión de la 7α-hidroxilasa en los hepatocitos, la enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares (fig. 19-10 A). El aumento de la síntesis de ácidos biliares reduce la concentración de colesterol en el hepatocito, lo que conduce a una mayor expresión del receptor de LDL y a un mayor aclaramiento de la LDL de la circulación. La efectividad de los secuestradores de ácidos biliares a la hora de eliminar la LDL del plasma es parcialmente anulada por la regulación al alza concomitante de la síntesis hepática de colesterol y triglicéridos, lo que estimula al hígado a producir partículas de VLDL. Por tan-

to, los secuestradores de ácidos biliares pueden elevar también la concentración de triglicéridos y deben usarse con precaución en pacientes con hipertrigliceridemia.

Los tres secuestradores de ácidos biliares disponibles son la **colestiramina,** el **colesevelam** y el **colestipol.** Estos fármacos poseen una eficacia similar, obteniéndose reducciones de LDL de hasta el 28 % con concentraciones terapéuticas. Para maximizar la unión de esos agentes a los ácidos biliares, la dosificación del fármaco se distribuye de manera temporal de forma que esté presente en el intestino delgado tras las comidas (es decir, después de vaciar la vesícula biliar). Como los secuestradores de ácidos biliares no se absorben sistémicamente, tienen poco potencial tóxico. Sin embargo, el meteorismo acusado y la dispepsia que producen suelen limitar la adherencia de los pacientes. Los secuestradores de los ácidos biliares pueden reducir la absorción de vitaminas liposolubles y se ha documentado en algunas ocasiones el sangrado debido a la carencia de vitamina K. También pueden unirse a determinados fármacos concomitantes, como la digoxina y la warfarina, reduciendo la biodisponibilidad de dichos agentes. Esta interacción puede eliminarse administrando el secuestrador de ácidos biliares al menos 1 h antes o 4 h después que los otros fármacos. El colesevelam es más selectivo y parece no presentar este problema.

Debido a la eficacia clínicamente demostrada y a la tolerabilidad de las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares han sido relegados como fármacos de segunda línea para la reducción de lípidos. En la actualidad se usan principalmente para tratar la hipercolesterolemia en pacientes jóvenes (<25 años) y en pacientes que no reducen lo suficiente las LDL plasmáticas sólo con las estatinas. Algunos expertos prefieren los secuestradores de los ácidos biliares para los pacientes jóvenes (como los que padecen HF) porque estos agentes no se absorben y se les considera, en general, seguros para el uso a largo plazo. Sin embargo, otros expertos prefieren usar una estatina como tratamiento inicial con niños.

Inhibidores de la absorción del colesterol

Los inhibidores de la absorción del colesterol reducen la absorción de colesterol en el intestino delgado. Aunque eso incluye una menor absorción del colesterol alimentario, el efecto principal es la menor reabsorción del colesterol biliar, que supone la mayor parte del colesterol intestinal. Mientras que las estatinas y los secuestradores de ácidos biliares reducen el c-LDL primordialmente aumentando la eliminación de las LDL a través del receptor de LDL, los inhibidores de la absorción del colesterol también parecen reducir el c-LDL inhibiendo la producción hepática de VLDL.

Los dos inhibidores de la absorción del colesterol disponibles son los **fitoesteroles** y la **ezetimiba.** Los fitoesteroles y los fitoestanoles están presentes de forma natural en los vegetales y la fruta y pueden obtenerse en mayores dosis mediante suplementos nutricionales. Los fitoesteroles y fitoestanoles poseen una estructura molecular similar a la del colesterol, pero son mucho más hidrófobos.

Esto hace que los fitoesteroles y fitoestanoles desplacen al colesterol de las micelas, aumentando la excreción de colesterol a través de las heces. Por su parte, los fitoesteroles y fitoestanoles se absorben muy mal. Debido a su mecanismo de acción, se requieren gramos de fitoesteroles y fitoestanoles para reducir la concentración plasmática de c-LDL en un 15 %. Teniendo en cuenta que la dieta media contiene de 200 mg a 400 mg de fitoesteroles y fitoestanoles, es necesario enriquecer de manera considerable la ingesta de estas moléculas mediante suplementos dietéticos (hasta unos 2 g) para que sean efectivas.

La ezetimiba reduce el transporte de colesterol de las micelas a los enterocitos inhibiendo selectivamente la captación de colesterol a través de una proteína del borde en cepillo llamada NPC1L1 (v. fig. 19-4 A). En concentraciones terapéuticas, la ezetimiba reduce la absorción del colesterol intestinal en un 50 %, sin reducir la absorción de triglicéridos o de vitaminas liposolubles.

El resultado final de la reducción de la absorción del colesterol, ya sea mediante fitoesteroles y fitoestanoles o ezetimiba, es una reducción de la concentración plasmática de c-LDL. Presumiblemente, una reducción en la absorción del colesterol implica también la reducción del contenido de colesterol de los quilomicrones y que se reduzca por tanto el movimiento del colesterol del intestino al hígado. Dentro del hígado, el colesterol derivado de los quilomicrones remanentes contribuye al colesterol contenido en las partículas de VLDL. Por este motivo, inhibir la absorción del colesterol puede reducir la incorporación del mismo a las VLDL y mermar las concentraciones plasmáticas de c-LDL. Una cuestión importante es que el contenido reducido de colesterol hepático también genera una regulación al alza del receptor de LDL, lo que contribuye al mecanismo reductor de LDL de los inhibidores de absorción del colesterol.

Una única dosis diaria de ezetimiba reduce la concentración de c-LDL hasta un 20 %. La ezetimiba también disminuye las concentraciones de triglicéridos en un 8 % y eleva un poco el c-HDL (sobre un 3 %). La ezetimiba es particularmente efectiva combinada con una estatina por el siguiente motivo: la reducción en el contenido del colesterol hepático debida a la inhibición de la absorción del colesterol produce un aumento compensatorio de la síntesis de colesterol hepático que anula parcialmente los beneficios de reducir la absorción. Al combinar la ezetimiba con una estatina, se evita el aumento compensatorio de la síntesis del colesterol hepático. Este enfoque aporta una reducción adicional del 15 % de la concentración del c-LDL en comparación con el efecto de la estatina sola. El efecto es similar en todo el intervalo de dosificación de las estatinas. A diferencia de los secuestradores de ácidos biliares (que no se absorben), la ezetimiba se absorbe rápidamente en el enterocito y se glucuroniza en gran medida, de forma que es posible medir las concentraciones sistémicas de la forma no modificada y de la glucuronizada. La ezetimiba llega a recorrer varias veces al día la circulación enterohepática junto con las comidas. Los inhibidores de la absorción del colesterol han demostrado poseer buenos perfiles de seguridad con, aparentemente, muy pocos efectos adversos. La ezetimiba puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, por lo que deberá controlarse si se administra junto con la ezetimiba.

Fibratos

Los fibratos se unen al receptor activado por el proliferador de peroxisomas α (PPARα) y lo activan; éste es un receptor nuclear que se expresa en los hepatocitos, el músculo esquelético, los macrófagos y el corazón. Al unirse al fibrato, el PPARα heterodimeriza con el receptor X de retinoide (RXR). Este heterodímero se une a los elementos de respuesta a los proliferadores de peroxisomas en las regiones promotoras de genes específicos, activando la transcripción de dichos genes y aumentando así la expresión proteica.

La activación del PPARα que realizan los fibratos ocasiona numerosos cambios en el metabolismo de los lípidos que actúan colectivamente para reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y aumentar las de HDL (fig. 19-12). La reducción en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos está causada en parte por la mayor expresión muscular de la LPL, la menor

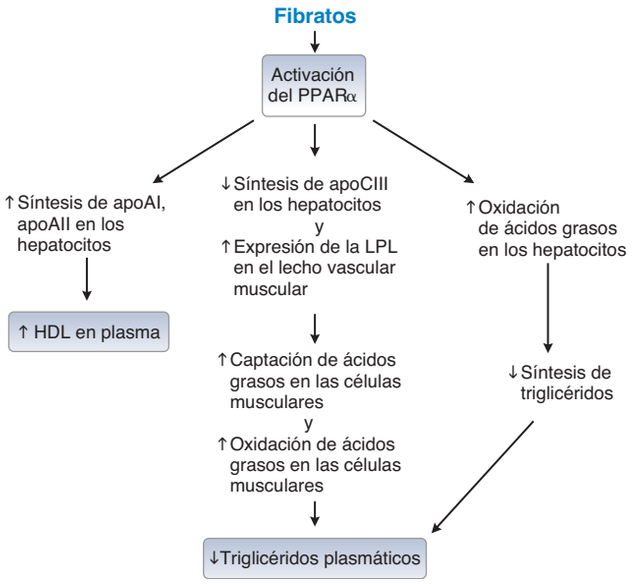


FIGURA 19-12. Influencia de los fibratos en el metabolismo de los lípidos. Los fibratos poseen numerosos efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos, y todos ellos parecen ser secundarios a la activación del factor de transcripción PPARα. La activación del PPARα que realizan los fibratos aumenta la síntesis hepática de apoAI y apoAII, lo que aumenta la concentración plasmática del c-HDL. La activación del PPARα también regula a la baja la síntesis hepática de la apoCIII y aumenta la expresión de la lipoproteinlipasa (LPL) en los lechos vasculares musculares. La disminución de apoCIII, un inhibidor de la LPL, se combina con la mayor expresión de esta última para aumentar la captación y oxidación de ácidos grasos en las células musculares. El PPARα también aumenta la oxidación de ácidos grasos en los hepatocitos. Los efectos combinados de esos cambios metabólicos son un descenso en la concentración plasmática de triglicéridos y una mayor concentración en plasma de c-HDL. Debido a la menor síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos *(no se muestra en la figura),* la concentración de c-LDL también se reduce ligeramente.

expresión hepática de la apoCIII y la mayor oxidación hepática de los ácidos grasos. El incremento de expresión muscular de LPL produce una mayor captación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que reduce los valores plasmáticos de triglicéridos. Como la apoCIII suele funcionar inhibiendo la interacción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos con sus receptores, la merma en la producción hepática de la apoCIII puede potenciar el aumento de la actividad de la LPL.

Los mecanismos por los que la activación mediada por fibratos del PPARα aumenta la HDL plasmática dependen, al menos en parte, de una mayor producción hepática de apoAI. Esto debería contribuir directamente a aumentar la HDL plasmática. La regulación al alza de la ABCA1 en los macrófagos estimula presuntamente la salida del colesterol de esas células *in vivo.* Los hepatocitos también aumentan la expresión del SR-B1 en respuesta a la activación del PPARα, proporcionando una vía para el aumento del transporte inverso del colesterol, con la subsiguiente excreción de éste en la bilis.

Los fibratos también reducen ligeramente la concentración plasmática de LDL. La disminución de LDL es el resultado de un desplazamiento del metabolismo en los hepatocitos mediado por el PPARα hacia la oxidación de ácidos grasos. El PPARα aumenta la expresión de varias enzimas implicadas en el transporte y oxidación de los ácidos grasos, por lo que incrementa el catabolismo de estos últimos y se reduce la síntesis de triglicéridos y la producción de VLDL. La activación de PPARα también produce partículas de LDL de mayor tamaño, que al parecer son captadas con mayor eficiencia por sus receptores. Muchos de los efectos del PPARα sobre el metabolismo de los lípidos siguen siendo objeto de investigaciones básicas y clínicas, lo que podrá llevar al desarrollo de agonistas del PPARα más selectivos que sean capaces de centrarse en aspectos específicos del metabolismo de los lípidos. Finalmente, los fibratos poseen un efecto antiinflamatorio beneficioso, reduciendo el riesgo de rotura de las placas ateroescleróticas.

En Estados Unidos, los fibratos disponibles son el **gemfibrozilo** y el **fenofibrato.** En Europa se dispone además del **bezafibrato** y el **ciprofibrato.** Los fibratos están indicados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, así como de ésta cuando va acompañada de cifras bajas de HDL. Reducen los triglicéridos hasta un 50 %, elevan la HDL hasta un 20 % y bajan las LDL hasta un 15 %. Además, los fibratos constituyen el tratamiento de elección para pacientes con disbetalipoproteinemia. Dada su mayor eficacia, se prefiere el uso de estatinas para tratar casos con valores elevados de LDL. Sin embargo, pueden usarse los fibratos (p. ej., el fenofibrato) junto con las estatinas en casos de hiperlipidemia combinada o cuando el c-HDL es bajo.

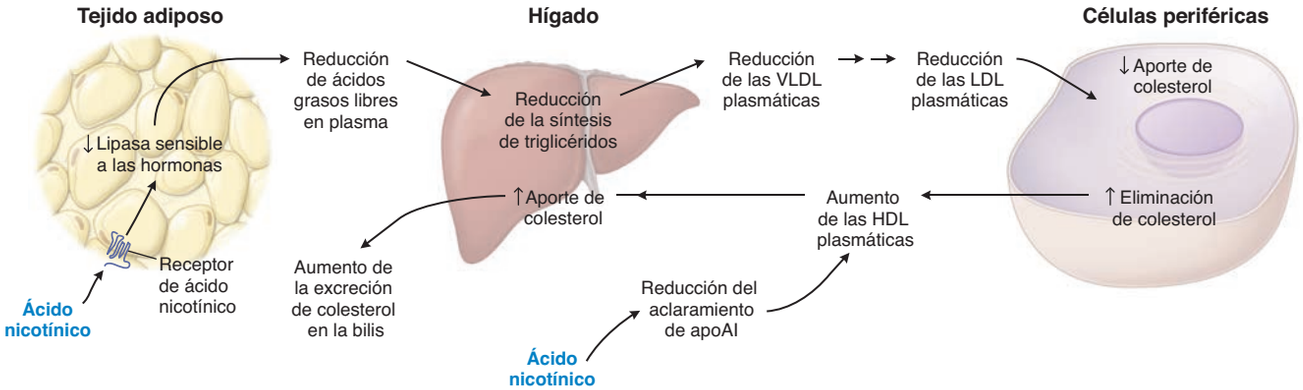


FIGURA 19-13. Influencia del ácido nicotínico en el metabolismo de los lípidos. El ácido nicotínico reduce las concentraciones de triglicéridos y de LDL y aumenta las de HDL. Activa también un receptor acoplado a proteínas G en los adipocitos, lo que produce una menor actividad de la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, reduciendo el flujo de ácidos grasos libres al hígado. El flujo reducido de ácidos grasos libres merma la síntesis hepática de triglicéridos y limita la síntesis de VLDL. Como las LDL derivan de las VLDL, esta reducción en su síntesis baja las concentraciones plasmáticas de c-LDL. El ácido nicotínico también aumenta la semivida de apoAI, una apolipoproteína importante de las HDL. Los mayores valores de apoAI aumentan directamente las concentraciones plasmáticas de HDL y puede que también incrementen el transporte inverso de colesterol, el transporte de colesterol de las HDL al hígado y la excreción de colesterol en la bilis.

El malestar gastrointestinal es el efecto secundario más común de los fibratos. La miopatía y las arritmias están entre los efectos adversos raros. Aproximadamente el 5 % de los pacientes sufren un aumento de las transaminasas hepáticas. Los trastornos gastrointestinales y las miopatías son menos frecuentes con el fenofibrato que con el gemfibrozilo. Los fibratos desplazan a la warfarina de los puntos de unión de la albúmina, lo que aumenta la concentración de warfarina libre. Por eso es necesario controlar la respuesta a la warfarina cuando se administra junto con un fibrato. La formación de cálculos biliares asociada al gemfibrozilo es probablemente una consecuencia del aumento de la excreción de colesterol biliar que inducen los fibratos. Sin embargo, no se recomienda realizar un cribado de cálculos biliares. En párrafos anteriores se describe el efecto de la coadministración de estatinas en el metabolismo de los fibratos.

Ácido nicotínico

El **ácido nicotínico** (vitamina B_3) es una vitamina hidrosoluble. En concentraciones fisiológicas es un sustrato de la síntesis de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), que son cofactores importantes en el metabolismo intermediario.

El uso farmacológico del ácido nicotínico requiere dosis elevadas (1 500-3 000 mg/día) y es independiente de la conversión del ácido nicotínico en NAD o NADP (fig. 19-13). El ácido nicotínico reduce la concentración plasmática de c-LDL y triglicéridos y aumenta la de c-HDL. Estudios recientes han identificado un receptor acoplado a proteínas G en los adipocitos que parece mediar los cambios metabólicos asociados con la administración de ácido nicotínico. La estimulación de este receptor por el ácido nicotínico disminuye la actividad de la lipasa sensible a hormonas de los adipocitos, lo que produce un menor catabolismo de triglicéridos en los tejidos periféricos y, por tanto, menos flujo de ácidos grasos libres al hígado. Esto reduce la tasa de síntesis hepática de triglicéridos y la producción de VLDL, lo que reduce los triglicéridos (hasta un 45 %) y las LDL (hasta un 20 %). El ácido nicotínico también aumenta la semivida de la apoAI, la principal apolipoproteína de las HDL. El aumento de apoAI plasmática aumenta las concentraciones plasmáticas de HDL hasta un 30 % y probablemente también el transporte inverso del colesterol.

Las dosis farmacológicas de ácido nicotínico están disponibles en presentaciones orales de administración diaria. Los principales efectos adversos del ácido nicotínico son el eritema y el prurito (picor). El eritema es ocasionado por el receptor de ácido nicotínico acoplado a proteínas G e implica la liberación de prostaglandinas D_2 y E_2 en la piel. Puede prevenirse realizando un pretratamiento con ácido acetilsalicílico u otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Estos efectos adversos suelen desaparecer tras varias semanas de uso del ácido nicotínico. Las fórmulas de ácido nicotínico de liberación prolongada generan menos eritema que las de acción inmediata.

Además de eritema y prurito, otros efectos adversos relevantes del ácido nicotínico son la hiperuricemia, la alteración de la sensibilidad a la insulina, la hepatotoxicidad y la potenciación de la miopatía inducida por las estatinas. La hiperuricemia puede causar gota. La alteración de la sensibilidad a la insulina puede precipitar la diabetes en pacientes de riesgo. Además, el ácido nicotínico debe usarse con precaución en pacientes diabéticos.

En raras ocasiones, el ácido nicotínico puede causar miopatía. Su coadministración con una estatina aumenta ligeramente el riesgo de padecer este trastorno.

El ácido nicotínico está indicado para pacientes con los triglicéridos y el colesterol elevados, normalmente combinado con una estatina. Como el ácido nicotínico es en la actualidad el fármaco disponible más eficaz para elevar las HDL, también puede ser el medicamento elegido para pacientes con las HDL bajas y las LDL no demasiado elevadas. No está claro si tanto el efecto reductor de las LDL como el elevador de las HDL del ácido nicotínico contribuyen a mejorar los resultados clínicos.

Ácidos grasos ω-3

Los ácidos grasos ω-3 **ácido eicosapentaenoico (EPA)** y **ácido docosahexaenoico (DHA),** también conocidos como aceites de pescado, son capaces de reducir los triglicéridos plasmáticos hasta un 50 % en pacientes con hipertrigliceridemia. Su mecanismo probable de reducción de triglicéridos implica la regulación de los factores de transcripción nuclear, incluidos el SREBP-1c y el PPARα para reducir la biosíntesis de triglicéridos y aumentar la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Los ácidos grasos ω-3 se venden sin receta como complementos nutricionales, en forma de ésteres etílicos de ácidos grasos. También existe una formulación de ácidos grasos ω-3 de venta con receta, llamada **Lovaza®**, que posee un contenido enriquecido de EPA y DHA (84 %), frente al 13-63 % que contienen la mayoría de suplementos nutricionales de aceite de pescado. La dosis recomendada de Lovaza® es de 4 g, una vez al día. Los ácidos grasos ω-3 se añaden por lo general al tratamiento cuando la concentración plasmática de triglicéridos excede los 500 mg/dl. La influencia del uso de ácidos grasos ω-3 en resultados clínicos no está aún plenamente establecida.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La reducción de las LDL mediante los fármacos hipolipidemiantes disponibles, especialmente las estatinas, representa un gran avance a la hora de reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los futuros ensayos farmacológicos examinarán los posibles beneficios sobre la enfermedad cardiovascular de elevar las concentraciones de HDL y reducir las de triglicéridos. También se están desarrollando tratamientos farmacológicos para nuevas dianas bioquímicas, como la CETP o la MTP. La inhibición de la CETP eleva las HDL y baja las LDL, inhibiendo la transferencia de colesterol de las HDL a las partículas remanentes, mientras que la inhibición de la MTP reduce la secreción de VLDL.

Lecturas recomendadas

Adult Treatment Panel III. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. *(Directrices clínicas para el tratamiento reductor del colesterol.)*

Ballantyne CM, ed. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009; 584 pp. *(Capítulos concisos que cubren todos los aspectos del metabolismo y farmacología de las lipoproteínas.)*

Duffy D, Rader DJ. Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation* 2006;113: 1140–1150. *(Futuras vías de investigación en la farmacología del metabolismo de las HDL.)*

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–732. *(Directrices clínicas complementarias para el tratamiento reductor del colesterol con objetivos más reducidos de colesterol LDL para pacientes de alto riesgo.)*

Tunaru S, Kero J, Schaub A, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med* 2003;9: 352–355. *(Identificación del ligando del receptor acoplado a proteínas G en cuanto a los efectos farmacológicos del ácido nicotínico.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del metabolismo del colesterol y las lipoproteínas

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL *Mecanismo: inhiben la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la síntesis del colesterol → las LDL disminuyen un 60 %, las HDL aumentan ~ 10 % y los triglicéridos se reducen hasta un 40 %*				
Lovastatina **Pravastatina** **Simvastatina** **Fluvastatina** **Atorvastatina** **Rosuvastatina** **Pitavastatina**	Hipercolesterolemia Hipercolesterolemia familiar Ateroesclerosis coronaria Profilaxis para ateroesclerosis coronaria	*Miopatía, rabdomiólisis, hepatotoxicidad, dermatomiositis* Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náusea, cefalea	Enfermedad hepática activa Gestación y lactancia	Las estatinas son los fármacos preferidos para reducir las LDL. La atorvastatina y la rosuvastatina son las más potentes; la fluvastatina es la más débil La lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina son metabolizadas por el P450 3A4; los inhibidores del P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía; la fluvastatina y la pitavastatina se metabolizan a través de otra vía mediada por el citocromo P450s; este citocromo no metaboliza la pravastatina y la rosuvastatina; hay que considerar el elegir estatinas que no se metabolicen a través del citocromo P450s para pacientes que ya estén tomando fármacos que sí se metabolizan mediante ese citocromo La combinación con un secuestrador de ácidos biliares o un inhibidor de la absorción del colesterol aporta una reducción aditiva de las LDL La combinación con ácido nicotínico puede ser útil en pacientes con las LDL altas y las HDL bajas; sin embargo, la coadministración con ácido nicotínico aumenta el riesgo de miopatía La coadministración con gemfibrozilo reduce el aclaramiento de estatinas y eleva su concentración plasmática, lo que puede producir rabdomiólisis
INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES *Mecanismo: se unen a los ácidos biliares, evitando la circulación enterohepática → las LDL se reducen hasta un 28 % y las HDL aumentan ~ 5 %*				
Colestiramina **Colesevelam** **Colestipol**	Hipercolesterolemia Prurito (sólo la colestiramina)	Aumento de los triglicéridos, meteorismo, dispepsia, flatulencia, diátesis hemorrágica secundaria a la deficiencia de vitamina K	Obstrucción biliar completa Hiperlipidemia de tipo III, IV o V (hipertrigliceridemia)	Disminuyen las concentraciones de LDL dependiendo de la dosis, aumentan ligeramente las HDL Agentes de segunda línea para la reducción de lípidos, se usan principalmente para tratar la hipercolesterolemia en pacientes jóvenes y pacientes que no reducen las LDL lo suficiente sólo con estatinas Elevan las concentraciones de triglicéridos La adherencia de los pacientes se ve limitada debido al considerable meteorismo y a la dispepsia Reducen la absorción de vitaminas liposolubles; pueden producirse hemorragias debido al déficit de vitamina K; fijan determinados fármacos, como la digoxina y la warfarina

Golan3e_CH19_cast.indd 330 18/03/12 19:58

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL *Mecanismo: reduce el transporte de colesterol de las micelas al enterocito inhibiendo la captación a través de la proteína del borde en cepillo NPC1L1 → las LDL bajan hasta un 20 %, las HDL suben ~3 % y los triglicéridos descienden ~8 %*				
Ezetimiba	Hipercolesterolemia primaria Hipercolesterolemia familiar Sitosterolemia (muy poco común)	*Pruebas de función hepática elevadas, miopatía* Dispepsia, artralgia, mialgia, cefalea	Enfermedad hepática activa Pruebas de función hepática persistentemente elevadas si se coadministra con una estatina	Reducción modesta de las LDL; poco efecto sobre las concentraciones de HDL y triglicéridos La inhibición de la absorción del colesterol por parte de la ezetimiba causa un aumento compensatorio en la síntesis hepática del colesterol, anulando parcialmente los beneficios de una menor absorción del colesterol Combinando una estatina con la ezetimiba se evita el aumento compensatorio de la síntesis hepática del colesterol La ezetimiba se absorbe rápidamente en los enterocitos y se recicla en la circulación enterohepática La ciclosporina y los fibratos aumentan la concentración de ezetimiba La ezetimiba puede elevar la concentración plasmática de ciclosporina
FIBRATOS *Mecanismo: agonistas del receptor activado de la proliferación de peroxisomas α (PPARα) → los triglicéridos se reducen hasta un 50 %, las HDL aumentan hasta un 20 % y las LDL disminuyen hasta un 15 %*				
Gemfibrozilo **Fenofibrato**	Hipertrigliceridemia aislada Hipertrigliceridemia con HDL bajas Disbetalipoproteinemia	*Pruebas de función hepática elevadas, miopatía si se administra con una estatina, arritmias* Dispepsia, mialgia, cálculos biliares, xerostomía	Uso concomitante de gemfibrozilo y cerivastatina Enfermedad de la vesícula biliar preexistente Disfunción hepática Daño renal grave	Fármacos de elección para la hipertrigliceridemia El bezafibrato y el ciprofibrato están disponibles en Europa Se usan combinados con estatinas para la hiperlipidemia combinada o cuando el c-HDL es bajo; sin embargo, su combinación con estatinas aumenta el riesgo de miopatía El fenofibrato produce menos efectos adversos gasrointestinales y miopáticos que el gemfibrozilo Los fibratos aumentan las concentraciones plasmáticas de warfarina
ÁCIDO NICOTÍNICO *Mecanismo: reduce la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, aumenta el tiempo de residencia en plasma de la apoAI. Los triglicéridos bajan hasta un 45 %, las LDL bajan hasta el 20 % y las HDL aumentan hasta el 30 %*				
Ácido nicotínico	Sólo HDL bajas HDL bajas con LDL o triglicéridos moderadamente elevados Hiperlipidemia familiar combinada	*Hepatotoxicidad, hemorragia gastrointestinal* Eritema, prurito, hiperuricemia y gota, alteración en la sensibilidad a la insulina, miopatía	Enfermedad hepática activa Úlcera péptica activa Sangrado arterial	Reduce las LDL y los triglicéridos, aumenta las HDL El eritema se produce en las primeras semanas de uso y puede prevenirse con un pretratamiento con ácido acetilsalicílico; el eritema limita el uso La hiperuricemia puede precipitar la gota El uso del ácido nicotínico está asociado con la alteración de la sensibilidad a la insulina
ÁCIDOS GRASOS ω-3 *Mecanismo: regulan los factores de transcripción nuclear, incluidos el SREBP-1c y el PPARα, para reducir la biosíntesis de triglicéridos y aumentar la oxidación de ácidos grasos. Reducen los triglicéridos plasmáticos hasta un 50 %*				
Ácido eicosapentaenoico **Ácido docosahexaenoico**	Hipertrigliceridemia	*Anafilaxia* Malestar gastrointestinal, trastornos gustativos	Hipersensibilidad	Lovaza® es una fórmula de prescripción médica de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico

Golan3e_CH19_cast.indd 331 18/03/12 19:58

20

Farmacología de la regulación de la volemia

Mallar Bhattacharya y Seth L. Alper

INTRODUCCIÓN Y CASO 332-333
FISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DE LA VOLEMIA 332
Factores determinantes del volumen intravascular 332
Sensores de la volemia 334
Reguladores de la volemia 334
Sistema renina-angiotensina-aldosterona 334
Péptidos natriuréticos 335
Vasopresina 336
Nervios simpáticos renales 337
Control renal de la excreción de Na^+ 337
Túbulo proximal 338
Rama ascendente gruesa del asa de Henle 338
Túbulo contorneado distal 339
Conducto colector 339
FISIOPATOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DEL EDEMA 340
Insuficiencia cardíaca 340
Cirrosis 341
Síndrome nefrótico 342
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 342
Fármacos que modifican los reguladores de la volemia 342
Inhibidores del sistema renina-angiotensina 342
Péptido natriurético de tipo B 344
Antagonistas y agonistas de los receptores de la vasopresina 344
Fármacos que disminuyen la reabsorción renal de Na^+ . . 344
Inhibidores de la anhidrasa carbónica 345
Diuresis osmótica 345
Diuréticos de asa 345
Tiazidas 346
Diuréticos (ahorradores de potasio) del conducto colector 347
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 348
Lecturas recomendadas 348

INTRODUCCIÓN

La regulación coordinada de la homeostasis de la volemia y del tono vascular mantiene una adecuada perfusión tisular en respuesta a diversos estímulos ambientales. Este capítulo trata de la fisiología relevante desde el punto de vista farmacológico de la regulación de la volemia, destacando las vías hormonales y los mecanismos renales que modulan la volemia. (El control del tono vascular se discute en el cap. 21.) La desregulación de la homeostasis de la volemia puede provocar edema, una acumulación patológica de líquido en el espacio extravascular. La modulación farmacológica de la volemia está dirigida a reducir el exceso de la misma; es un tratamiento eficaz para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, así como para la cirrosis y el síndrome nefrótico. Los dos grandes tipos de agentes farmacológicos utilizados para modificar la volemia son los moduladores de los reguladores neurohormonales (p. ej., los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [ECA]) y los diuréticos, agentes que aumentan la excreción renal de Na^+. Los fármacos que modifican la regulación de la volemia también tienen muchos otros efectos clínicamente importantes sobre el organismo, porque estos reguladores de la volemia actúan como moduladores de las diferentes hormonas en múltiples vías fisiológicas. Muchas de las aplicaciones clínicas de estos agentes se analizan más adelante en el capítulo 25.

FISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DE LA VOLEMIA

Un complejo conjunto de mecanismos sienten, señalan y modulan los cambios del volumen plasmático. Los sensores de la volemia están situados por todo el árbol vascular, incluso en las aurículas y en los riñones. Muchos de los reguladores de la volemia activados por estos sensores incluyen hormonas sistémicas y autocrinas, mientras que otros implican a circuitos neuronales. El resultado conjunto de los mecanismos de señalización consiste en alterar el tono vascular y regular la reabsorción y excreción renal de Na^+. El tono vascular mantiene la perfusión de los tejidos de cada órgano irrigado; los cambios en la excreción renal de Na^+ alteran la volemia total.

Factores determinantes del volumen intravascular

El volumen intravascular representa una pequeña proporción del agua corporal total, pero la cantidad de líquido en el compartimento vascular determina críticamente el grado de perfusión tisular. Unos dos tercios del agua corporal total es intracelular, mientras que un tercio es extracelular. Del líquido extracelular, aproximadamente tres cuartas partes se encuentra en el espacio intersticial, mientras que el plasma corresponde a una cuarta parte del líquido extracelular.

Golan3e_CH20_cast.indd 332 18/03/12 19:58

CASO

El señor R., un varón de 70 años, fue trasladado en ambulancia al servicio de urgencias a la 1.00 de la madrugada, después de despertar por falta de aire durante la cuarta noche consecutiva. En cada ocasión «sentía opresión en el pecho» y «no podía respirar»; este malestar se aliviaba un poco cuando se sentaba en la cama. También recuerda haber tenido la sensación de falta de aire anteriormente, al subir escaleras.

La exploración física revela taquicardia, hipertensión leve, edema maleolar (edema de los pies y de la parte inferior de las piernas) y estertores pulmonares bilaterales durante la inspiración. La concentración sérica de troponina T (un marcador de la lesión de los cardiomiocitos) es normal, pero la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) son ligeramente elevados.

El examen general de orina es normal. El electrocardiograma muestra evidencia de un infarto de miocardio antiguo. La ecocardiografía revela disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (fracción de la sangre en el ventrículo al final de la diástole que se expulsa cuando el ventrículo se contrae) sin dilatación ventricular.

Basándose en los hallazgos clínicos de disminución del gasto cardíaco, congestión pulmonar y edema periférico, el señor R. fue diagnosticado de insuficiencia cardíaca aguda. El aumento de la creatinina y el BUN indican también insuficiencia renal.

Se inicia un tratamiento farmacológico, que consta de un cardiotónico, un vasodilatador coronario, un antihipertensor inhibidor de la ECA y un diurético de asa. Una vez que el estado del señor R. se ha estabilizado a lo largo de 3 días, la dosis del diurético de asa se reduce y posteriormente se interrumpe su administración. La angiografía coronaria electiva revela estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. El señor R. es sometido a una angioplastia con balón y colocación de una endoprótesis coronaria y se mantiene estable. El ecocardiograma muestra una fracción de eyección del 35 %. El paciente recibe el alta con un régimen que incluye un IECA y espironolactona.

Preguntas

1. ¿Qué mecanismos fueron la causa de la congestión pulmonar y del edema maleolar del señor R.?
2. ¿Por qué se le administró un diurético de asa?
3. ¿Cómo mejoran los IECA la hemodinámica cardiovascular?
4. ¿Por qué se le prescribió espironolactona al señor R.?

El intercambio de fluidos entre el plasma y los compartimentos intersticiales se produce como consecuencia de los cambios en la permeabilidad capilar, la presión oncótica y la presión hidrostática. La permeabilidad capilar se determina en gran medida por las uniones entre las distintas células endoteliales que recubren un espacio vascular. Los lechos capilares de algunos órganos son más permeables que los de otros y, en consecuencia, permiten un mayor desplazamiento intercompartimental de líquidos.

En el contexto de la inflamación y de otras situaciones patológicas (v. a continuación), una mayor permeabilidad capilar permite que las proteínas y otros agentes osmóticamente activos se desplacen entre los compartimentos intravasculares y perivasculares, bajo la influencia del gradiente de presión oncótica del plasma. La presión oncótica es determinada por los componentes moleculares de solutos de un espacio con líquido que se reparten de forma diferencial entre los compartimentos adyacentes (se dice de estos constituyentes son osmóticamente activos). Puesto que la albúmina, las globulinas y otras proteínas grandes del plasma se encuentran normalmente confinadas en el espacio plasmático, estas proteínas oncóticamente activas sirven para retener agua en el espacio vascular. El gradiente de presión hidrostática a ambos lados de la barrera capilar situada entre los compartimentos es otra fuerza determinante para el desplazamiento del agua. Una presión intracapilar elevada favorece una mayor trasudación del líquido plasmático hacia el espacio intersticial.

La relación entre la filtración de líquido y la permeabilidad capilar, la presión oncótica y la presión hidrostática está representada por la siguiente ecuación:

$$\text{Filtración de líquido} = K_f\,(P_c - P_{if}) - (\Pi_c - \Pi_{if})$$

Ecuación 20-1

donde K_f es la permeabilidad capilar, P_c la presión hidrostática capilar, P_{if} la presión hidrostática del líquido intersticial, Π_c la presión oncótica capilar y Π_{if} la presión oncótica del líquido intersticial. Esta ecuación destaca que el movimiento transcapilar del líquido se rige más por los gradientes intercompartimentales que por el valor absoluto de cada presión compartimental. Cabe destacar que *los términos del gradiente hidrostático y oncótico tienen vectores opuestos* y por lo tanto favorecen el movimiento del líquido en direcciones opuestas. El ΔP_c normalmente favorece la trasudación desde los capilares al intersticio, mientras que el $\Delta\Pi_c$ suele favorecer la retención de líquido en la luz capilar.

La magnitud de la filtración de líquido que se produce a lo largo de los capilares es diferente para cada lecho capilar del tejido y está determinada por las propiedades de permeabilidad celular y juncional de las células endoteliales capilares específicas de cada tejido. En el ejemplo mostrado en la figura 20-1, los capilares del hígado filtran el líquido hacia el intersticio en toda su longitud. En el extremo arterial del lecho capilar ($P_c + \Pi_{if}$) supera a ($P_{if} + \Pi_c$), lo que favorece la filtración del plasma desde los capilares hacia el espacio intersticial. P_c disminuye de manera gradual a lo largo de la longitud de los capilares y así reduce la tasa de filtración de líquidos en el intersticio.

En el extremo venoso del capilar, la filtración hidrostática y la absorción oncótica de líquido están casi equilibradas. Los sinusoides hepáticos, que transfieren líquido al espacio intersticial durante la perfusión, devuelven este líquido a la circulación a través de la circulación linfática. En los lechos capilares de otros tejidos, el gradiente integrado de presión oncótica, que favorece el flujo del líquido en los capilares, equilibra el gradiente integrado de presión hidrostática, sin ningún cambio de volemia neto entre los espacios vasculares e intersticiales. Por lo tanto, el equilibrio fisiológico estable de líquido extracelular representa un equilibrio de fuerzas motrices entre los líquidos de los compartimentos intravasculares e intersticiales. Las alteraciones patológicas de los factores determinantes del intercambio transcapilar de líquido, junto con los cambios en el comportamiento renal del Na^+, pueden dar lugar a la formación del edema, como veremos a continuación.

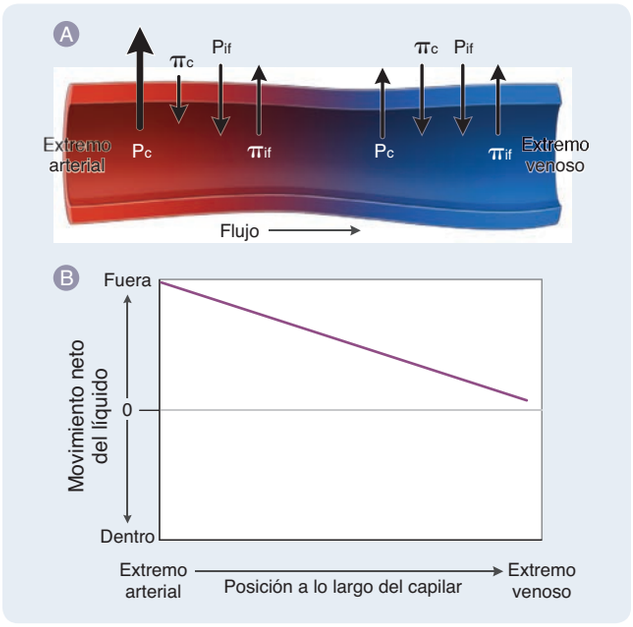


FIGURA 20-1. La filtración capilar de líquido. El equilibrio entre la presión hidrostática y la presión oncótica determina la filtración de líquido a lo largo de los capilares. El ejemplo mostrado aquí es de un capilar hipotético en el cual la filtración de líquido supera su reabsorción. **A)** En el extremo arterial del capilar, la presión hidrostática capilar (P_c) es alta *(flecha larga)* y la suma entre P_c y la presión oncótica intersticial (Π_{if}) supera la suma entre la presión hidrostática intersticial (P_{if}) y la presión oncótica capilar (Π_c). Por lo tanto, el líquido se desplaza de los capilares hacia el espacio intersticial. Puesto que el líquido continúa filtrándose a lo largo de la longitud del capilar, una mayor filtración de líquido tiene como efecto una disminución de la P_c y un aumento de Π_c, lo que disminuye la fuerza motriz para la filtración del líquido desde los capilares al intersticio. A lo largo de la longitud del capilar, la P_{if} y el Π_{if} se mantienen relativamente constantes. **B)** Una representación gráfica del movimiento neto del líquido a lo largo de la longitud del capilar muestra la reducción de la fuerza motriz para la filtración de líquido hacia el intersticio. En el capilar hipotético que se muestra aquí, el líquido se filtra hacia el intersticio a lo largo de toda la longitud del capilar; los vasos linfáticos devuelven finalmente el exceso de líquido intersticial a la circulación sistémica *(no mostrado en la figura).*

Sensores de la volemia

Los sensores del volumen vascular pueden dividirse en sistemas de autorregulación de baja y alta presión. El sistema de baja presión se compone de las aurículas y la vasculatura pulmonar. En respuesta a la disminución del estrés parietal (p. ej., el causado por la disminución del volumen intravascular), las células del sistema nervioso periférico que recubren las aurículas y la vasculatura pulmonar transmiten una señal a las neuronas noradrenérgicas de la médula del sistema nervioso central (SNC). Esta señal se transmite al hipotálamo, dando lugar a que la hipófisis posterior secrete más **vasopresina** (también conocida como **hormona antidiurética, ADH**). Junto con el aumento del tono simpático periférico, la ADH mantiene la perfusión tisular distal. En respuesta a un mayor estrés parietal (p. ej., el causado por el aumento del volumen intravascular), las células de las aurículas producen y secretan el péptido natriurético, potenciando la vasodilatación y la **natriuresis** (aumento de la excreción renal de Na^+).

El sistema de alta presión está formado por unos barorreceptores especializados del arco aórtico, del seno carotídeo y del aparato yuxtaglomerular. Estos sensores modulan el control hipotalámico de la secreción de ADH y el tono simpático descendente desde el tronco encefálico. Además, el impulso simpático estimula el aparato yuxtaglomerular para secretar **renina,** una enzima proteolítica que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (v. más adelante).

Reguladores de la volemia

En conjunto, los sistemas de autorreguladores de baja y alta presión integran señales neurohumorales de la volemia para mantener la homeostasis de la volemia ante alteraciones del volumen plasmático. La respuesta neurohormonal al cambio de la volemia es controlada por cuatro grandes sistemas: el SRAA, los péptidos natriuréticos, la ADH y los nervios simpáticos renales. El SRAA, la ADH y los nervios simpáticos renales se activan en estados de reducción de la volemia intravascular, mientras que los péptidos natriuréticos se liberan en respuesta a la sobrecarga de la volemia intravascular.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La renina es una aspartilproteasa producida y secretada por el **aparato yuxtaglomerular,** un conjunto especializado de células musculares lisas que recubren las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo renal. El resultado final de la secreción de renina es la *vasoconstricción y la retención de Na^+, acciones que mantienen la perfusión tisular y aumentan el volumen de líquido extracelular* (fig. 20-2).

Se cree que por lo menos tres mecanismos se encargan del control de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares (fig. 20-3). En primer lugar, un mecanismo directo de detección de la presión de la arteriola aferente aumenta la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares en respuesta a la disminución del estrés parietal arteriolar. El mecanismo molecular detallado de esta transducción sensorial es desconocido,

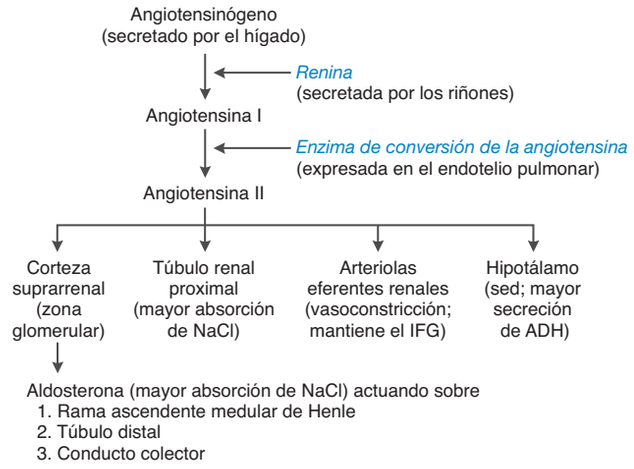


FIGURA 20-2. El eje renina-angiotensina-aldosterona. El angiotensinógeno es una prohormona secretada a la circulación por los hepatocitos. La renina, una aspartilproteasa secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón, transforma el angiotensinógeno en angiotensina I (AT-I). La enzima de conversión de la angiotensina (ECA), una proteasa expresada en el endotelio capilar pulmonar (y en otros sitios), escinde la AT-I convirtiéndola en angiotensina II (AT-II). La AT-II tiene cuatro acciones que aumentan la volemia y mantienen la perfusión tisular. En primer lugar, la AT-II estimula las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal para secretar aldosterona, una hormona que aumenta la reabsorción renal de NaCl en varios segmentos a lo largo de la nefrona. En segundo lugar, la AT-II estimula directamente la reabsorción de NaCl en los túbulos renales proximales. En tercer lugar, la AT-II provoca una vasoconstricción arteriolar eferente, una acción que aumenta la presión intraglomerular y por lo tanto aumenta el índice de filtración glomerular (IFG). En cuarto lugar, la AT-II estimula los centros de la sed hipotalámicos y potencia la secreción de la hormona antidiurética (ADH).

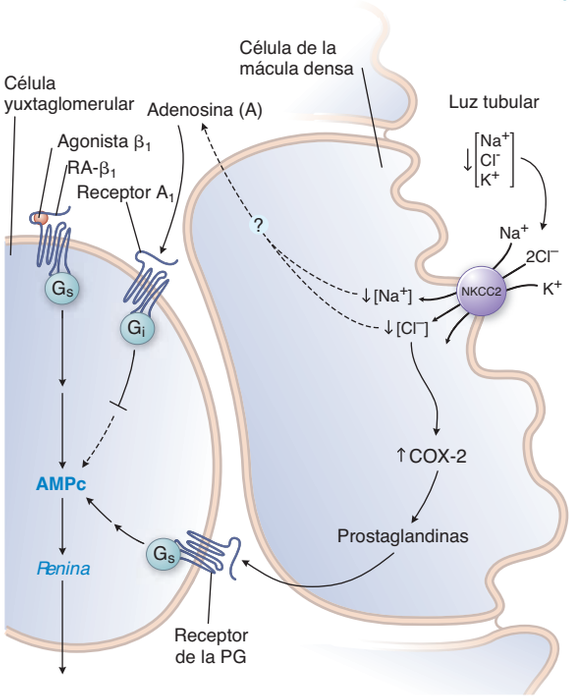


FIGURA 20-3. Modulación de la liberación de renina. La renina es liberada por las células yuxtaglomerulares en respuesta a diferentes estímulos que señalan la disminución de la volemia. En primer lugar, la disminución de la presión en la arteriola aferente *(no mostrado en la figura)* estimula una mayor liberación de renina, posiblemente como consecuencia de la liberación de prostaglandinas (PG). En segundo lugar, las células yuxtaglomerulares expresan receptores adrenérgicos β_1 (RA-β_1) acoplados a la G_s, que estimulan la adenilato ciclasa para incrementar el AMPc intracelular, que es un estímulo para la liberación de renina. En tercer lugar, las células que recubren los segmentos diluyentes de la nefrona modulan la liberación de renina según la magnitud del flujo de NaCl luminal. En caso de reducción del flujo de NaCl, una disminución de la entrada de Cl^- a través del cotransportador $Na^+/2Cl^-/K^+$ (NKCC2) en la membrana apical de las células de la mácula densa en el túbulo contorneado distal estimula la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que aumenta la producción de PG. Las PG se difunden hacia los receptores de PG de las células yuxtaglomerulares y los activan, estimulando la liberación de renina por el aumento de la producción de AMPc. Por el contrario, el aumento de la liberación de NaCl en la rama ascendente cortical tiene como resultado, a través de unos mecanismos que todavía se discuten, una mayor generación de adenosina en el intersticio yuxtaglomerular mesangial. La activación de los receptores de adenosina A_1 acoplados a la G_i de las células yuxtaglomerulares disminuye el AMPc intracelular, causando una reducción de la liberación de renina.

pero puede implicar la señalización por prostaglandinas y purinas autocrinas. En segundo lugar, la inervación simpática de las células yuxtaglomerulares potencia la liberación de renina a través de la señalización de receptores adrenérgicos β_1. En tercer lugar, un mecanismo de autorregulación conocido como **retroalimentación tubuloglomerular** detecta la salida de cloruro (y/o sodio) de la nefrona distal y modula la liberación de renina. La anatomía de la nefrona está organizada de tal manera que el extremo distal de la rama ascendente gruesa cortical de cada nefrona está unido al mesangio yuxtaglomerular de esa misma nefrona. Esta proximidad espacial permite una regulación integradora rápida del diámetro arteriolar aferente y una contractilidad de los capilares glomerulares y de las células mesangiales mediante la concentración de electrólitos de la nefrona distal y/o la carga de sal. Las células de la **mácula densa** de la rama ascendente cortical responden al aumento del aporte luminal de NaCl con el aumento de adenosina extracelular en el intersticio yuxtaglomerular y, por lo tanto, la activación de los receptores A_1 de las células mesangiales yuxtaglomerulares para disminuir la liberación de renina. Por el contrario, la reducción del aporte luminal de NaCl activa una cascada de señalización de la prostaglandina mesangial que termina en una mayor liberación de renina. Las células de la mácula densa detectan el aporte luminal de NaCl controlando tanto la concentración luminal de NaCl como el flujo luminal de líquido detectado por la fuerza de cizallamiento. La primera puede ser directamente percibida por los receptores en los monocilios sensoriales apicales de las células de la mácula densa; la segunda mediante la flexión directa de los monocilios. Es probable que los componentes moleculares de la membrana apical extraciliar también contribuyan a estos procesos de transducción de señales.

Tras su secreción, la renina actúa como una proteasa para escindir el **angiotensinógeno** circulante, una prohormona hepática de 14 aminoácidos, transformándolo en el decapéptido **angiotensina I (AT-I).** La AT-I se escinde luego originando el octapéptido activo **angiotensina II** (AT-II) mediante la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), una carboxipeptidasa situada en la superficie de las células endoteliales. Aunque la ECA se expresa principalmente en el endotelio vascular pulmonar y la circulación coronaria, su actividad regula la producción local de AT-II en todos los lechos vasculares. De hecho, un sistema renina-angiotensina «local», cuyo funcionamiento no se entiende aún por completo, se expresa también en la vasculatura, produciendo estas sustancias como factores autocrinos independientes de los riñones y del hígado. La ECA tiene una amplia especificidad de sustrato proteolítico que incluye la bradicinina y otras cininas, que son autacoides vasodilatadores liberados en respuesta a la inflamación. Por esta razón, la ECA es también conocida como **cininasa II** (también como peptildipeptidasa A). La actividad cininasa tiene consecuencias farmacológicas de gran importancia, como veremos a continuación.

La unión de la AT-II al **receptor AT-II de subtipo I** (el **receptor AT_1 acoplado a proteínas G, AT_1R**) produce como mínimo cuatro respuestas fisiológicas: *1)* la estimulación de la secreción de aldosterona por células de la zona glomerular de las glándulas suprarrenales, *2)* una mayor reabsorción de NaCl en el túbulo proximal y otros segmentos de la nefrona, *3)* la estimulación central de la sed y de la secreción de ADH y *4)* la vasoconstricción arteriolar. Las cuatro acciones aumentan el volumen intravascular y por lo tanto ayudan a mantener la presión de perfusión: la secreción de aldosterona incrementa la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal; la reabsorción de NaCl en el túbulo proximal aumenta la fracción de Na^+ filtrado que se reabsorbe; la estimulación de la sed aumenta el agua libre absorbida en la vasculatura, la secreción de ADH aumenta la absorción de agua libre en los conductos colectores, y la vasoconstricción arteriolar mantiene la presión arterial.

Las acciones de la AT-II se comprenden mejor en las células del músculo liso vascular, donde el AT_1R activa la fosfolipasa C, causando la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares y la activación de la proteína cinasa C. La inhibición del AT_1R puede disminuir la contractilidad de las células del músculo liso vascular y reducir así la resistencia vascular sistémica y la presión arterial (v. más adelante). Un segundo receptor AT-II acoplado a proteínas G, AT_2R, se expresa de manera más significativa en el tejido fetal que en el tejido adulto. El AT_2R parece tener un papel vasodilatador.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son hormonas liberadas por las aurículas, los ventrículos y el endotelio vascular en respuesta a una sobrecarga de volemia. Los péptidos natriuréticos más comunes son los tipos A, B y C. El péptido natriurético de tipo A **(ANP)** es liberado principalmente por las aurículas, mientras que el de tipo B (**BNP,** *B-type natriuretic peptide*) lo es por los ventrícu-

los. El de tipo C **(CNP)** es liberado por las células endoteliales vasculares. El péptido natriurético uroguanilina **(UGN)** lo liberan los enterocitos en respuesta a la ingesta alimenticia de sal.

Los péptidos natriuréticos vasculares son liberados en respuesta al aumento de la volemia intravascular, un efecto que podría ser señalizado por un mayor estiramiento de las células natriuréticas secretoras de péptidos. Los péptidos natriuréticos circulantes se unen a uno de los tres receptores, denominados **NPR-A, NPR-B** y **NPR-C.** Los dos primeros son proteínas transmembrana con dominios citoplásmicos de la **guanilato ciclasa** (v. cap. 1); la activación de estos receptores aumenta el GMPc intracelular. El NPR-C carece de un dominio intracelular de guanilato ciclasa y podría actuar como un receptor «señuelo» o «amortiguador» para reducir la cantidad de péptidos natriuréticos circulantes, disponibles para unirse a los dos receptores de señalización. Tanto el ANP como el BNP se unen con elevada afinidad al NPR-A, mientras que sólo el CNP se une al NPR-B. Los tres péptidos natriuréticos se unen al NPR-C (fig. 20-4 A). El UGN se une a y activa la guanilato ciclasa C transmembrana, tanto en las células del túbulo renal proximal como en los enterocitos, y se une a un receptor indefinido en el conducto colector renal.

Los péptidos natriuréticos afectan al sistema cardiovascular, los riñones y el SNC. La integración de señales derivadas de los péptidos natriuréticos sirve para disminuir la sobrecarga de volemia y sus consecuencias. El ANP relaja el músculo liso vascular mediante el aumento del GMPc intracelular, provocando la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina y la consiguiente vasodilatación (v. cap. 21). El ANP también aumenta la permeabilidad del endotelio capilar, efecto que reduce la presión sanguínea, favoreciendo la filtración de líquido desde el plasma hacia el intersticio (v. ecuación 20-1).

En el riñón, los péptidos natriuréticos potencian tanto el aumento del índice de filtración glomerular (IFG) como la natriuresis. El IFG aumenta debido a la constricción de la arteriola eferente y la dilatación de la arteriola aferente, provocando una mayor presión intraglomerular y por lo tanto una mayor filtración de plasma.

Los efectos natriuréticos sobre el riñón son el resultado del antagonismo de la acción de la ADH en los conductos colectores y el antagonismo de la reabsorción de Na^+ en múltiples segmentos de la nefrona.

Los efectos centrales de los péptidos natriuréticos son menos comprendidos, pero incluyen una menor percepción de la sed (y por lo tanto una disminución de la ingesta de líquidos), disminución de la liberación de vasopresina y disminución del tono simpático. Los mecanismos de señalización que intervienen en estas acciones son inciertos, pero podrían realizarse a través del CNP, ya que este péptido natriurético se expresa en estratos altos del cerebro.

Aunque muchos de los efectos de los péptidos natriuréticos aún no se comprenden por completo, estas hormonas parecen tener un papel importante en la regulación de la fisiopatología del exceso de volemia. Recientemente, gran parte del interés se ha centrado en la relación entre los péptidos natriuréticos y la insuficiencia cardíaca. La fisiología y la farmacología de los péptidos natriuréticos y de sus receptores siguen siendo, en la actualiad, objeto de estudio.

Vasopresina

La vasopresina **(hormona antidiurética, ADH)** es un nonapéptido hormonal secretado por la hipófisis posterior en respuesta a una mayor osmolaridad del plasma o a una hipovolemia grave. La ADH constriñe la vasculatura periférica y potencia la reabsorción de agua en el conducto colector renal. Sus acciones están

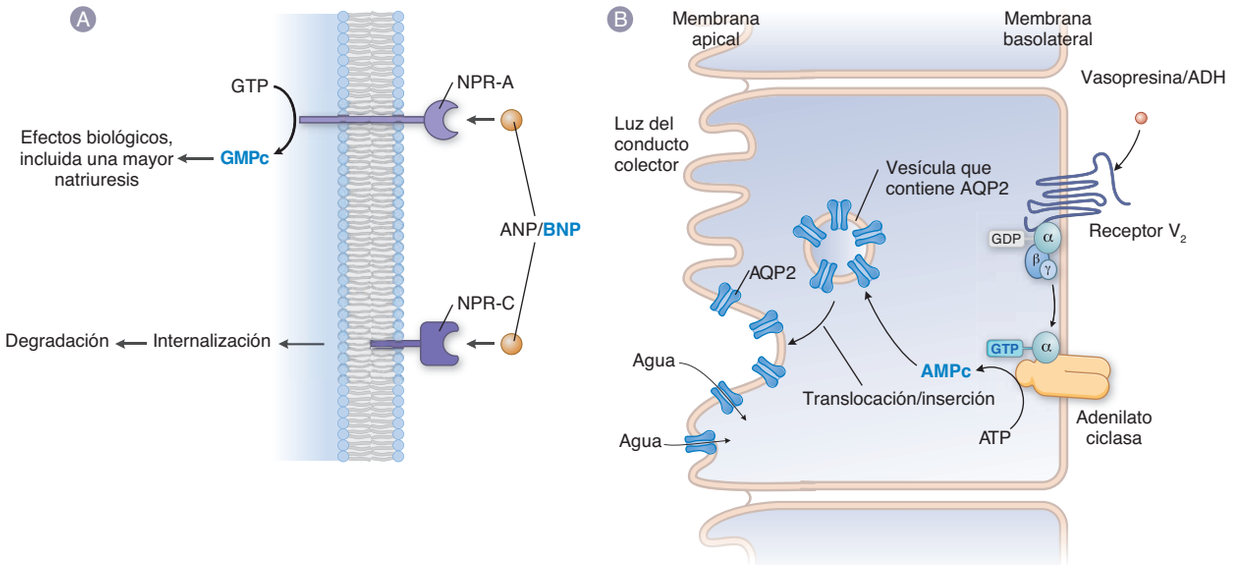


FIGURA 20-4. Vías de señalización de los péptidos natriuréticos y de la vasopresina. A) Los péptidos natriuréticos de tipo A y B (ANP y BNP) son hormonas secretadas en respuesta a la sobrecarga de volemia. Estos péptidos se unen al receptor del péptido natriurético A (NPR-A) y al receptor del péptido natriurético C (NPR-C). El NPR-A es un receptor transmembrana con actividad intrínseca guanilato ciclasa asociada a su dominio citoplásmico. El aumento del GMPc intracelular interviene en los efectos de los péptidos natriuréticos, incluido un aumento de la natriuresis. Se cree que el NPR-C es un «receptor señuelo», porque a la proteína le falta el dominio catalítico intracelular. La unión del péptido natriurético con el NPR-C podría tener como resultado la internalización del receptor y la degradación del receptor internalizado unido al péptido natriurético. El tercer péptido natriurético, el CNP, se expresa en las células endoteliales vasculares y se une al NPR-B *(no mostrado en la figura).* **B)** La vasopresina (hormona antidiurética, ADH) es secretada por el hipotálamo en respuesta al aumento de la osmolaridad y de la pérdida de volemia. La ADH interviene en la reabsorción de agua en el conducto colector renal, activando el receptor de vasopresina V_2 acoplado a la G_s. La activación de la G_s aumenta la actividad de la adenilato ciclasa y la cantidad de AMPc. El AMPc incrementa la reabsorción de agua en el conducto colector potenciando la translocación y la inserción de vesículas que contienen el canal de agua acuaporina 2 (AQP2) en la membrana apical del conducto colector. Un mayor número de AQP2 en la membrana apical tiene como resultado un aumento del flujo de agua a través del conducto colector y, por lo tanto, una mayor reabsorción de agua filtrada. La hidrólisis del AMPc por la fosfodiesterasa provoca la retirada de la AQP2 de la membrana luminal mediante la endocitosis de las vesículas que contienen AQP2 *(no mostrado en la figura).*

mediadas por dos receptores diferentes acoplados a proteínas G. El receptor V_1, presente en las células del músculo liso vascular, estimula la vasoconstricción a través de un mecanismo mediado por la G_q. El receptor V_2, expresado en las células principales del conducto colector, estimula la reabsorción de agua mediante un mecanismo mediado por la G_s (fig. 20-4 B). Esta señal de la G_s aumenta el AMPc citosólico, lo que conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA). La PKA fosforila el canal de agua acuaporina 2 (AQP2) y activa el transporte y la fusión de las vesículas que contienen AQP2 en la membrana apical de la célula principal. El incremento en la expresión de la AQP2 en la membrana apical produce una mayor reabsorción de agua. *La regulación de la reabsorción renal de agua en el conducto colector modula la osmolaridad de la orina y del plasma* y sirve como mecanismo de reserva para aumentar el volumen intravascular en situaciones de deshidratación grave.

Nervios simpáticos renales

Los nervios simpáticos renales inervan tanto las arteriolas aferentes como las eferentes. En respuesta a una disminución de la volemia, los nervios simpáticos renales reducen el IFG estimulando la constricción de la arteriola aferente en mayor grado que la arteriola eferente. La reducción del IFG como resultado de la constricción preferencial de la arteriola aferente en última instancia tiene como efecto la disminución de la natriuresis. Los nervios simpáticos renales también aumentan la producción de renina mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 en las células mesangiales yuxtaglomerulares, y aumentan la reabsorción de NaCl en los túbulos proximales. Puesto que los riñones trasplantados funcionan con normalidad y a estos riñones les falta el estímulo del nervio simpático, parece que la inervación renal no sea necesaria para una función renal clínicamente normal.

Control renal de la excreción de Na^+

En el transcurso de 24 h, los riñones filtran aproximadamente 180 l de líquido. Para aumentar o disminuir el volumen de líquido corporal, los riñones deben aumentar o disminuir la reabsorción renal de Na^+ del gran volumen diario de filtrado glomerular. Por esta razón, los mecanismos neurohormonales que controlan el volumen extracelular realizan acciones de gran importancia sobre el riñón. La comprensión del control renal de la excreción de Na^+ es vital para entender el papel del riñón en la regulación del volumen de líquido corporal.

El glomérulo renal produce un ultrafiltrado de plasma que fluye a través de y es procesado por la nefrona, la unidad funcional del riñón (fig. 20-5). La parte posglomerular de la nefrona es responsable de la reabsorción de solutos y agua procedentes del filtrado, así como de la excreción de productos metabólicos de desecho y xenobióticos, incluidos fármacos. Las células epiteliales tubulares renales de la nefrona posglomerular contienen una luz tubular larga, el «espacio urinario», que lleva a los uréteres, a la vejiga urinaria y a la uretra. El ultrafiltrado glomerular inicial contiene solutos de bajo peso molecular en concentraciones similares a las del plasma. A medida que el ultrafiltrado pasa a través de la nefrona, los transportadores y canales, específicos para cada sustrato, de la membrana luminal (apical) de las células epiteliales tubulares renales polarizadas alteran de forma secuencial las concentraciones de solutos del líquido tubular. La función de estos transportadores y canales está, a su vez, influida por los cambios en la concentración de solutos de las propias células, según la regulación realizada en parte por los canales y transportadores en el lado contraluminal (basolateral) de la células. La regulación sistémica de la volemia por el riñón se logra

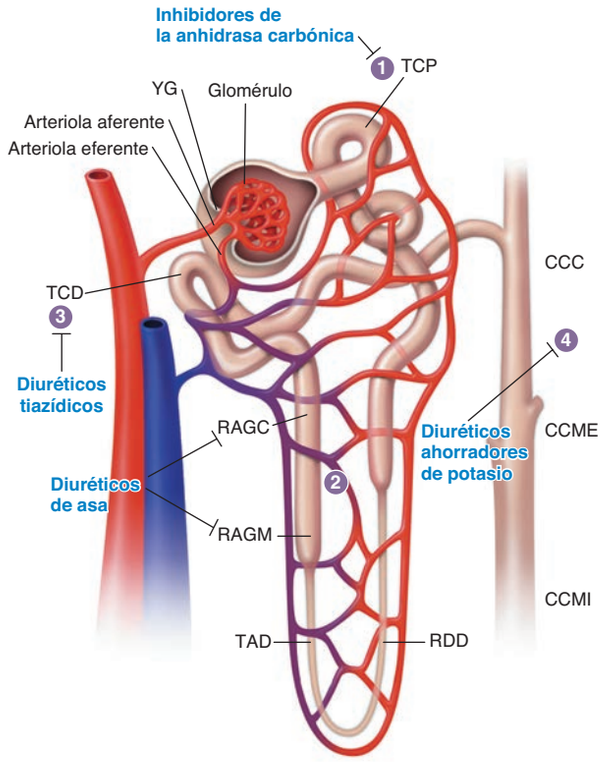


FIGURA 20-5. Anatomía de la nefrona y sitios de acción de los diuréticos. La filtración de líquido en la nefrona se inicia en el glomérulo, donde un ultrafiltrado del plasma entra en el espacio (urinario) del epitelio renal. Este ultrafiltrado fluye de forma secuencial a través de cuatro segmentos de la nefrona axialmente diferentes (1-4). Desde el glomérulo, el ultrafiltrado viaja al túbulo contorneado proximal (TCP) (1), luego al asa de Henle (2), que incluye la rama descendente delgada (RDD), el tramo ascendente delgado (TAD), la rama ascendente gruesa medular (RAGM) y la rama ascendente gruesa cortical (RAGC) de Henle. El túbulo contorneado distal (TCD) (3) incluye la mácula densa y el aparato yuxtaglomerular (YG). El conducto colector (4) está formado por el conducto colector cortical (CCC), el conducto colector medular externo (CCME) y el conducto colector medular interno (CCMI). Los agentes farmacológicos inhiben los transportadores de solutos específicos dentro de cada segmento de la nefrona. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica actúan principalmente en el TCP; los diuréticos de asa actúan en las RAGM y RAGC; las tiazidas inhiben el transporte de solutos en el TCD, y los diuréticos ahorradores de potasio inhiben la reabsorción de Na^+ en los conductos colectores.

mediante la reabsorción tubular de solutos a través de una acción integrada de los canales iónicos y transportadores de iones en la membrana apical y la basolateral de las células epiteliales tubulares y la consiguiente reabsorción de agua.

La parte de la nefrona situada más allá del glomérulo presenta una heterogeneidad notable a lo largo de su longitud. Cuatro segmentos de la nefrona son especialmente relevantes para la farmacología de la regulación del volumen de agua corporal (fig. 20-5). Éstos son el **túbulo proximal,** la **rama ascendente gruesa (RAG)** del asa de Henle, el **túbulo contorneado distal (TCD)** y el **conducto colector cortical (CCC).** En cada segmento tubular, un grupo complejo pero bien coordinado de transportadores de iones y canales específicos para cada segmento colabora en la reabsorción de NaCl desde la luz a través de la monocapa celular del epitelio tubular hacia el espacio intersticial. La reabsorción de NaCl es clave para la retención sistémica de agua. El transporte de solutos y agua a través de cada segmento requiere la coordinación de la función de transportadores en las membranas luminal y basolateral. Además, el transporte paracelular de

iones a través de las uniones estrechas entre las células requiere una comunicación regulada entre las células adyacentes del epitelio tubular. La integración de las vías transcelulares y paracelulares del transporte transepitelial requiere la integración de las señales transmitidas por los sensores de las concentraciones de iones extracelulares e intracelulares y los del volumen intracelular, extracelular local y sistémico. La alteración del transporte de iones causada por fármacos en cualquier segmento de la nefrona puede inducir la regulación compensatoria localmente y en segmentos más distales de la nefrona.

Túbulo proximal

El túbulo proximal es el primer sitio de reabsorción en la nefrona. Es responsable de aproximadamente dos tercios de la reabsorción de sodio, un 85-90 % de la reabsorción de bicarbonato y cerca de un 60 % de la reabsorción de cloruro (fig. 20-6). Los simportadores específicos acoplados al sodio de la membrana apical del túbulo proximal impulsan la reabsorción renal de toda la glucosa, los aminoácidos, el fosfato y el sulfato desde el filtrado glomerular. El túbulo proximal también interviene en la secreción y reabsorción de los ácidos y bases orgánicos débiles, acoplados a los procesos de simporte o antiporte de sodio o de protones, o a los mecanismos de intercambio aniónico. Entre estos ácidos y bases débiles están muchos de los fármacos utilizados para regular la volemia (v. más adelante).

La reabsorción de bicarbonato requiere la acción coordinada de los transportadores apicales y basolaterales de iones, junto con actividades enzimáticas apicales e intracelulares (fig. 20-6).

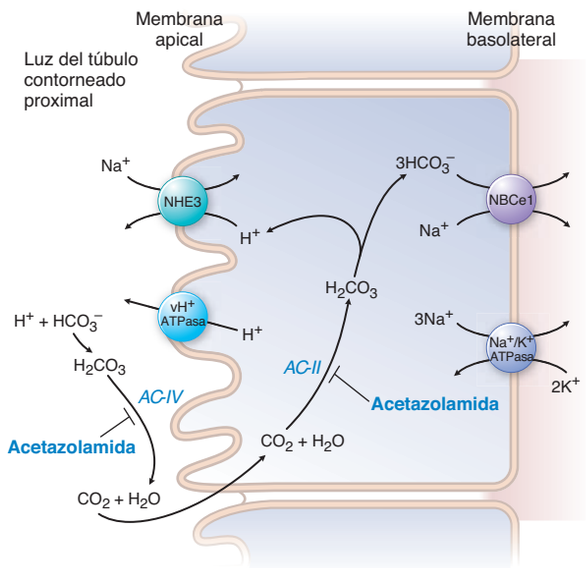


FIGURA 20-6. Célula del túbulo contorneado proximal. Un porcentaje significativo del Na^+ del túbulo contorneado proximal es reabsorbido a través del antiportador Na^+/H^+ NHE3. La acción de este antiportador, junto con la de una ATPasa (vH^+-ATPasa) vacuolar de la membrana apical, producen una expulsión importante de H^+ en el espacio urinario del túbulo contorneado proximal. La expulsión de H^+ está acoplada a la reabsorción de HCO_3^- por la acción de una anhidrasa carbónica IV (AC-IV) de la membrana apical, que cataliza la escisión del HCO_3^- en OH^- y CO_2. El OH^- se combina con el H^+ para formar agua, mientras que el CO_2 se difunde en el citoplasma de la célula epitelial. La enzima citoplásmica anhidrasa carbónica II (AC-II) cataliza la formación de HCO_3^- a partir de CO_2 y OH^-; el HCO_3^- se transporta posteriormente hacia el intersticio junto con el Na^+. El resultado neto de este proceso es la reabsorción de HCO_3^- y Na^+ por el cotransportador basolateral NBCe1. La acetazolamida inhibe ambas isoformas de la anhidrasa carbónica; la disminución de la actividad de la anhidrasa carbónica produce la disminución de la absorción de Na^+ y de HCO_3^-.

En la superficie luminal del túbulo proximal, el bicarbonato filtrado se encuentra con la secreción de protones activos a través de las microvellosidades del borde en cepillo del túbulo proximal. Dos tercios de la salida de protones se hace a cambio de la entrada de Na^+, en gran parte a través del **intercambiador Na^+/H^+ NHE3.** El tercio restante está mediado por la **H^+-ATPasa vacuolar (vH^+ ATPasa).**

La permeabilidad de la membrana luminal de la célula tubular proximal para el HCO_3^- es baja. Sin embargo, la lámina externa de la membrana luminal alberga la exoenzima **anhidrasa carbónica IV (AC-IV)** acoplada a glucosilfosfatidilinositol.

La AC-IV convierte el HCO_3^- luminal en CO_2 y OH^-. El OH^- es rápidamente hidratado para formar agua mediante la abundancia de protones locales y el CO_2 se difunde libremente en el citoplasma de la célula epitelial del túbulo proximal. El CO_2 intracelular es rápidamente rehidratado hasta HCO_3^- por la **anhidrasa carbónica II (AC-II)** citoplásmica; esta reacción consume el OH^- intracelular acumulado como resultado de las actividades de expulsión de H^+ del NHE3 apical y de la vH^+ ATPasa. El HCO_3^- producido por la reacción de la AC-II es posteriormente cotransportado junto con el Na^+ a través de la membrana basolateral de la célula epitelial, lo que justifica la reabsorción neta de sodio y bicarbonato. El cotransportador **NBCe1** de Na^+/HCO_3^- interviene en la expulsión basolateral electrógena de tres iones de HCO_3^- con cada ion de Na^+ cotransportado. Los canales basolaterales de K^+ mantienen un potencial de membrana interior negativo para mejorar la fuerza motriz del flujo neto de dos cargas negativas por ciclo de transporte con NBCe1. Nuevas evidencias también sugieren la presencia de varios tipos de anhidrasas ectocarbónicas transmembrana en la membrana basolateral que ayudan a disipar la acumulación local de bicarbonato en el pequeño espacio intersticial situado entre las células epiteliales y los capilares peritubulares.

La absorción de solutos en el túbulo proximal es isosmótica—el agua acompaña a los iones reabsorbidos para mantener el equilibrio osmótico. En el pasado, se suponía que el flujo de agua era en gran medida paracelular. Sin embargo, los datos obtenidos de ratones modificados genéticamente para que carezcan de los canales de agua **acuaporina** 1 (AQP1) (y de los raros casos de personas que carecen de AQP1) demuestran que la mayoría de la reabsorción de agua a través del túbulo proximal —y, más allá, a través de la rama descendente de Henle— es transcelular. Las acuaporinas son fundamentales para la permeabilidad transepitelial del agua en todos los segmentos de la nefrona permeables al agua. Por lo tanto, la transición de la rama descendente de Henle permeable al agua a la rama descendente de Henle impermeable al agua se corresponde con la disminución progresiva de la expresión de AQP1.

Rama ascendente gruesa del asa de Henle

El líquido tubular que sale de la RAG es hipertónico y tiene una elevada concentración de NaCl. Los tres segmentos de la nefrona en los cuales este líquido fluye, la RAG, el TCD y el túbulo o segmento colector, constituyen «el segmento diluyente». La membrana apical de la rama ascendente de Henle está desprovista de acuaporinas, como la membrana apical del resto del segmento diluyente; por lo tanto, estos segmentos de la nefrona reabsorben NaCl y urea sin el agua acompañante (fig. 20-7), diluyendo así los solutos del líquido tubular. La reabsorción de NaCl y urea a través de la RAG proporciona el soluto intersticial que genera y mantiene el gradiente osmótico corticomedular del riñón, permitiendo el funcionamiento del «multiplicador en contracorriente» que puede concentrar la orina de los humanos a 1 200 mosm y la de los roedores del desierto a 4 000 mosm.

La RAG reabsorbe entre el 25 % y el 35 % de la carga de Na^+ filtrado mediante el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la mem-

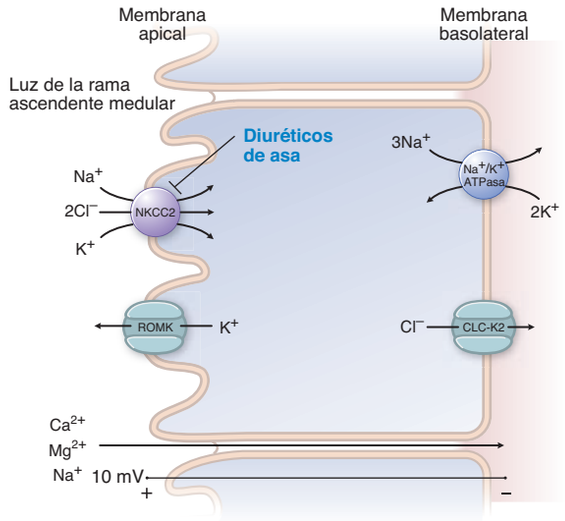


FIGURA 20-7. Célula de la rama ascendente medular. La rama ascendente medular del asa de Henle absorbe Na^+ a través de un transportador de Na^+/K^+/$2Cl^-$ (NKCC2) de la membrana apical. La Na^+/K^+-ATPasa bombea sodio desde el citoplasma hacia el intersticio y un canal basolateral de Cl^- (CLC-K2) transporta Cl^- hacia el intersticio. El K^+ es principalmente reciclado en el espacio urinario a través de un canal luminal de K^+ (ROMK). Las actividades combinadas del ROMK apical y del CLC-K2 basolateral tienen como resultado una diferencia de potencial transepitelial positivo luminal (~10 mV) que impulsa la absorción paracelular de los cationes, incluidos Ca^{2+} y Mg^{2+}. Los diuréticos de asa inhiben el NKCC2, produciendo un aumento significativo de la excreción renal de sodio. El desajuste del potencial transepitelial positivo de los diuréticos de asa también aumenta la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+}.

brana luminal, el **NKCC2.** El Cl^- importado por el NKCC2 sale del lado basolateral de la célula a través de los canales de cloruro **CLC-K2.** El Na^+ importado desde el lumen a través del NKCC2 abandona el lado basolateral de la célula mediante la Na^+/K^+-ATPasa. Puesto que el Cl^- lleva una carga negativa, la salida de Cl^- no acompañado a través del CLC-K2 basolateral despolariza la célula. La estequiometría de la Na^+/K^+-ATPasa, $3Na^+$ hacia el exterior por cada $2K^+$ hacia el interior, contrarresta en parte esta despolarización; la repolarización adicional de la célula se lleva a cabo por el canal apical de K^+ **ROMK,** que recicla de nuevo hacia el lumen el K^+ importado en la célula mediante el NKCC2.

El funcionamiento coordinado de estos transportadores y canales apicales y basolaterales genera un potencial eléctrico positivo luminal a ambos lados de la RAG. Esta diferencia de potencial transepitelial impulsa la reabsorción paracelular de Na^+ adicional desde el lumen hacia el intersticio. El componente paracelular de reabsorción de Na^+, aproximadamente el 50 % del Na^+ reabsorbido por la RAG, reduce de forma efectiva en un 50 % el coste energético de las células epiteliales de la RAG (medido como consumo de ATP), ya que el transporte de Na^+/K^+ consume la mayor parte del ATP en la célula de la RAG. Incluso con la energía conservada por la vía de absorción del Na^+ paracelular, la RAG, funcionando en su máxima capacidad, puede consumir hasta un 25 % de la producción total de ATP del organismo, o unos 65 moles por día en reposo. El potencial transepitelial positivo luminal de la RAG también impulsa la reabsorción paracelular de los iones de calcio y magnesio luminales a través de los canales selectivos de cationes, llamados paracelinas o claudinas, que se encuentran entre los componentes de las uniones estrechas entre las membranas apicales de las células epiteliales adyacentes de la RAG.

Túbulo contorneado distal

Esta continuación del segmento diluyente reabsorbe de forma activa entre el 2 % y el 10 % de la carga filtrada de NaCl, sin dejar de ser impermeable al agua luminal (fig. 20-8). El Na^+ luminal entra en las células epiteliales del TCD a través del cotransportador electroneutro **CNC** de Na^+-Cl^- independiente de K^+. La salida basolateral de Na^+ está mediada por la Na^+/K^+-ATPasa, mientras que el Cl^- importado sale por las vías basolaterales de aniones que incluyen tanto canales electrógenos de Cl^- como (al menos en ratones) cotransporte electroneutro de K^+-Cl^-.

El TCD también interviene en la reabsorción transepitelial de los iones de calcio y magnesio luminales a través de los canales regulados de calcio TRPV5 y de los canales de magnesio TRPM6, específicos de iones, de la membrana apical. El calcio reabsorbido atraviesa la membrana celular basolateral del TCD mediante intercambiadores específicos de Na^+/Ca^{2+} NCX y de las Ca^{2+}-ATPasas. La(s) vía(s) basolateral(es) de salida de magnesio permanece(n) indefinida(s), pero la reciente clonación molecular de varios transportadores de Mg^{2+} sugiere que estas vías pronto serán identificadas.

Conducto colector

Esta porción terminal de la nefrona se divide en los segmentos **cortical, medular externo** y **medular interno** del conducto colector (fig. 20-9). Los segmentos cortical y medular externo constan de dos tipos de células, las **células principales** y las **intercaladas.** Las células principales reabsorben entre el 1 % y el 5 % de la carga de sodio filtrado, dependiendo de la concentración de aldosterona en plasma (la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la retención de agua, v. más adelante). El Na^+ luminal entra en las células principales del CCC a través de los canales de sodio epiteliales heterotriméricos, los **ENaC,** en la

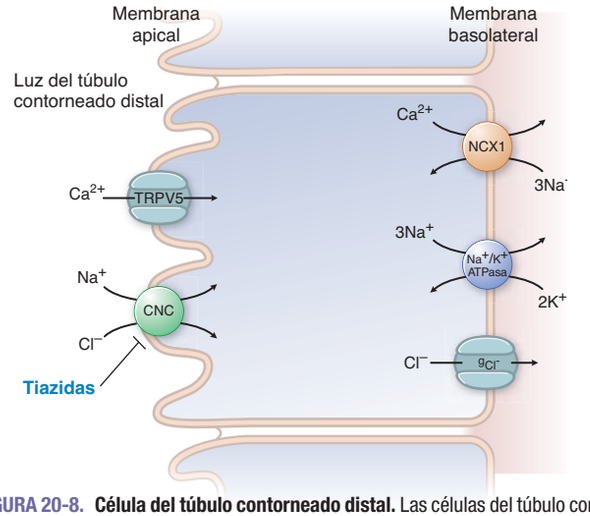


FIGURA 20-8. Célula del túbulo contorneado distal. Las células del túbulo contorneado distal absorben el Na^+ mediante un cotransportador de NaCl (CNC) de la membrana apical. Posteriormente, el Na^+ es transportado a través de la membrana basolateral hacia el intersticio a través de la Na^+/K^+-ATPasa y el Cl^- desde el citosol hacia el intersticio a través de los canales de cloro (g_{Cl^-}) y tal vez por los cotransportadores de K^+-Cl^- *(no mostrado en la figura).* Las células epiteliales renales del túbulo contorneado distal también absorben Ca^{2+} a través de los canales de calcio de la membrana apical (TRPV5) y el Ca^{2+} es transportado a través de la membrana basolateral hacia el intersticio por el intercambiador NCX1 de Na^+/Ca^{2+} y por la Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática *(no mostrado).* Las tiazidas inhiben el CNC, provocando una mayor excreción de Na^+. Las tiazidas también aumentan la absorción de Ca^{2+} de las células epiteliales mediante un mecanismo desconocido *(no mostrado).*

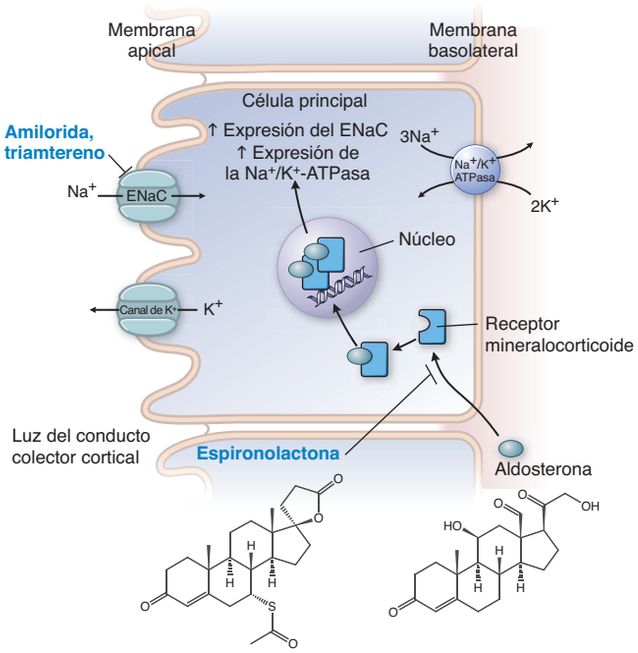


FIGURA 20-9. Célula principal del conducto colector cortical. Las células principales del conducto colector cortical absorben el Na^+ a través de un canal de sodio de la membrana apical (ENaC, el canal de sodio epitelial). El Na^+ citoplásmico es transportado posteriormente de un lado a otro de la membrana basolateral a través de la Na^+/K^+-ATPasa. Además, las células del conducto colector expresan los canales de potasio de la membrana apical, permitiendo al K^+ que salga al espacio urinario. La expresión del ENaC y su localización en la superficie apical están moduladas por la aldosterona. Ésta se une al receptor mineralocorticoide, que posteriormente aumenta la transcripción del gen que codifica el ENaC, así como de los genes que codifican las proteínas implicadas en la reabsorción de Na^+ (p. ej., la Na^+/K^+-ATPasa). La célula principal del conducto colector es el sitio de acción de los dos tipos de diuréticos ahorradores de potasio. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide, como la espironolactona, inhiben competitivamente la interacción de la aldosterona con el receptor mineralocorticoide, y por lo tanto disminuyen la expresión del ENaC. Los inhibidores directos del ENaC, como la amilorida y el triamtereno, inhiben el flujo de entrada de Na^+ a través de los canales de sodio en la membrana plasmática apical.

membrana apical. El Na^+ intracelular sale por el lado basolateral de la célula a través de la Na^+/K^+-ATPasa. Las células principales también secretan K^+ en la luz para mantener un control estricto del $[K^+]$ plasmático, así como para reducir al mínimo la diferencia de potencial transepitelial causada por la reabsorción de Na^+. Además, las células principales corticales y medulares externas, así como las células del conducto colector medular interno, expresan canales de agua que responden a la vasopresina (ADH). La ADH activa la reabsorción de agua estimulando un receptor V_2 acoplado a proteínas G_s en la membrana basolateral; a su vez, la señalización de la proteína G_s potencia la inserción reversible en la membrana apical de las vesículas intracelulares que contienen canales de agua (v. fig. 20-4 B) con AQP2.

Al menos dos subtipos de células intercaladas (CI) contribuyen al equilibrio sistémico acidobásico mediante la expresión polarizada, específica según el tipo de células, de la H^+-ATPasa vacuolar. Las CI de tipo A secretan protones mediante la H^+-ATPasa apical y reabsorben el bicarbonato a través del intercambiador basolateral de Cl^-/HCO_3^- (también conocido como « AE1 renal»). Las CI de tipo B secretan HCO_3^- a través del intercambiador apical de Cl^-/HCO_3^- pendrina y reabsorben protones a través de la H^+-ATPasa basolateral. Es probable también que la pendrina intervenga en la reabsorción de Cl^- a través de un tercer tipo de CI, las CI de tipo «no A, no B». Además, las células intercaladas intervienen en la absorción de K^+ mediante las H^+/K^+-ATPasas electroneutras luminales, la secreción de K^+ sensible al flujo a través de canales maxi-K^+ activados por Ca^{2+} y la secreción de NH_4^+ por proteínas relacionadas con los antígenos eritroides Rhesus (Rh).

FISIOPATOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DEL EDEMA

El edema se define como *la acumulación de líquido en el espacio intersticial*. Puede ser exudativo (con un alto contenido de proteínas) o trasudativo (con un bajo contenido de proteínas, básicamente un ultrafiltrado de plasma). El edema exudativo se produce como parte de la respuesta inflamatoria aguda (v. cap. 41). El tipo de edema considerado aquí es el **edema trasudativo,** que puede ser consecuencia de la retención patológica renal de Na^+.

En condiciones fisiológicas, cualquier aumento de filtración de líquidos a través de la membrana capilar es rápidamente contrarrestado por mecanismos homeostáticos. Este regreso a un punto de ajuste fisiológico está mediado por tres factores: las fuerzas osmóticas, el drenaje linfático y la modulación de la volemia a largo plazo por parte de sensores fisiológicos y señales. Las fuerzas osmóticas desempeñan un papel directo en los desplazamientos de líquido entre compartimentos. Por ejemplo, un aumento del desplazamiento de líquido hacia el espacio intersticial se traducirá en una mayor presión hidrostática intersticial y una mayor presión oncótica del plasma. Ambas variables favorecen el desplazamiento del líquido de vuelta hacia el espacio intravascular (v. fig. 20-1). El sistema linfático también puede aumentar drásticamente el regreso del líquido filtrado, disminuyendo así la cantidad de líquido filtrado que queda en el espacio intersticial. Durante un período de días o semanas, los sensores de la volemia y las señales responden a los cambios en la volemia alterando la magnitud de la natriuresis o la reabsorción de sodio necesaria para mantener una volemia constante. Estos sistemas combinados vigilan atentamente y regulan la volemia. Por lo tanto, *la fisiopatología de la formación del edema trasudativo requiere casi siempre un elemento de retención patológica renal de* Na^+.

Las tres situaciones clínicas más comunes que tienen como resultado la formación del edema son la insuficiencia cardíaca, la cirrosis y el síndrome nefrótico. Todas estas enfermedades manifiestan una reabsorción alterada de Na^+ causada por alteraciones patológicas en la regulación de la volemia. La comprensión de la fisiopatología de la formación de edema en estas enfermedades proporciona un razonamiento para el uso terapéutico de los agentes natriuréticos.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca se define por la incapacidad del corazón para perfundir los tejidos y órganos de forma adecuada. Un gasto cardíaco insuficiente y la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a través del lecho vascular arterial tienen como efecto la congestión de los vasos «de capacitancia» venosa. El consiguiente aumento de la presión hidrostática capilar favorece la trasudación de líquido hacia los espacios intersticiales tisulares. La insuficiencia cardíaca derecha produce inicialmente un edema periférico, mientras que la izquierda puede producir primero un edema pulmonar. En el caso introductorio, la función cardíaca comprometida del señor R. causó una congestión venosa pulmonar y un edema periférico; la congestión pulmonar fue responsable de su sensación de disnea. La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se detalla en el capítulo 25; la presente discusión se limita a la fisiopatología de la formación del edema.

La causa fundamental de la retención de Na^+ en la insuficiencia cardíaca es *la depleción percibida de la volemia* (fig. 20-10). Un flujo sanguíneo arterial inadecuado es percibido por los receptores de volemia de alta presión, incluido el aparato yuxtaglomerular, como una disminución del volumen intravascular. Por consiguiente, el riñón aumenta la producción de renina, originando una mayor producción de angiotensina II (AT-II), y estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Tanto la AT-II como la aldosterona aumentan la absorción renal de Na^+. Otros mediadores importantes de una mayor reabsorción renal de Na^+ podrían incluir la inervación simpática renal y los autacoides, como la endotelina y las prostaglandinas; estas vías actúan para mantener la presión de perfusión renal y la fracción de filtración glomerular en presencia de la depleción percibida de la volemia.

En condiciones fisiológicas, los sistemas de baja presión, como las respuestas neuronales y los péptidos natriuréticos, sienten el aumento de la presión resultante de la congestión venosa y, por tanto, potencian la natriuresis. Esta respuesta limita el grado de reabsorción renal de Na^+ y previene la expansión patológica del volumen de líquido extracelular. Sin embargo, tanto las vías de señalización neurales como las de los péptidos natriuréticos están alteradas en la insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca activa respuestas simpáticas excesivas, en parte para aumentar el inotropismo ventricular a través de la acción de la noradrenalina, incrementando así la fracción de eyección y manteniendo el gasto cardíaco. El péptido natriurético plasmático es significativamente mayor en la insuficiencia cardíaca, pero la coexistencia de la resistencia de los órganos diana puede atenuar la respuesta natriurética a una mayor concentración de la hormona circulante.

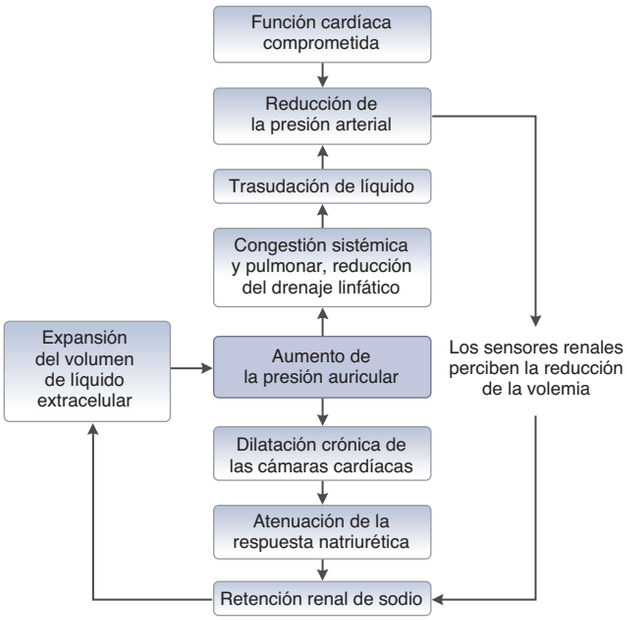


FIGURA 20-10. Mecanismos de retención de Na^+ en la insuficiencia cardíaca. En la insuficiencia cardíaca, la función cardíaca comprometida da lugar a una disminución de la presión arterial y a una posterior activación de los sensores renales de la volemia. Estos sensores activan la retención renal de sodio para expandir el volumen extracelular y corregir así la disminución de la presión sanguínea arterial. La expansión del volumen extracelular aumenta la presión cardíaca auricular. En la insuficiencia cardíaca, el aumento de la presión auricular produce una elevación de la presión hidrostática en los circuitos pulmonares y sistémicos, lo que conduce a la trasudación de líquido y a edema. Además, los indicios sugieren que la dilatación crónica de las cámaras cardíacas produce una resistencia local a la estimulación por los péptidos natriuréticos; en ausencia de una respuesta natriurética adecuada, el riñón sigue reabsorbiendo Na^+ a pesar del aumento del volumen extracelular.

Para los diuréticos y los inhibidores de la ECA (IECA) se ha encontrado una aplicación de gran importancia en la interrupción de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Como veremos más adelante, los diuréticos disminuyen la reabsorción renal de Na^+ y de esta forma reducen la expansión del volumen extracelular que favorece la formación de edema. Como se ha demostrado en el caso introductorio, los diuréticos pueden ser utilizados en un contexto agudo para reducir el edema pulmonar. A largo plazo, la disminución de la retención de Na^+ también afecta a la poscarga por la reducción de la volemia, que puede reducir la presión sistólica ventricular y la presión arterial sistémica. Los IECA pueden interrumpir las vías de señalización paracrina patológica que de lo contrario producirían un deterioro del tejido cardíaco y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (v. más adelante).

Cirrosis

La **cirrosis** se produce por fibrosis parenquimatosa hepática, que resulta de una inflamación crónica o una agresión hepatotóxica. Los cambios fibróticos alteran la hemodinámica hepática al obstruir el flujo venoso de salida del hígado y aumentar la presión hidrostática en la vena porta. La obstrucción del flujo produce un cortocircuito portosistémico de la sangre más allá del hígado hacia la circulación sistémica. Las lesiones hepatocelulares alteran las funciones sintéticas y metabólicas del hígado, dando lugar a una disminución de la producción de albúmina y de otros contribuyentes macromoleculares importantes para la presión oncótica plasmática. La disfunción hepática reduce la biosíntesis y la secreción de hormonas peptídicas, proteínas séricas fijadoras de hormonas y factores de coagulación (aumentando así los hematomas y el sangrado).

El mecanismo de retención renal de Na^+ en la cirrosis sigue siendo controvertido, tal como se refleja en dos modelos propuestos (fig. 20-11). El **modelo de infrallenado** (fig. 20-11 A) sugiere que la obstrucción del flujo venoso hepático de salida provoca un aumento de la presión hidrostática intrahepática. Este aumento de la presión hidrostática produce trasudación de líquido a través de los sinusoides hepáticos, aumentando el flujo linfático a través del conducto torácico. En condiciones fisiológicas, el sistema linfático es capaz de aumentar su flujo de forma espectacular y, de esta forma, limitar el grado de acumulación de líquido intersticial. Sin embargo, en la cirrosis, el flujo linfático puede exceder los 20 l diarios, saturando la capacidad del sistema linfático para devolver el trasudado a la circulación sistémica y dando lugar a la formación de **ascitis** (acumulación de líquido seroso en la cavidad abdominal). La formación de ascitis disminuye la volemia, ya que el líquido pasa del plasma a la cavidad abdominal. Esta disminución de la volemia da lugar a una reducción del gasto cardíaco, con la posterior activación de los barorreceptores que aumentan la retención de Na^+ renal. Así, el modelo de infrallenado es conceptualmente similar al mecanismo de formación de edema en la insuficiencia cardíaca, en la que el riñón inicia la reabsorción de Na^+ como respuesta a una reducción *percibida* de la volemia.

El **modelo de sobrellenado** postula que la formación de ascitis implica un elemento de retención renal *primaria* de Na^+ (fig. 20-11 B). En este modelo, la obstrucción postsinusoidal activa el **reflejo hepatorrenal,** una respuesta autónoma que no se ha caracterizado por completo y que aumenta la retención renal de Na^+. Esta retención patológica de Na^+ da lugar a la expansión de la volemia, al aumento de la presión hidrostática portal y a la formación de ascitis. Aunque no se entiende totalmente,

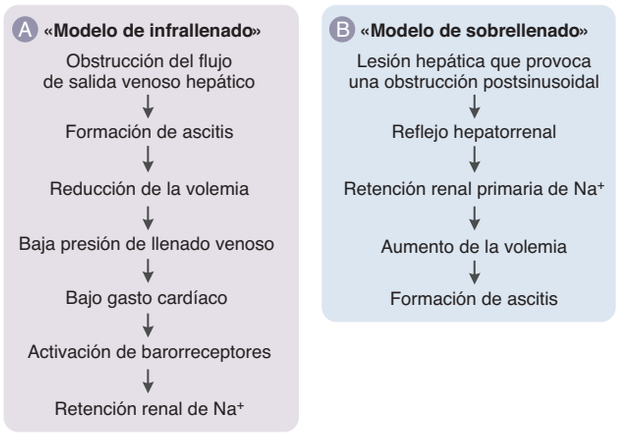


FIGURA 20-11. Mecanismos propuestos de retención de Na^+ en la cirrosis. La obstrucción postsinusoidal en la cirrosis se asocia a la retención renal de Na^+, así como a la acumulación de líquido ascítico. Se han propuesto dos modelos para explicar los mecanismos de estos efectos. **A)** La obstrucción del flujo venoso hepático produce un aumento de la presión hidrostática, lo que inicia la formación de ascitis. La acumulación de líquido ascítico reduce la volemia, dando lugar a una presión baja de llenado venoso, disminución del gasto cardíaco y posterior activación de los barorreceptores arteriales que inician la retención renal de Na^+. **B)** La obstrucción postsinusoidal activa el reflejo hepatorrenal (una respuesta autónoma que implica al hígado y al riñón), que inicia la reabsorción renal de Na^+ mediante un mecanismo no completamente entendido. La retención renal de Na^+ causa una expansión de la volemia, un aumento de la presión hidrostática en el circuito portal y la formación de ascitis.

este mecanismo es coherente con una serie de sistemas de modelos experimentales que demuestran que la retención renal de Na^+ en la cirrosis tiene lugar antes de que se desarrolle la ascitis.

La formación de ascitis podría incluir elementos de los modelos de infrallenado y sobrellenado. Ambos modelos comienzan con la observación de que la cirrosis provoca una obstrucción significativa del flujo hepático, y ambos deben considerar una hemodinámica portal comprometida, una disminución de las funciones sintéticas y secretoras hepáticas que da lugar a una reducción de la presión oncótica plasmática e interacciones neurales u hormonales entre el hígado y el riñón que no están bien caracterizadas. La elucidación del mecanismo de reflejo hepatorrenal podría conducir, en el futuro, a intervenciones farmacológicas más efectivas para gestionar el desarrollo de ascitis en la cirrosis.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria masiva (>3,5 g/día), edema, hipoalbuminemia y, con frecuencia, hipercolesterolemia. La principal causa del síndrome nefrótico es la *disfunción glomerular,* que puede deberse a una enfermedad por inmunocomplejos, diabetes, lupus, amiloidosis u otras enfermedades que afectan a la función glomerular.

Una explicación clásica de la formación de edema en el síndrome nefrótico sigue la secuencia que presentamos a continuación. En primer lugar, la proteinuria masiva produce una disminución de la presión oncótica plasmática, reduciendo las fuerzas que favorecen la retención de líquido en los capilares y dando lugar a la trasudación de líquido al intersticio. El aumento en la trasudación neta de líquido disminuye la volemia, activando los sensores de volemia para aumentar la retención renal de Na^+. La expansión resultante de volumen de líquido, en ausencia de una síntesis de albúmina compensatoria adecuada, mantiene una baja presión oncótica plasmática y la formación continuada de edema. En este enfoque, la retención renal de Na^+ es de menor importancia que la disminución de la perfusión renal arterial. Sin embargo, el edema del síndrome nefrótico podría deberse también a los cambios intrínsecos en la permeabilidad de la unión intercelular de los capilares y/o a la retención primaria renal de Na^+. La postulada retención primaria de Na^+ del síndrome nefrótico podría estar localizada en la nefrona distal, como resultado de la resistencia a los péptidos natriuréticos, de un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático o de un aumento de la activación de los ENaC por las proteasas luminales.

Aunque el tratamiento del síndrome nefrótico puede incluir diuréticos para contrarrestar la retención renal de Na^+, la corrección del edema suele requerir la corrección de la alteración glomerular subyacente, para conseguir finalmente la disminución de la proteinuria y la corrección del edema. Los glucocorticoides e inmunosupresores que se utilizan para tratar algunas formas del síndrome nefrótico pueden provocar ellos mismos una mayor retención de Na^+. Los diuréticos se utilizan a corto plazo para minimizar la formación de edema.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Los moduladores farmacológicos del volumen de líquido extracelular pueden dividirse en agentes que modifican los reguladores neurohormonales de la volemia y agentes que actúan directamente sobre los segmentos de la nefrona para alterar el control renal de Na^+. En la primera categoría se incluyen agentes que interrumpen el eje renina-angiotensina, alteran la concentración circulante de péptidos natriuréticos o interrumpen la señalización de la ADH. La segunda categoría incluye las distintas clases de diuréticos, que actúan directamente sobre el transporte renal de iones o sobre la expresión o función de canales para aumentar la excreción renal de Na^+. Los reguladores del control neurohormonal de la volemia también podrían actuar directamente sobre la reabsorción de Na^+ a través de mecanismos menos conocidos que los de los diuréticos.

Fármacos que modifican los reguladores de la volemia

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

Hay cuatro estrategias farmacológicas clínicamente disponibles para interrumpir el SRAA. En primer lugar, la inhibición de la actividad enzimática de la renina evita que se genere AT-I. En segundo lugar, los IECA interrumpen la conversión de AT-I en AT-II. En tercer lugar, los antagonistas del receptor de angiotensina son antagonistas competitivos del receptor AT_1 y, así, inhiben los efectos de la AT-II sobre los órganos diana. En cuarto lugar, los antagonistas del receptor mineralocorticoide bloquean la acción de la aldosterona en el tubo colector de la nefrona. Las tres primeras clases de agentes se abordan aquí; los antagonistas de la acción de la aldosterona se consideran diuréticos y se tratan más adelante (v. «Diuréticos ahorradores de potasio»).

Inhibidores de la renina

El **aliskireno** es el primer inhibidor autorizado de la actividad enzimática de la renina. Al bloquear la actividad de la renina, el aliskireno evita la conversión del angiotensiógeno en AT-I. El aliskireno es un antihipertensor eficaz y puede utilizarse en pacientes hipertensos con insuficiencia renal. También puede ser útil para enlentecer la evolución de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica (fig. 20-12).

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

La interrupción farmacológica del eje renina-angiotensina se consigue mayoritariamente mediante la inhibición de la ECA. Debido

a que la AT-II es el principal mediador de la actividad del SRAA, la disminución de la conversión de AT-I en AT-II inhibe la vasoconstricción arteriolar, disminuye la síntesis de aldosterona, inhibe la reabsorción de NaCl del túbulo proximal renal y disminuye la liberación de ADH. Todas estas acciones se traducen en la disminución de la presión arterial y un aumento de la natriuresis. Además, debido a que la ECA transforma proteolíticamente la bradicinina (entre otros sustratos), los IECA también aumentan las concentraciones de bradicinina y otras cininas. La bradicinina produce relajación del músculo liso vascular al unirse a sus receptores en la superficie de las células endoteliales, dando lugar a la movilización del Ca^{2+} intracelular, la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y el aumento de la producción de óxido nítrico (v. cap. 21). Así, los IECA reducen la presión arterial al disminuir la concentración de AT-II y aumentar la concentración de bradicinina (fig. 20-12).

La contribución de la disminución de las concentraciones de aldosterona plasmática a los efectos antihipertensores de los IECA sigue sin estar clara. Esta incertidumbre está relacionada con la observación de que los efectos vasoconstrictores renales de la AT-II tienen lugar principalmente en la arteriola eferente del glomérulo. Una disminución preferencial en el tono arteriolar eferente, en relación con el tono arteriolar aferente, reduce la presión intraglomerular, dando lugar a una reducción del IFG. Esta reducción puede contrarrestar la reducción anticipada de la retención de Na^+ y H_2O que debería suceder como resultado de la reducción de la concentración de aldosterona.

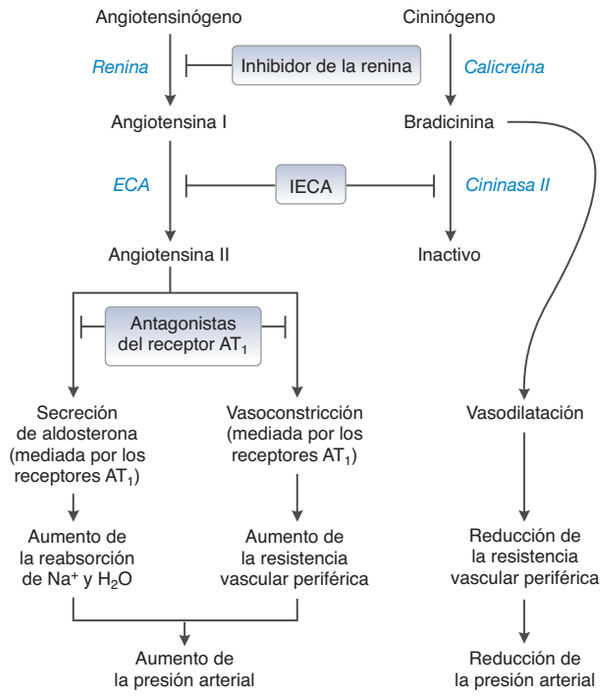


FIGURA 20-12. Efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina sobre la presión arterial. Los inhibidores de la renina evitan la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I (AT-I). Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) evitan la conversión de AT-I en AT-II (en el pulmón y, localmente, en los tejidos y vasos sanguíneos) e inhiben la inactivación de la bradicinina. Ambas acciones de los IECA dan lugar a vasodilatación. La inhibición de la conversión de AT-I disminuye la vasoconstricción mediada por el AT_1 y reduce la secreción de aldosterona; ambos efectos actúan para disminuir la presión sanguínea. La inhibición de la actividad de la cininasa II da lugar a un aumento de bradicinina, que provoca vasodilatación. El aumento de vasodilatación disminuye la resistencia vascular periférica, que disminuye la presión arterial. Por el contrario, los antagonistas AT_1 (también conocidos como *bloqueadores de los receptores de angiotensina,* o BRA, disminuyen la síntesis de aldosterona e interrumpen la vasoconstricción mediada por AT_1, pero no alteran la concentración de bradicinina). Cabe destacar que la tos inducida por la bradicinina es el principal efecto adverso de los IECA, pero no de los antagonistas AT_1).

Los IECA muestran tres patrones de metabolismo. El inhibidor prototípico de la ECA, el **captopril,** representa el primer patrón: es activo cuando se administra, pero también se transforma en un metabolito activo. El segundo patrón, y el más común, como por ejemplo el **enalapril** y el **ramipril,** es el de un éster profármaco que se convierte en un metabolito activo en el plasma. Las formas activas de cada uno de estos fármacos se nombran con las letras «-at» añadidas al nombre del fármaco; así, el enalaprilat y el ramiprilat son las formas activas del **enalapril** y el **ramipril,** respectivamente. El **lisinopril** es un ejemplo del tercer patrón, en el cual el fármaco se administra en su forma activa y es excretado de forma inalterada por los riñones. El captopril, el enalapril, el ramipril y el lisinopril han sido estudiados en ensayos clínicos a gran escala.

Aunque los IECA suelen tolerarse bien, entre los efectos adversos importantes de estos fármacos se incluye la **tos** y el **angioedema,** producidos por la potenciación de la acción de la bradicinina. La tos, que tiene lugar en hasta un 20 % de los pacientes que toman captopril, suele ser seca y no productiva. Aunque no produce efectos fisiológicos graves, la tos puede causar incomodidad, afectar a la calidad de la voz y limitar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. El angioedema, que puede manifestarse en un 0,1-0,2 % de los pacientes, es una causa potencialmente letal de obstrucción de las vías respiratorias. Este efecto adverso casi siempre se da en la primera semana de tratamiento y puede requerir una intervención de emergencia.

Los IECA pueden desencadenar **hipotensión** y/o **insuficiencia renal aguda** de primera dosis, motivo por el cual se administran inicialmente a dosis bajas. Estos efectos adversos son más comunes en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal. En estos pacientes, la función renal puede depender del aumento de la actividad de la AT-II, porque la AT-II elevada mantiene el IFG mediante la constricción preferencial de la arteriola eferente. Por esta razón, la estenosis de la arteria renal bilateral constituye una contraindicación del tratamiento con IECA. Los IECA reducen la síntesis de aldosterona y, así, pueden producir **hiperpotasemia.** Ésta se observa comúnmente cuando los IECA se utilizan junto con los diuréticos ahorradores de potasio (v. más adelante) como la espironolactona, la amilorida y el triamtereno.

Los IECA se usan de forma generalizada para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad renal crónica. En muchos casos, se consideran fármacos de primera línea para la hipertensión, especialmente cuando un paciente tiene una disfunción de la pared ventricular izquierda concomitante o diabetes (v. cap. 25). Los IECA tienen una amplia aplicabilidad a todas las formas de hipertensión, incluida la hipertensión en la que no hay un aumento claro de las concentraciones de renina plasmática. El uso de los IECA a largo plazo retrasa la evolución de la disfunción cardíaca contráctil que se observa en la insuficiencia cardíaca y posterior infarto de miocardio, por mecanismos poco conocidos que podrían implicar la inhibición de los factores de crecimiento paracrinos y de hormonas que estimulan la fibrosis y la hipertrofia patológica del tejido. Los IECA también pueden retrasar la evolución de la nefropatía diabética, probablemente mediante la atenuación de las vías de señalización paracrinas renales, con la consiguiente mejora de la hemodinámica renal. De ser necesario, los IECA pueden utilizarse junto con el aliskireno. Están contraindicados durante el embarazo (incluido el tratamiento de la hipertensión

asociada al embarazo), ya que se han vinculado a un aumento del riesgo de malformaciones fetales mayores.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina

Los antagonistas de los receptores AT_1, como el **losartán** y el **valsartán,** inhiben la acción de la AT-II en su receptor (fig. 20-12). Comparados con los IECA, los antagonistas de los receptores de AT_1 pueden permitir una inhibición más completa de las acciones de la AT-II, porque la ECA no es la única enzima que puede generar AT-II. Además, ya que los antagonistas de los receptores AT_1 no tienen efecto sobre el metabolismo de la bradicinina, su uso podría minimizar la incidencia de la tos y el angioedema inducidos por el fármaco. Sin embargo, la incapacidad de los antagonistas del receptor AT_1 para potenciar los efectos vasodilatadores de la bradicinina podría dar lugar a una vasodilatación menos eficaz. A diferencia de los IECA, los antagonistas de los receptores AT_1 podrían aumentar indirectamente la actividad vasorrelajante del receptor AT_2. Tanto los IECA como los antagonistas AT_1 aumentan la liberación de renina como mecanismo de compensación; en el caso del bloqueo de AT_1, el aumento de AT-II resultante podría dar lugar a una mayor interacción de la AT-II con los receptores AT_2.

Los antagonistas de los receptores AT_1 están autorizados para el tratamiento de la hipertensión. Aunque estos agentes se prescribieron inicialmente sólo para pacientes con intolerancia a los IECA, se consideran en la actualidad tratamientos de primera línea para la hipertensión. Los antagonistas de los receptores AT_1 también se están estudiando como tratamiento para la insuficiencia cardíaca. Ensayos recientes sugieren que la combinación de un antagonista del receptor AT_1 y un IECA podría tener algún beneficio clínico en la insuficiencia cardíaca aguda, y en la actualidad se están llevando a cabo estudios que prueban dichas combinaciones en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y la evolución de la cardiopatía. El tratamiento combinado utilizando antagonistas de los receptores AT_1 y aliskireno también se está investigando para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal. Los antagonistas del receptor AT_1 podrían proteger contra el ictus, no sólo controlando la hipertensión, sino también mediante beneficiosos efectos secundarios. Entre estos últimos se cuentan la reducción de la agregación plaquetaria, una disminución de la concentración de ácido úrico sérico, una disminución de la incidencia de fibrilación auricular y efectos antidiabéticos. Los mecanismos de estos efectos secundarios permanecen sin esclarecer.

Péptido natriurético de tipo B

La **nesiritida,** un BNP recombinante humano, puede utilizarse para la gestión a corto plazo de la insuficiencia cardíaca descompensada. Ya que la nesiritida es un péptido, no es eficaz cuando se administra de forma oral. En ensayos clínicos con nesiritida en la insuficiencia cardíaca aguda, el fármaco disminuía la presión de enclavamiento capilar pulmonar (una medida de presión hidrostática en el sistema pulmonar), disminuía la resistencia vascular sistémica y mejoraba los parámetros hemodinámicos cardíacos tales como el débito sistólico. Aunque la nesiritida no resultó ser más eficaz en estos ensayos que la más comúnmente usada dobutamina (v. cap. 25), podría asociarse a una menor incidencia de arritmias que si se emplea dobutamina. A dosis bajas, la nesiritida parece promover la excreción de agua en mayor medida que la excreción de sodio.

La hipotensión es el principal efecto adverso de la nesiritida, lo que refleja las propiedades vasorrelajantes de los péptidos natriuréticos. El riesgo de hipotensión aumenta con la administración simultánea de nesiritida y un IECA. El tratamiento con nesiritida también se asocia a un aumento del riesgo de disfunción renal. Estos efectos adversos no se han manifestado en los ensayos clínicos preliminares con un péptido en investigación relacionado con el ANP, que muestra grandes propiedades natriuréticas y diuréticas.

Antagonistas y agonistas de los receptores de la vasopresina

La **demeclociclina,** análoga de la tetraciclina, se emplea desde hace tiempo en el tratamiento de los síndromes de secreción inadecuada de ADH (SIADH), cuando la restricción de consumo de agua no es factible o no es suficiente. Su mecanismo de acción no está claro. El **conivaptán** es el primer antagonista del receptor de la vasopresina no peptídico específico autorizado para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica (SIADH). Sus desventajas incluyen el requisito de administración intravenosa y cierta actividad antagonista sobre el receptor V_1. Sin embargo, el antagonista selectivo del receptor V_2, **tolvaptán,** tiene buena biodisponibilidad por vía oral. En los ensayos clínicos, los antagonistas de los receptores V_2 también mostraron tener beneficios en el tratamiento de otras enfermedades asociadas con una retención de agua inadecuada inducida por ADH, entre las que se incluyen la insuficiencia cardíaca y la ascitis cirrótica. Los antagonistas de los receptores V_2 también son prometedores como fármacos que retrasan el crecimiento de quistes renales causado por la vasopresina en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante.

La diabetes insípida nefrógena congénita podría ser el resultado de mutaciones tanto en el receptor de V_2 como en la AQP2 de la célula principal del tubo colector. Algunas mutaciones de los receptores V_2 se asocian con el atrapamiento de polipéptidos receptores recién sintetizados dentro de la célula principal. Los antagonistas de los receptores de vasopresina pueden actuar como chaperonas moleculares para un subconjunto de receptores mutantes; en estos casos, se supone que la unión del antagonista promueve una conformación del receptor que permite la inserción de la proteína mutante en la membrana apical de la célula. Determinadas pequeñas moléculas miméticas de la vasopresina, con capacidad para penetrar en las células, han demostrado también activar mutantes de los receptores V_2 dentro de las células, generando suficiente AMPc como para movilizar los canales de agua, AQP2, a la superficie apical. Esta estrategia constituye, por tanto, el enfoque más prometedor para tratar la diabetes insípida nefrógena vinculada al receptor de V_2. Se están adoptando otras estrategias similares para muchas enfermedades hereditarias de los receptores acoplados a las proteínas G.

La **terlipresina** es un análogo de la vasopresina, que es objeto de investigación y que presenta una especificidad y una actividad agonista del receptor V_1 moderadas. Podría tener una posible aplicación clínica para reducir la hipertensión portal y mejorar la hemodinámica renal de la insuficiencia hepática y la ascitis.

Fármacos que disminuyen la reabsorción renal de Na^+

Como ya se ha mencionado, el riñón modifica la composición iónica del filtrado glomerular mediante la acción concertada de los transportadores y los canales de iones, tanto en las membranas apicales como en las basolaterales de las células epiteliales tubulares del riñón. Este transporte transepitelial de iones puede modularse farmacológicamente con las acciones de los fármacos diuréticos para regular la composición y el volumen urinarios. La inhibición farmacológica de la reabsorción de iones da lugar a la reducción del impulso osmótico que favorece la reabsorción de agua en los segmentos permeables al agua de la nefrona. Los diuréticos actúan sobre la reabsorción de sodio a lo largo de cuatro segmentos de la nefrona: el túbulo proximal, la rama ascendente medular, el

TCD y el conducto colector. El riñón concentra y segrega estos fármacos en la luz tubular, haciendo posible que los diuréticos alcancen concentraciones más elevadas en el túbulo que en la sangre. Debido a este efecto de concentración, las dosis diuréticas terapéuticas suelen ir acompañadas de bajas concentraciones en sangre de diuréticos y de efectos secundarios extrarrenales leves.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como por ejemplo la **acetazolamida,** inhiben la reabsorción del sodio inhibiendo de forma reversible y no competitiva la anhidrasa carbónica II citoplásmica del túbulo proximal y la anhidrasa carbónica IV luminal (v. fig. 20-6). La inhibición de la anhidrasa carbónica produce un aumento del suministro de $NaHCO_3$ a segmentos más distales de la nefrona. La mayor parte de este bicarbonato es excretado inicialmente, dando lugar a una disminución aguda de la volemia (diuresis). Sin embargo, tras varios días de tratamiento, el efecto diurético de este fármaco disminuye por la regulación compensatoria al alza de la reabsorción de $NaHCO_3$ y por un aumento de la reabsorción de NaCl en segmentos más distales de la nefrona (por mecanismos que no se entienden en su totalidad).

El uso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica suele asociarse a una acidosis metabólica de leve a moderada, que es el resultado no sólo de la inhibición de la secreción de H^+ en el túbulo proximal, sino también de la inhibición de la anhidrasa carbónica en las células intercaladas secretoras de ácido del conducto colector. La orina alcalinizada que resulta de la inhibición de la anhidrasa carbónica aumenta la excreción urinaria de aniones ácidos orgánicos, incluido el ácido acetilsalicílico.

El uso clínico de los inhibidores de la anhidrasa carbónica se limita principalmente a diversas enfermedades dependientes de la anhidrasa carbónica (v. más adelante). Además, los inhibidores de la anhidrasa carbónica se utilizan de forma ocasional para restaurar el equilibrio acidobásico en los pacientes con insuficiencia cardíaca que padecen alcalosis metabólica debido al tratamiento con diuréticos de asa.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también tienen aplicaciones oftalmológicas. El epitelio de los procesos ciliares de la cámara anterior del ojo segrega NaCl al humor acuoso. Esta secreción requiere la actividad de la anhidrasa carbónica, ya que una parte de la absorción del Cl^- basolateral del epitelio ciliar necesita un intercambio asociado de Cl^--HCO_3^- y Na^+-H^+, así como simporte de Na^+-HCO_3^-. El NKCC1, cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la membrana basolateral, interviene en la mayor parte de la captación del Cl^- restante por parte de las células epiteliales ciliares. El **glaucoma** se caracteriza por un aumento de la presión en la cámara anterior del ojo. Esto suele atribuirse a un flujo parcialmente obstruido del humor acuoso, pero en algunos casos, también podría contribuir la sobreproducción de humor acuoso. La inhibición de la anhidrasa carbónica en el epitelio de los procesos ciliares reduce la secreción de humor acuoso y, de esta manera, puede reducir la presión intraocular elevada. Los inhibidores lipófilos de la anhidrasa carbónica de administración tópica suelen usarse junto con antagonistas adrenérgicos β en el tratamiento del glaucoma (v. cap. 10).

El ascenso a altitudes superiores a 3 000 m por encima del nivel del mar predispone a diversos órganos, entre los que se incluye el cerebro, al edema y a desequilibrios iónicos. Los síntomas del **mal de altura agudo** pueden incluir náuseas, cefalea, mareos, insomnio, edema pulmonar y confusión. La anhidrasa carbónica está implicada en la secreción de cloruro y bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo por parte de los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, y la inhibición de esta enzima puede utilizarse de forma profiláctica contra el mal de altura agudo. El mecanismo o mecanismos de acción, que siguen siendo controvertidos, incluyen efectos sobre el plexo coroideo y las células ependimarias, sobre los centros de control respiratorio del cerebro y sobre la barrera hematoencefálica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también se utilizan en el tratamiento de la epilepsia, aunque el mecanismo antiepiléptico de algunos de estos fármacos podría no requerir la inhibición de la enzima. En estos fármacos antiepilépticos, el **topiramato** puede producir acidosis de leve a moderada debido a una acidificación renal alterada de la orina.

El tratamiento de la hiperuricemia o **gota** (v. cap. 48) puede implicar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad urinaria del ácido úrico. Este aumento de solubilidad evita la precipitación del ácido úrico en la orina, con la consecuente nefropatía por ácido úrico y nefrolitiasis (cálculos renales). La alcalinización urinaria puede conseguirse mediante bicarbonato oral, complementado en la medida necesaria con un inhibidor de la anhidrasa carbónica para reducir la reabsorción renal del bicarbonato filtrado.

Diuresis osmótica

Los diuréticos osmóticos, como el **manitol,** son pequeñas moléculas que se filtran en los glomérulos, pero que no son posteriormente absorbidos en la nefrona. De esta forma, constituyen un impulso osmótico intraluminal que limita la reabsorción de agua en los segmentos permeables al agua de la nefrona. El efecto de los agentes osmóticos es mayor en el túbulo proximal, donde tiene lugar la mayor parte de la reabsorción isosmótica de agua. Al producir pérdida de agua cuando hay una excreción excesiva de sodio, la diuresis osmótica puede dar lugar en algunas ocasiones a una hipernatremia no deliberada. De manera alternativa, un aumento del volumen de orina asociado a la diuresis osmótica también puede provocar una natriuresis vigorosa. Por tanto, está justificado un control minucioso del estado clínico de la volemia y de los electrólitos séricos. El manitol se utiliza principalmente para el tratamiento rápido (emergencia) del **aumento de la presión intracraneal.** En el contexto de un traumatismo craneal, hemorragia cerebral o masa cerebral sintomática, el aumento de presión intracraneal puede aliviarse, al menos de forma transitoria, mediante la reducción aguda del volumen intravascular cerebral subsiguiente a la reducción de la volemia sistémica inducida por el manitol.

La diuresis osmótica también puede producirse como resultado de estados patológicos. Dos ejemplos comunes de este fenómeno son la hiperglucemia y el uso de sustancias de radiocontraste. En la hiperglucemia diabética, la carga de glucosa filtrada excede la capacidad de reabsorción del túbulo proximal para la glucosa. Como resultado, quedan cantidades significativas de glucosa en la luz de la nefrona que actúan como agentes osmóticos para aumentar la retención de líquido en la luz tubular, reduciendo así la reabsorción de líquidos. Las sustancias de radiocontraste que se utilizan para los estudios radiológicos de imágenes se filtran en el glomérulo, pero no son reabsorbidas por el epitelio tubular. Así, estas sustancias constituyen una carga osmótica y pueden producir diuresis osmótica. En pacientes con un estado cardiovascular límite, la consiguiente reducción de la volemia puede dar lugar a hipotensión o a una insuficiencia renal y/o cardíaca secundaria a la perfusión reducida de los órganos.

Diuréticos de asa

Los denominados diuréticos de asa actúan en la rama ascendente del asa de Henle. Estos agentes inhiben de forma competitiva y reversible el NKCC2, cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, en la membrana apical (luminal) de las células epiteliales de la rama ascendente (v. fig. 20-7). Además del efecto principal de inhibir la reabsorción de Na^+ en la rama ascendente, la inhibición del transporte de NaCl transcelular, de forma secundaria, reduce o

elimina la diferencia de potencial transepitelial positivo en la luz en la rama ascendente. Como consecuencia, también se inhibe la reabsorción paracelular de los cationes divalentes, especialmente calcio y magnesio. El aumento de liberación de calcio y magnesio luminal hacia los lugares de reabsorción más distales del TCD puede dar lugar a un aumento de la excreción urinaria del calcio y el magnesio. La hipopotasemia y/o hipomagnesemia resultantes pueden ser clínicamente significativas en algunos pacientes que requieren una administración prolongada de diuréticos de asa. Además, el aumento del aporte distal de sodio aumenta la carga de Na^+ presentada a las células principales del conducto colector. El aumento de la carga de Na^+ estimula el aumento de la secreción de K^+ y de protones, lo que predispone a la hipopotasemia y a la alcalosis metabólica. En conjunto, las consecuencias clínicas del tratamiento con diuréticos de asa suelen describirse como **alcalosis por contracción de la volemia.** La hipopotasemia asociada a los diuréticos puede producir arritmias cardíacas en el contexto de la insuficiencia coronaria o cardíaca.

El diurético de asa prototípico es la **furosemida.** Otros fármacos de este tipo son la **bumetanida,** la **torasemida** y el **ácido etacrínico.** Todos ellos suelen tolerarse bien. A parte de sus efectos sobre el control de los electrólitos renales, los diuréticos de asa se asocian a **ototoxicidad** vinculada a la dosis, probablemente debida a la alteración en el control de los electrólitos en la endolinfa. Por este motivo, la administración conjunta de diuréticos de asa y aminoglucósidos (que también son ototóxicos; v. cap. 33) debería evitarse. Las principales diferencias entre los diuréticos de asa residen en su potencia y en la incidencia de alergias. La bumetanida es aproximadamente 40 veces más potente que los demás diuréticos de asa. La furosemida, la bumetanida y la torasemida son **derivados de la sulfonamida,** mientras que el ácido etacrínico no comparte esta clase estructural. Por lo tanto, el ácido etacrínico representa una opción terapéutica para los pacientes alérgicos a los fármacos «sulfa».

La elevada capacidad de la RAG para reabsorber sodio convierte a los diuréticos de asa en un tratamiento de primera línea para la terapia aguda del edema pulmonar y periférico en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Los diuréticos de asa tienen la capacidad de reducir la volemia hasta el punto de reducir las presiones de llenado por debajo del umbral para el edema pulmonar y periférico. Éste era el razonamiento por el cual se utilizó furosemida intravenosa para tratar el edema pulmonar y el edema periférico del señor R. en el caso introductorio. La hipoalbuminemia, que resulta de una disminución de la síntesis de albúmina (enfermedad hepática) o un aumento de la eliminación de la proteína (proteinuria nefrótica), puede reducir la presión oncótica intravascular y producir edema. Los **estados edematosos** también pueden tratarse con diuréticos de asa a dosis bajas.

Los diuréticos de asa pueden utilizarse desde el punto de vista terapéutico para aumentar la diuresis del calcio y, así, proporcionar una mejoría rápida de la **hipercalcemia** en estados como el hiperparatiroidismo o la hipercalcemia asociada a tumores malignos producida por la secreción tumoral de la proteína relacionada con la paratirina u otras hormonas reguladoras del calcio (v. cap. 31). Los diuréticos de asa también se utilizan para contrarrestar la **hiperpotasemia** producida por los efectos adversos con retención de potasio de otros fármacos o por insuficiencia renal con excreción urinaria de K^+ alterada en el contexto de una ingesta normal o elevada de K^+ en la alimentación.

En la **insuficiencia renal aguda,** el aumento de flujo urinario provocado por los diuréticos de asa puede facilitar el tratamiento clínico del balance electrolítico frente a una disminución del filtrado glomerular. Sin embargo, no hay pruebas que demuestren la afirmación tan repetida de que el aumento de la producción de orina en sí misma mejora de forma intrínseca la recuperación de las células epiteliales tubulares renales de la isquemia o de un acontecimiento tóxico que desencadenara la insuficiencia renal aguda.

Tiazidas

Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción del NaCl en el TCD (v. fig. 20-8). Estos agentes actúan desde el lado (luminal) apical como antagonistas competitivos del cotransportador CNC de Na^+-Cl^- en la membrana luminal de las células del TCD. La modesta natriuresis producida por las tiazidas es producto del hecho de que el 90 % de la reabsorción de sodio tenga lugar más arriba de su lugar de acción en la nefrona; sin embargo, las tiazidas sí causan una modesta reducción de la volemia. Esta reducción, posiblemente en combinación con un efecto vasodilatador directo poco entendido, disminuye la presión arterial sistémica.

El túbulo distal también constituye un sitio de reabsorción de calcio regulada por la paratirina a través de los canales de calcio TRPV5 independientes de voltaje. Las tiazidas promueven un aumento de la reabsorción de calcio transcelular en el TCD. Se han utilizado para disminuir el gasto de Ca^{2+} urinario en la **osteoporosis** (aunque ya no es una práctica común si no hay hipercalciuria) y para disminuir la hipercalciuria en pacientes con riesgo de **nefrolitiasis.** El mecanismo mediante el cual la inhibición de la captación de NaCl mejora la entrada de Ca^{2+} apical sigue siendo totalmente desconocido, pero una parte de la respuesta se explica por el aumento de la expresión de los canales de calcio TRPV5 de la membrana apical y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} de la membrana basolateral. Además (y de forma más especulativa), la disminución de la concentración de Cl^- intracelular que resulta de la inhibición por la tiazida del cotransportador Na^+-Cl^- apical puede favorecer la entrada de Cl^- a través de los canales de cloro basolaterales, y la consiguiente hiperpolarización de la membrana podría favorecer la entrada de Ca^{2+} apical. En los ratones, la acción inhibidora de los diuréticos tiazídicos sobre la reabsorción del Na^+ tubular distal y su influencia estimuladora sobre la reabsorción de Ca^{2+} requieren la expresión de la parvalbúmina, una pequeña proteína intracelular fijadora de Ca^{2+}. Sin embargo, la vía que relaciona al receptor tiazídico CNC y la parvalbúmina sigue sin estar definida.

La **hidroclorotiazida** es el diurético tiazídico prototípico. Además de sus efectos sobre el control de los electrólitos renales, la hidroclorotiazida reduce la tolerancia a la glucosa y puede desenmascarar diabetes en pacientes que tienen riesgo de poseer un metabolismo de la glucosa alterado. El mecanismo de este efecto es desconocido, pero puede atribuirse a la alteración de la secreción de insulina inducida por el fármaco y/o a una disminución de la sensibilidad a la insulina periférica. Los diuréticos tiazídicos no deberían administrarse de forma simultánea con agentes antiarrítmicos que prolonguen el intervalo QT (p. ej., quinidina y sotalol), ya que la administración conjunta de estos fármacos predispone a los pacientes a *torsades de pointes* (taquicardia ventricular polimórfica, v. cap. 23). El mecanismo de este efecto adverso podría estar relacionado con la hipopotasemia inducida por la tiazida, que aumenta la posibilidad de arritmias cardíacas (v. cap. 23).

Los diuréticos tiazídicos son fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión (v. cap. 25). En numerosos ensayos clínicos aleatorizados, estos fármacos habían demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total. Además, los diuréticos tiazídicos suelen utilizarse junto con diuréticos de asa por sus efectos diuréticos sinérgicos en la insuficiencia cardíaca. Esta sinergia surge porque el aumento de la carga de Na^+ –procedente desde la RAG bloqueada por los diuréticos de asa hacia el TCD bloqueado por los diuréticos tiazídicos– debe avanzar ahora hasta el conducto colector, que tiene una capacidad limitada para regular al alza la reabsorción de Na^+ compensatoria. La

dosis de tiazida debe valorarse con precaución en este contexto, ya que con los diuréticos de asa, las tiazidas pueden incrementar la secreción de K^+ y H^+ al aumentar la oferta de Na^+ al conducto colector, dando lugar así a una alcalosis metabólica hipopotasémica. La hidroclorotiazida debe tomarse varias veces al día. Una tiazida de acción más prolongada, la **clortalidona,** puede tomarse una vez al día y puede prevenir mejor la elevación de la presión arterial nocturna que está relacionada, al cabo de un tiempo, con lesión en el órgano diana.

Los pacientes con secreción alterada de vasopresina en la hipófisis posterior, o con señalización alterada del receptor de vasopresina V_2 de las células principales del conducto colector, no consiguen reabsorber el agua en la nefrona terminal. Estos pacientes generan un gran volumen de orina hipotónica. La **diabetes insípida central** (secreción hipofisaria defectuosa de la vasopresina) puede tratarse con el agonista exógeno de la vasopresina, **desmopresina** (v. cap. 26). Los pacientes con **diabetes insípida nefrógena** no responden a la desmopresina; paradójicamente, sin embargo, los diuréticos tiazídicos pueden producir una *disminución* modesta del flujo urinario en este contexto. Se cree que, al disminuir la volemia y reducir el índice de filtrado glomerular, las tiazidas reducen el volumen del fluido tubular suministrado por el conducto colector y, por consiguiente, el volumen de orina. Para la diabetes insípida nefrógena asociada al tratamiento con litio, el tratamiento tradicional con tiazidas probablemente debería sustituirse por el tratamiento con amilorida (v. más adelante).

Diuréticos (ahorradores de potasio) del conducto colector

A diferencia de todas las demás clases de diuréticos, los ahorradores de potasio aumentan la reabsorción de potasio de la nefrona. Los fármacos de esta clase interrumpen la reabsorción de Na^+ de la célula principal del conducto colector a través de uno de dos mecanismos posibles. La espironolactona y la eplerenona inhiben la biosíntesis de nuevos canales de sodio en las células principales, mientras que la amilorida y el triamtereno bloquean la actividad de los canales de sodio en las membranas luminales de estas células (v. fig. 20-9).

El canal de sodio epitelial (ENaC) de las células principales del conducto colector está constituido por un complejo de subunidades α, β, y γ parcialmente homólogas. El control de la expresión de los canales de sodio es regulado principalmente por la aldosterona, que es secretada por la zona glomerular de la corteza suprarrenal bajo la regulación de la AT-II y del potasio plasmático. La aldosterona circulante se difunde en las células principales del conducto colector y se une a un receptor de mineralocorticoides intracelular. La activación del receptor mineralocorticoide aumenta la transcripción del ARNm que codifica proteínas implicadas en el control del Na^+, incluyendo el ENaC expresado en la membrana apical y la Na^+/K^+-ATPasa expresada en la membrana basolateral. El aumento de la expresión del ENaC permite un aumento de la entrada de Na^+ a través de la membrana luminal. La mayor actividad de la Na^+/K^+-ATPasa permite un aumento de la salida de Na^+ del citoplasma a través de la membrana basolateral hacia el intersticio. Estas dos acciones de la aldosterona aumentan la reabsorción de Na^+ transepitelial y, así, incrementan el contenido de Na^+ del espacio extracelular y la volemia.

La **espironolactona** y la **eplerenona** inhiben la acción de la aldosterona al unirse al receptor mineralocorticoide y evitar la translocación nuclear del mismo. Estudios recientes sugieren que hasta un 20 % de los pacientes con hipertensión esencial tienen aumentada la aldosterona. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides se utilizan para tratar la hipertensión y parecen tener una mayor eficacia en la hipertensión asociada a la obesidad. El aumento de la sensibilidad de las personas obesas se ha atribuido al aumento de la síntesis de aldosterona suprarrenal, secundaria a factores liberados por la mayor masa de adipocitos. La **amilorida** y el **triamtereno** son inhibidores competitivos de los canales ENaC de sodio de la membrana apical de la célula principal. Estos fármacos también se utilizan para tratar la hipertensión. Ambos tipos de diuréticos ahorradores de potasio pueden producir **hiperpotasemia,** ya que la inhibición de la captación de Na^+ electrogénico por cualquier mecanismo reduce el potencial transepitelial normal negativo en la luz y, así, reduce el impulso para la secreción de potasio de las células del conducto colector. La disminución de la captación de Na^+ mediante el ENaC también podría disminuir la secreción de H^+, dando lugar a una **acidosis metabólica.** La espironolactona inhibe el receptor androgénico, así como el receptor mineralocorticoide; esta reactividad cruzada puede producir efectos adversos como impotencia y ginecomastia en los hombres. La eplerenona, más selectiva, minimiza la incidencia de estos efectos adversos.

Utilizados de forma aislada, los diuréticos ahorradores de potasio son diuréticos suaves porque el conducto colector reabsorbe sólo de un 1 % a un 5 % del sodio filtrado. Sin embargo, pueden ser fuertes potenciadores de los diuréticos con acción más proximal, entre los que se incluyen los diuréticos de asa. Los diuréticos ahorradores de potasio se utilizan ocasionalmente para contrarrestar el efecto consumidor de potasio de las tiazidas. La amilorida y el triamtereno son los fármacos de elección para tratar el síndrome de Liddle, una forma mendeliana rara de hipertensión producida por mutaciones de ganancia de función en las subunidades β o γ del canal ENaC de sodio de la célula principal. La amilorida bloquea la captación de Li^+ mediada por el ENaC, y en animales experimentales atenúa o previene la alteración aguda y crónica de la capacidad de concentración urinaria del Li^+.

Los diuréticos ahorradores de potasio se usan clínicamente para tratar la alcalosis hipopotasémica secundaria al exceso mineralocorticoide que puede acompañar a la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática y otros procesos patológicos asociados a la disminución del metabolismo de la aldosterona. La leve acción diurética de la espironolactona o de la eplerenona minimiza el riesgo de compromiso cardiovascular por diuresis extensiva o excesivamente rápida cuando la disminución de la presión oncótica dificulta la movilización del líquido extravascular hacia la vasculatura. Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides son los diuréticos de elección para el tratamiento de la ascitis y el edema vinculados a la biosíntesis alterada de proteínas plasmáticas, secundaria a la insuficiencia hepática.

Algunos estudios han sugerido que los antagonistas del receptor mineralocorticoide preservan la función cardíaca en el contexto de la isquemia coronaria y que estos agentes retrasan el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Tanto la espironolactona como la eplerenona reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia cardíaca significativa (fracción de eyección < 40 %) tras un infarto de miocardio. Ésta es la razón por la cual, en el caso introductorio, se recetó espironolactona al señor R. Además, como en el caso del señor R., a los pacientes con insuficiencia cardíaca suele recetárseles un IECA combinado con espironolactona o eplerenona. Debido a que todos estos fármacos reducen la excreción de K^+, debería controlarse minuciosamente la concentración del K^+ plasmático.

El mecanismo mediante el cual los antagonistas del receptor mineralocorticoide preservan la función cardíaca podría estar relacionado con la inhibición de la fibrosis cardíaca, resultante, en parte, de una vía de señalización de aldosterona paracrina que implica la acción de un receptor mineralocorticoide en los macrófagos. Los antagonistas mineralocorticoides también minimizan la reducción dependiente de aldosterona de la actividad

de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, una defensa celular importante contra el estrés oxidativo en las células endoteliales y epiteliales. Los antagonistas mineralocorticoides tienen efectos similares al reducir la evolución de la enfermedad renal crónica y el desarrollo de fibrosis renal.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo se ha examinado la fisiología y la fisiopatología de la regulación del volumen acuoso extracelular. El control de la volemia mantiene una presión de perfusión adecuada a los órganos y garantiza que el riñón sea capaz de filtrar los productos de desecho del plasma. La regulación del volumen extracelular se consigue mediante mecanismos neurohormonales integrados que responden a los cambios en la tensión de la pared arterial y auricular. Estas hormonas modulan distintas fases del control renal del Na^+ y, de esta forma, mantienen un equilibrio homeostático entre la ingesta de Na^+ en la alimentación y la excreción de Na^+. El edema puede desarrollarse cuando el gradiente de presión hidrostática capilar que favorece la filtración de líquido excede las fuerzas oncóticas opuestas que favorecen la entrada de líquido en el espacio intravascular. El tratamiento farmacológico de la desregulación del volumen extracelular implica la modificación de las señales neurohormonales y la inhibición directa de la reabsorción renal de Na^+. Los IECA evitan la conversión de AT-I en AT-II; los fármacos de esta clase tienen importantes efectos vasodilatadores. Los antagonistas de los receptores de angiotensina y los inhibidores de renina también son útiles para interrumpir el eje angiotensina-aldosterona. Tanto los IECA como los antagonistas de los receptores de la angiotensina tienen efectos beneficiosos para enlentecer la evolución de la hipertrofia y fibrosis del corazón, del riñón y de la vasculatura. Los péptidos natriuréticos de tipo B (nesiritida) se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada y se está investigando el uso de la terlipresina para tratar la hipertensión portal.

Los diuréticos son fármacos que alteran la reabsorción de Na^+ en la nefrona y, de forma secundaria, alteran la reabsorción y secreción de otros iones. Para entender los mecanismos diuréticos es esencial conocer la organización funcional de la nefrona. A excepción de los diuréticos osmóticos, que aumentan el flujo urinario por retención osmótica de agua a través de la nefrona, las clases específicas de los fármacos diuréticos actúan sobre cada uno de los cuatro segmentos de la nefrona. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, reducen la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo proximal; los fármacos de asa, como la furosemida, reducen la reabsorción de sodio y cloruro por parte de la bomba apical Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente del asa de Henle; las tiazidas, como la hidroclorotiazida, inhiben el CNC en el TCD, y los diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona o la amilorida, inhiben, respectivamente, el receptor de aldosterona y el canal apical ENaC de sodio en el conducto colector. El uso más importante de los diuréticos es el tratamiento de la hipertensión; el segundo más importante es el tratamiento del edema por cualquier causa.

Los progresos futuros en la farmacología de la regulación del volumen extracelular se centrarán probablemente en la interrupción y mejora de las vías hormonales involucradas en la alteración de la homeostasis de la volemia, así como en los propios transportadores de agua y solutos. Los antagonistas de los receptores de vasopresina V_2 específicos se utilizarán cada vez más en las enfermedades hipervolémicas acompañadas de aumentos de la ADH o de su actividad. Los antagonistas de los receptores V_2 también son prometedores en cuanto al retraso de la evolución del crecimiento de quistes en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Se están desarrollando bloqueadores de acuaporina (acuaréticos) para regular la homeostasis hídrica y se están investigando los bloqueadores de acuagliceroporina como tratamiento para enfermedades de la piel y como moduladores del metabolismo de los lípidos. Se están desarrollando bloqueadores de los canales de cloruro y de potasio para tratar la reducción de la volemia en casos de diarrea infecciosa y toxógena graves, así como en diarreas congénitas raras. Los activadores de los canales de cloruro y de potasio se están desarrollando a fin de tratar los trastornos hiposecretores pulmonares, gastrointestinales y genitourinarios de la fibrosis quística, síndromes secos y cirrosis biliar inflamatoria. La anhidrasa carbónica II ha mostrado recientemente que actúa como nitrato reductasa y, por tanto, genera óxido nítrico en el pH ácido de la isquemia o tejido hipóxico. Sorprendentemente, esta actividad nitrato reductasa es activada por los inhibidores de la anhidrasa carbónica de tipo sulfonamida, incluso cuando inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica. Esta propiedad podría explicar la vasodilatación asociada al uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica y fomenta la consideración de nuevos usos de esta antigua clase de fármacos.

Los nuevos fármacos utilizados para interrumpir el eje renina-angiotensina-aldosterona podrían incluir inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas del receptor (pro) renina, agonistas de los receptores AT_2, antagonistas selectivos de los receptores de endotelina y péptidos natriuréticos de mayor potencia y selectividad. Estos últimos representarán, probablemente, un papel cada vez más importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada y de la ascitis de la insuficiencia hepática. Los fármacos que actúan en el eje renina-angiotensina-aldosterona también pueden ser útiles para reducir el grado de fibrosis renal y cardíaca, fortaleciendo o mejorando las acciones de los IECA, los antagonistas de los receptores AT_1 y los bloqueadores del receptor mineralocorticoide. Estos fármacos también tienen acciones generales y tróficas específicas para tipos de células. Un ejemplo es el del papel del receptor AT_1 al provocar la proliferación de las células mamarias tumorales con el receptor del factor de crecimiento epidérmico ERBB2 negativo, en cultivo y en xenoinjertos. Los bloqueadores del receptor AT_1 han reducido el crecimiento de xenoinjertos de las células tumorales mamarias. Así, el bloqueo de AT_1 es un candidato razonable como complemento al tratamiento de tumores mamarios que no respondan a ningún tratamiento convencional.

Lecturas recomendadas

Christova M, Alper SL. Core curriculum in nephrology. Tubular transport: Core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:1202–1217. *(Revisión anotada del transporte en las células epiteliales tubulares renales.)*

Ernst ME, Moser M. Drug therapy: use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153–2164. *(Farmacología clínica de los diuréticos.)*

Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124–2130. *(Introducción a la fisiología e indicaciones clínicas de esta clase de fármacos.)*

Okusa MD, Ellison DH. Physiology and pathophysiology of diuretic action. In: Alpern RJ, Hebert SC, eds. *The kidney: physiology and pathophysiology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1051–1094; Chapter 37. *(Discusión completa de la fisiología y fisiopatología de la acción diurética.)*

Palmer BF, Sterns RH. Fluid, electrolyte, and acid base disturbances. *NephSAP (American Society of Nephrology)* 2009;8:61–165. *(Actualización de la revisión resumida de la comisión de nefrología y preguntas sobre los trastornos hidroelectrolíticos.)*

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiological functions, and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:341–366. *(Perspectiva general de la fisiología de los péptidos natriuréticos en la regulación de la volemia.)*

Golan3e_CH20_cast.indd 349

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la regulación de la volemia

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA RENINA *Mecanismo: la inhibición de la renina disminuye la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I (AT-I), reduciendo así el sustrato de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y disminuyendo la subsiguiente vasoconstricción arteriolar, la síntesis de aldosterona, la reabsorción renal de NaCl en el túbulo proximal y la liberación de ADH*				
Aliskireno	Hipertensión	*Hipotensión, insuficiencia renal aguda, angioedema* Exantema, diarrea, tos	Embarazo Hiperpotasemia Antecedentes de angioedema Tratamiento con ciclosporina	Excreción hepatobiliar con mínimo metabolismo hepático a través de la CYP3A4 Hiperpotasemia mínima observada hasta la fecha con monoterapia Las concentraciones en plasma y la semivida fueron aumentadas por la atorvastatina y el ketoconazol y reducidas por la furosemida Podría reducir la proteinuria en la enfermedad renal crónica
INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA (IECA) *Mecanismo: la inhibición de la ECA reduce la conversión de la AT-I en AT-II y, por lo tanto, disminuye la vasoconstricción arteriolar, la síntesis de aldosterona, la reabsorción renal de NaCl en el túbulo proximal y la liberación de ADH. Los IECA también inhiben la degradación de la bradicinina y aumentan así la vasodilatación*				
Captopril **Enalapril** **Ramipril** **Benazepril** **Fosinopril** **Moexipril** **Perindopril** **Quinapril** **Trandolapril** **Lisinopril**	Hipertensión Insuficiencia cardíaca Nefropatía diabética Infarto de miocardio	*Angioedema (más frecuente en pacientes negros), agranulocitosis, neutrocitopenia* Tos, edema, hipotensión, exantema, ginecomastia, hiperpotasemia, proteinuria	Antecedentes de angioedema Estenosis bilateral de la arteria renal Insuficiencia renal Embarazo	Los IECA presentan tres patrones de metabolismo: *1)* administración como fármaco activo y procesamiento a metabolito activo (como el captopril), *2)* conversión de profármacos ésteres en metabolitos activos en el plasma (p. ej., enalapril y ramipril) y *3)* administración como fármaco activo y excreción sin cambios (lisinopril) La tos y el angioedema son causados por la acción de la bradicinina; el angioedema aparece en la primera semana de tratamiento en el 0,1-0,2 % de los pacientes y es potencialmente mortal La hipotensión y/o la insuficiencia renal aguda como consecuencia de la primera dosis es más común en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal; la hiperpotasemia es más común cuando los IECA se administran en combinación con diuréticos ahorradores de potasio Los IECA retrasan la progresión de la disfunción contráctil miocárdica en la insuficiencia cardíaca y tras el infarto de miocardio, y retrasan la progresión de la nefropatía diabética Algunos casos clínicos sugieren que la administración conjunta con alopurinol podría predisponer a reacciones de hipersensibilidad, como el síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II *Mecanismo: antagonizan la acción de la AT-II en el receptor AT_1; también podrían aumentar indirectamente la actividad vasorrelajante del receptor AT_2*				
Candesartán **Irbesartán** **Losartán** **Telmisartán** **Valsartán**	Hipertensión Nefropatía diabética Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Prevención de ictus	*Raros casos de trombocitopenia, rabdomiólisis, y angioedema* Hipotensión, diarrea, astenia, mareos	Estenosis bilateral de la arteria renal Embarazo	También conocidos como bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) No provocan tos ni angioedema, pero es posible que sean unos vasodilatadores menos eficaces que los IECA En combinación con IECA, podrían proporcionar un beneficio de supervivencia en la insuficiencia cardíaca grave; los antagonistas del receptor AT_1 también puede proteger contra el ictus Inicialmente prescritos sólo para los pacientes con intolerancia a los IECA, en la actualidad se consideran como posibles tratamientos de primera línea para la hipertensión

Continúa

18/03/12 19:58

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la regulación de la volemia *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP) *Mecanismo: el BNP aumenta las concentraciones intracelulares de GMPc uniéndose al receptor NPR-A acoplado a la guanilato ciclasa particulada del músculo liso vascular y de las células endoteliales, provocando la relajación del músculo liso. También actúa directamente sobre los cardiomiocitos*				
Nesiritida (BNP)	Insuficiencia cardíaca aguda descompensada	*Hipotensión, arritmia cardíaca, disfunción renal* Cefalea, confusión, somnolencia, temblor, prurito, náuseas	Shock cardiógeno Presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg	La nesiritida disminuye la presión de enclavamiento capilar pulmonar, disminuye la resistencia vascular sistémica y mejora los parámetros hemodinámicos cardíacos como el volumen sistólico La nesiritida podría estar asociada a una menor incidencia de arritmias que la dobutamina La hipotensión y la disfunción renal aparecen más a menudo en el contexto de una insuficiencia cardíaca aguda El riesgo de la hipotensión se incrementa por la administración conjunta con IECA La nesiritida reduce la concentración plasmática de aldosterona y endotelina 1
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE VASOPRESINA 2 (V_2) *Mecanismo: potente actividad antagonista en el V_2 y actividad antagonista más débil en el V_1, evitando la reabsorción de agua estimulada por la vasopresina a través de los canales de acuaporina acoplados a V_2 en la membrana apical de las células de los conductos colectores*				
Conivaptán **Tolvaptán**	Hiponatremia euvolémica Síndrome de secreción inadecuada de ADH Insuficiencia cardíaca Ascitis cirrótica Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	*Fibrilación auricular* Hipotensión ortostática, hipertensión, edema periférico, reacción en el sitio de la inyección, hipopotasemia, sed, dispepsia, cefalea, poliuria	Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 Hiponatremia hipovolémica	El conivaptán es relativamente no selectivo para los receptores V_2 y V_1 y debe ser administrado por vía intravenosa El tolvaptán es un agente selectivo del V_2, con biodisponibilidad por vía oral El antagonista selectivo del receptor V_2 tolvaptán forma parte de ensayos clínicos para retrasar el crecimiento de los quistes renales impulsado por la vasopresina en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante
INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA *Mecanismo: inhiben la reabsorción de sodio y bicarbonato al inhibir de forma no competitiva y reversible la anhidrasa carbónica II del citoplasma y la anhidrasa carbónica IV luminal del túbulo proximal, provocando un mayor aporte de bicarbonato de sodio a segmentos más distales de la nefrona*				
Acetazolamida	Mal de altura Insuficiencia cardíaca Epilepsia Glaucoma	*Acidosis metabólica, reacciones adversas a las sulfamidas (incluido anafilaxia, discrasias sanguíneas, eritema multiforme, necrosis hepática fulminante, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)* Diarrea, pérdida de peso y apetito, acúfenos, náuseas, vómitos, parestesia, somnolencia, poliuria	Insuficiencia de la glándula suprarrenal Glaucoma crónico de ángulo cerrado Cirrosis Hiponatremia/hipopotasemia Acidosis hiperclorémica Enfermedad hepática o renal grave	El uso clínico está asociado a acidosis metabólica leve a moderada Se utiliza ocasionalmente en la insuficiencia cardíaca para restablecer el equilibrio acidobásico La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo reduce la secreción del humor acuoso y, por tanto, puede reducir la presión intraocular elevada en el glaucoma Puede ser utilizada con fines profilácticos contra el mal de altura agudo, probablemente debido a los efectos del fármaco sobre los plexos coroideos y el epéndimo, los centros de control respiratorio del cerebro y la barrera hematoencefálica Los inhibidores de la anhidrasa carbónica alcalinizan la orina e incrementan la excreción urinaria de aniones orgánicos endógenos (ácido úrico) y exógenos (ácido acetilsalicílico); pueden utilizarse en el tratamiento de la hiperuricemia o de la gota El ácido acetilsalicílico aumenta la concentración plasmática de la acetazolamida, que podría dar lugar a la toxicidad del SNC

Golan3e_CH20_cast.indd 350 18/03/12 19:58

Golan3e_CH20_cast.indd 351

DIURÉTICOS OSMÓTICOS *Mecanismo: actúan como un osmol, filtrados en el glomérulo, pero posteriormente no se reabsorben en la nefrona; ejercen una fuerza osmótica intraluminal y limitan la reabsorción de agua a través de los segmentos de la nefrona permeables al agua*				
Manitol	Edema cerebral Aumento de la presión intraocular Profilaxis de la oliguria en la insuficiencia renal aguda	*Tromboflebitis, acidosis, convulsiones, retención urinaria, edema pulmonar* Hipotensión, palpitaciones, desequilibrio de líquidos y/o electrolítico, diarrea, náuseas, rinitis	Anuria Deshidratación grave Insuficiencia cardíaca, congestión pulmonar o disfunción renal tras el inicio del tratamiento con manitol	Estimula una natriuresis abundante, que requiere un atento seguimiento de la volemia La pérdida de agua debida a la excreción excesiva de sodio puede provocar una hipernatremia no deliberada Se utiliza sobre todo para la reducción rápida (emergencia) de la presión intracraneal en el contexto de un traumatismo craneal, una hemorragia cerebral o una masa cerebral sintomática; también se utiliza raramente en el tratamiento del síndrome compartimental
DIURÉTICOS DE ASA *Mecanismo: inhiben la reabsorción de sodio al inhibir de forma reversible y competitiva el cotransportador NKCC2 de Na^+-K^+-Cl^- en la membrana apical (luminal) de las células en la rama ascendente del asa de Henle; también reducen o suprimen la diferencia de potencial transepitelial positivo luminal*				
Furosemida **Bumetanida** **Torasemida** **Ácido etacrínico**	Hipertensión Edema pulmonar agudo Edema asociado a la insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática o disfunción renal Hipercalcemia Hiperpotasemia	*Hipotensión, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis, anemia aplásica o hemolítica, leucocitopenia, trombocitopenia* Alcalosis por contracción de volemia, ototoxicidad (relacionada con la dosificación), hipopotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, erupción, calambres, espasmos, cefalea, visión borrosa, dispepsia, glucosuria	Hipersensibilidad a las sulfamidas (contraindicación para furosemida, bumetanida y torasemida) Anuria La administración concomitante con aminoglucósidos aumenta la ototoxicidad y la nefrotoxicidad	La bumetanida es aproximadamente 40 veces más potente que los otros diuréticos de asa; la furosemida, la bumetanida y la torasemida son todos derivados de la sulfonamida, mientras que el ácido etacrínico tiene una estructura química diferente Terapia de primera línea para el tratamiento agudo del edema pulmonar y periférico en la insuficiencia cardíaca; los estados edematosos debidos a la reducción de la presión oncótica de la hipoalbuminemia (como en la proteinuria nefrótica o en una enfermedad hepática) pueden ser tratados con diuréticos de asa en dosis bajas También se utilizan para contrarrestar la hipercalcemia y la hiperpotasemia El ácido etacrínico se utiliza en pacientes con alergia a las sulfamidas
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS *Mecanismo: inhiben la reabsorción del NaCl al actuar como antagonistas competitivos en el cotransportador de NaCl en la membrana apical (luminal) de las células del túbulo contorneado distal; estimulan una mayor reabsorción de calcio transcelular en el túbulo contorneado distal*				
Hidroclorotiazida **Bendroflumetiazida** **Hidroflumetiazida** **Politiazida** **Clortalidona** **Metolazona** **Indapamida**	Hipertensión Tratamiento adyuvante en el edema asociado a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, insuficiencia renal, tratamiento con corticoesteroides y estrógenos	*Arritmia cardíaca, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pancreatitis, hepatotoxicidad, lupus eritematoso sistémico* Hipotensión, vasculitis, fotosensibilidad, alteraciones electrolíticas, alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperglucemia, hiperuricemia, dispepsia, cefalea, visión borrosa, impotencia, desasosiego	Anuria Hipersensibilidad a las sulfamidas Administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT	Fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión; también se utilizan en combinación con diuréticos de asa para un efecto diurético sinérgico en la insuficiencia cardíaca Se utilizan para reducir la hipercalciuria en pacientes con riesgo de nefrolitiasis y (rara vez) para disminuir la pérdida urinaria de calcio en la osteoporosis La hidroclorotiazida disminuye la tolerancia a la glucosa y puede desenmascarar diabetes en pacientes que están riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas de la glucosa No deben ser administrados simultáneamente con agentes antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT En pacientes con diabetes insípida nefrógena, los diuréticos tiazídicos pueden paradójicamente producir una ligera disminución del flujo urinario

Continúa

18/03/12 19:58

Golan3e_CH20_cast.indd 352

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la regulación de la volemia *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
DIURÉTICOS (AHORRADORES DE POTASIO) DEL CONDUCTO COLECTOR *Mecanismo: la espironolactona y la eplerenona inhiben la acción de la aldosterona uniéndose al receptor mineralocorticoide y evitando su translocación nuclear. La amilorida y el triamtereno son inhibidores competitivos del canal de sodio ENaC de la membrana apical de la célula principal*				
Espironolactona **Eplerenona**	Hipertensión Edema asociado a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática (con o sin ascitis) o síndrome nefrótico Hipopotasemia Aldosteronismo primario Acné vulgar (espironolactona) Hirsutismo femenino (espironolactona)	*Acidosis metabólica hiperpotasémica, hemorragia gastrointestinal, agranulocitosis, lupus eritematoso sistémico, cáncer de mama (no establecido)* Ginecomastia, dispepsia, letargo, menstruación anormal, impotencia, exantema	Anuria Hiperpotasemia Insuficiencia renal aguda	Los diuréticos ahorradores de potasio son poco potentes cuando se utilizan solos, pero pueden potenciar la acción de los diuréticos de asa, de acción más proximal En ocasiones se utilizan en combinación con tiazidas para contrarrestar el efecto de pérdida de potasio de la tiazida La espironolactona también antagoniza el receptor de andrógenos; esta reactividad cruzada puede causar impotencia y ginecomastia en hombres, pero confiere una ventaja terapéutica en mujeres con acné e hirsutismo; la eplerenona tiene menos actividad antiandrogénica Se utilizan para tratar la estados alcalóticos hipopotasémicos como consecuencia del exceso de mineralocorticoides en la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática y otros estados de enfermedad asociados a la disminución del metabolismo de la aldosterona Tanto la espironolactona como la eplerenona reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca; el mecanismo puede estar relacionado con la inhibición de la fibrosis cardíaca como resultado de una vía de señalización paracrina de la aldosterona
Amilorida **Triamtereno**	Hipertensión Síndrome de Liddle	*Enfermedades del sistema hematopoyético, nefrotoxicidad (triamtereno), acidosis metabólica hiperpotasémica* Hipotensión ortostática, hiperpotasemia, dispepsia, cefalea	Las mismas que las de la espironolactona	La amilorida y el triamtereno son fármacos de elección para el tratamiento del síndrome de Liddle, una forma rara, mendeliana, de la hipertensión arterial causada por las mutaciones de ganancia de función en las subunidades β y γ del canal de sodio ENaC

18/03/12 19:58

21

Farmacología del tono vascular

Deborah Yeh Chong y Thomas Michel

INTRODUCCIÓN Y CASO 353-354
FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN DE LA MUSCULATURA LISA VASCULAR 353
Resistencia y capacitancia vasculares 353
Contracción y relajación de la musculatura lisa vascular 354
Regulación del tono vascular 356
Endotelio vascular 356
Sistema nervioso autónomo 358
Mecanismos neurohormonales 358
Mecanismos locales 359
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 359
Nitratos orgánicos, óxido nítrico inhalado y nitroprusiato de sodio 359
Mecanismos de acción 359
Farmacocinética 361
Tolerancia farmacológica 362
Otros efectos de los nitratos además de la vasodilatación 362
Contraindicaciones 362
Inhibidores de la fosfodiesterasa 362
Bloqueadores de los canales de calcio 363
Mecanismo de acción 363
Clases químicas 364
Farmacocinética 364
Toxicidad y contraindicaciones 365
Activadores de los canales de potasio 365
Antagonistas de los receptores de endotelina 365
Otros fármacos que modulan el tono vascular 366
Hidralazina 366
Antagonistas adrenérgicos α_1 366
Antagonistas adrenérgicos β 366
Inhibidores del sistema renina-angiotensina 366
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 367
LECTURAS RECOMENDADAS 367

INTRODUCCIÓN

Junto al gasto cardíaco, el **tono vascular** (es decir, el grado de contracción de la musculatura lisa vascular) determina la correcta perfusión de los tejidos del organismo. La importancia del tono vascular queda demostrada por el amplio espectro de enfermedades –desde la angina de pecho a la hipertensión, pasando por el fenómeno Raynaud y las migrañas– asociadas a un tono vascular mal regulado.

A medida que se han ido comprendiendo los factores principales que regulan el diámetro de los vasos sanguíneos a escala molecular, se ha ido haciendo patente la necesidad de un complejo despliegue de mecanismos para mantener un tono vascular adecuado ante diversos estímulos. Las estrategias farmacológicas para intervenir en estas vías reguladoras ya han conseguido muchos tratamientos exitosos para tratar alteraciones del tono vascular, y alientan la esperanza de que, en el futuro, se disponga de terapias incluso mejores para tratar los distintos tipos de trastornos vasculares.

FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN Y RELAJACIÓN DE LA MUSCULATURA LISA VASCULAR

El tono vascular es un regulador clave de la perfusión tisular, lo que determina que los tejidos reciban suficiente O_2 y nutrientes para satisfacer sus necesidades. El delicado equilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 es fundamental para el funcionamiento de todos los tejidos, especialmente el miocardio. El tono vascular es un factor determinante tanto del aporte como de la demanda de O_2 del miocardio. El aporte de O_2 al miocardio depende del tono de las arterias coronarias, mientras que la demanda depende del tono tanto de las arteriolas sistémicas (vasos de resistencia) como de las venas (vasos de capacitancia).

Resistencia y capacitancia vasculares

El tono de la circulación arterial y el de la venosa desempeñan papeles importantes pero diferenciados en la modulación del equilibrio de la demanda de O_2 del miocardio. Los principales factores que determinan esta demanda son el ritmo cardíaco, la contractilidad, y la presión sobre la pared ventricular. Dicha presión ventricular puede expresarse de la siguiente forma:

$$\sigma = (P \times r)/2h \qquad \textbf{Ecuación 21-1}$$

donde σ es la presión sobre la pared ventricular, P la presión ventricular, r el radio de la cámara ventricular y h el grosor de la pared ventricular. Las tensiones sistólicas y diastólicas de la pared ventricular resultan influidas por el tono sistémico arteriolar y venoso, respectivamente. El tono arteriolar controla directamente la **resistencia vascular sistémica** y, por tanto, la presión arterial:

Golan3e_CH21_cast.indd 353 18/03/12 20:00

CASO

G. F., un hombre de 63 años con un historial de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, empieza a tener episodios de dolor torácico cuando realiza esfuerzos. Una semana después de su primer episodio, vuelve a sentir un dolor agudo en el pecho mientras corta el césped. Veinte minutos después de que comenzara el dolor, G. F. se toma dos comprimidos sublinguales de nitroglicerina de su mujer. En unos minutos se siente mucho mejor. De hecho, G. F. se siente tan bien que decide tomarse uno de los comprimidos de sildenafilo que un amigo le había ofrecido. Unos minutos después de haberlo tomado, siente sofocos, le entra un dolor de cabeza punzante y nota que se le acelera el corazón. Al levantarse, se marea y se desmaya. Le llevan inmediatamente al servicio de emergencias hospitalarias, donde se le detecta una hipotensión grave. Rápidamente, se le coloca en posición supina con las piernas hacia arriba, y se le controla hasta que recupera el conocimiento. El médico considera la posibilidad de administrarle un agonista adrenérgico α, como la fenilefrina, pero la rápida mejora de la hipotensión de G. F. tras ser colocado en posición supina sugiere que no es necesario realizar ninguna intervención farmacológica. Cuando G. F. se recupera, su médico habla con él sobre los peligros de automedicarse, sobre todo, acerca del peligro de tomar a la vez nitratos orgánicos y sildenafilo.

Preguntas

1. ¿Por qué mecanismo actúa la nitroglicerina sublingual para aliviar tan rápidamente el dolor torácico?
2. ¿Cuáles son los efectos adversos más habituales de la nitroglicerina?
3. ¿Cómo interactúan el sildenafilo y los nitratos orgánicos para provocar una hipotensión aguda?
4. Los antihipertensores no nitratos, como los bloqueadores de los canales de calcio, ¿están también contraindicados para hombres que tomen sildenafilo? ¿Cómo puede utilizarse el mecanismo de acción de los fármacos para predecir posibles interacciones entre ellos o la falta de éstas?

$$MAP = SVR \times CO \qquad \text{Ecuación 21-2}$$

donde *MAP* es la presión arterial media, *SVR* la resistencia vascular sistémica y *CO* el gasto cardíaco. Durante la sístole, la presión intraventricular debe superar a la presión arterial para que la sangre sea expulsada. La **poscarga** –definida como la tensión sistólica de la pared ventricular– es equivalente a la resistencia que el ventrículo debe superar para expulsar su contenido. Si asumimos que no hay obstrucción entre el ventrículo y la aorta, la presión sanguínea arterial sistólica se aproxima, por tanto, a la tensión sistólica de la pared ventricular (es decir, la poscarga). Aunque la *resistencia* de la circulación arterial es el parámetro más importante determinado por el tono arteriolar, la *capacitancia* de la circulación venosa es el parámetro más importante determinado por el tono venoso. La **capacitancia venosa**, a su vez, regula el volumen de sangre que vuelve al corazón, lo que constituye un factor determinante del volumen telediastólico del corazón. La **precarga** –definida como la tensión telediastólica de la pared ventricular– es equivalente al estiramiento de las fibras ventriculares justo antes de la contracción, que viene determinado por el volumen o presión telediastólica. Por tanto, el tono venoso determina la presión telediastólica de la pared ventricular (es decir, la precarga). La figura 21-1 y la tabla 21-1 resumen la dependencia del aporte de O_2 y la demanda de O_2 del miocardio del tono de las arterias coronarias, las arteriolas sistémicas y las venas de capacitancia, y proporcionan una visión simplificada sobre cómo, modulando el tono de estos distintos tipos de vasos, pueden alterarse parámetros importantes de fisiología cardiovascular (v. cap. 25 para consultar diagramas más detallados de los factores determinantes del aporte y la demanda de O_2 en el miocardio).

El aporte de O_2 y la demanda del miocardio deben estar cuidadosamente equilibrados para asegurar una perfusión adecuada del tejido. La **isquemia** se da cuando una menor perfusión produce una deficiencia de O_2. (Por el contrario, la **hipoxia** tiene lugar cuando hay una falta de O_2 pese a existir una perfusión adecuada.) La **isquemia del miocardio** se da cuando hay un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 en el miocardio, de forma que el flujo sanguíneo coronario no puede abastecer las necesidades de O_2 del corazón. Aunque existen muchas causas potenciales de desequilibrio entre aporte y demanda de O_2, la mayoría de las causas de isquemia de miocardio –sobre todo la arteriopatía coronaria– están relacionadas con un tono vascular anómalo. Para más información sobre la fisiopatología de la isquemia del miocardio y otras enfermedades del tono vascular anómalo, véase el capítulo 25.

El dolor torácico, llamado **angina de pecho,** es un síntoma habitual, aunque no siempre presente, de la isquemia de miocardio. En el caso introductorio, dados los factores de riesgo de G. F. de padecer arteriopatía coronaria (es decir, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, edad y sexo masculino) y los síntomas de dolor torácico que mostró al hacer el esfuerzo de cortar el césped, existe la posibilidad de que aquel fuera una manifestación de angina de pecho. Un tratamiento habitual para la angina de pecho es la **nitroglicerina (NTG),** un fármaco que disminuye el tono vascular (v. a continuación) y, por tanto, mejora el desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 en el miocardio. De hecho, G. F. experimentó un alivio del dolor torácico tras tomarse la NTG de su mujer. Para comprender mejor cómo actúa la NTG y otros moduladores del tono vascular, es esencial comprender los mecanismos moleculares que regulan la contracción y relajación de la musculatura lisa vascular.

Contracción y relajación de la musculatura lisa vascular

Los reguladores del tono vascular actúan influyendo en el sistema contráctil de actina-miosina de las células de la musculatura lisa vascular. Como en otras células musculares, la interacción entre la actina y la miosina produce la contracción, que es regulada por la concentración de calcio (Ca^{2+}) intracelular (fig. 21-2). El acusado gradiente transmembrana de la concentración de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{extracelular} = 2 \times 10^{-3}$ M; $[Ca^{2+}]_{intracelular} = 10^{-7}$ M) es soportado por la relativa impermeabilidad de la membrana plasmática a los iones Ca^{2+} y por el bombeo de la membrana, que elimina activamente los iones Ca^{2+} del citoplasma. La estimulación de las

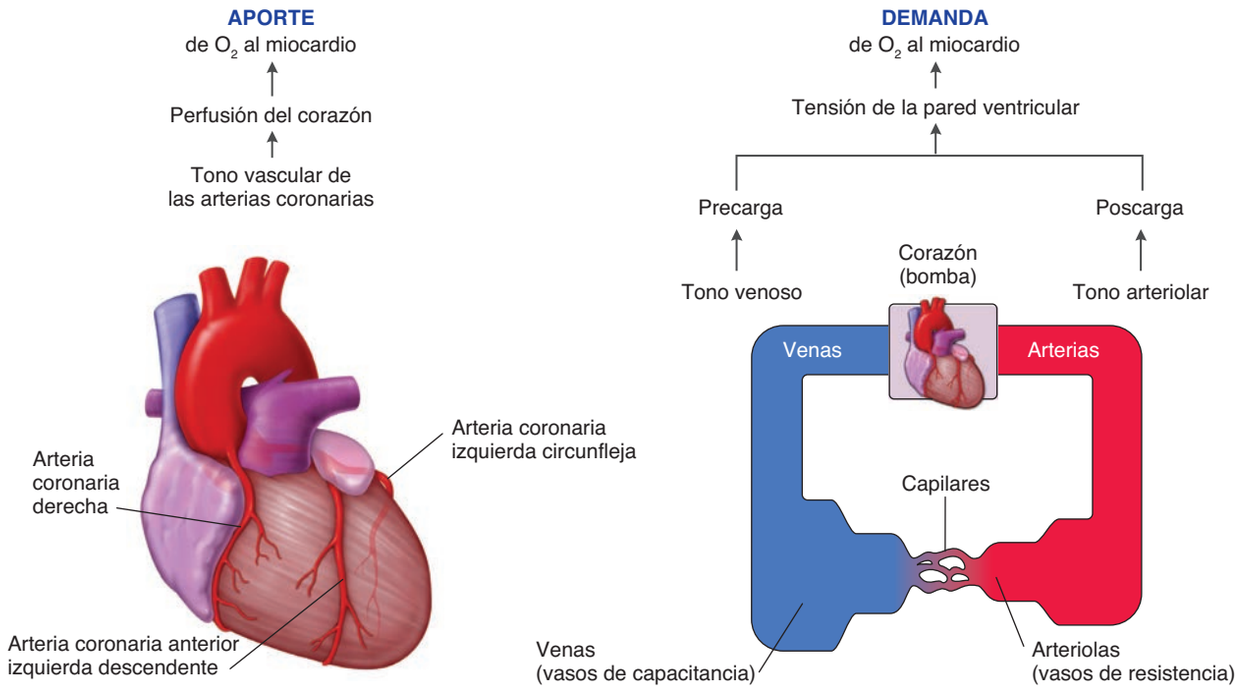


FIGURA 21-1. Aporte y demanda de oxígeno del miocardio. El aporte de O_2 al miocardio *(izquierda)* viene determinado por la perfusión del corazón, que a su vez está determinada por el tono vascular de las arterias coronarias (entre otros factores). Las principales arterias coronarias se muestran en la superficie epicárdica del corazón. La demanda de O_2 del miocardio *(derecha)* viene determinada por la presión de la pared ventricular, que es una función tanto de la precarga (tono venoso) como de la poscarga (tono arteriolar). El tono venoso determina la demanda de O_2 del miocardio regulando la cantidad de sangre que vuelve al corazón, lo que, a su vez, determina la tensión telediastólica de la pared ventricular. El tono arteriolar determina la demanda de O_2 del miocardio regulando la resistencia vascular sistémica, es decir, la presión contra la cual el corazón debe contraerse. Por tanto, el tono arteriolar determina la tensión sistólica de la pared ventricular.

células de la musculatura lisa vascular puede aumentar la concentración citoplásmica de Ca^{2+} mediante dos mecanismos. En primer lugar, el Ca^{2+} puede entrar en la célula por medio de los **canales selectivos de calcio regulados por voltaje** en el sarcolema. En segundo lugar, un aumento del Ca^{2+} citoplásmico puede ser provocado por la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico. La **vasoconstricción** (es decir, la contracción de la musculatura lisa vascular) suele iniciarse con la apertura de los **canales selectivos de calcio regulados por voltaje** en el sarcolema durante la despolarización de la membrana plasmática. Los canales abiertos de calcio median el flujo de Ca^{2+} al citoplasma y la activación de la calmodulina citoplásmica (CaM). El complejo Ca^{2+}-CaM se une y activa la **cinasa de la cadena ligera de miosina,** que fosforila las cadenas ligeras de miosina II.

TABLA 21-1. Relación entre el tono vascular y los parámetros de fisiología cardiovascular

TIPO DE VASO	PARÁMETRO DE FISIOLOGÍA CARDIOVASCULAR
Arterias coronarias	Aporte de O_2 al miocardio
Arteriolas	Poscarga Demanda de O_2 del miocardio Perfusión miocárdica regional
Venas de capacitancia	Reservorio venoso Precarga Demanda de O_2 del miocardio

En un modelo simplificado, los efectos de los fármacos en la fisiología cardiovascular pueden predecirse basándose en el tipo de vasos sobre los que actúa el fármaco. Los dilatadores de la arteria coronaria aumentan el aporte de O_2 al miocardio. Los dilatadores arteriolares disminuyen la poscarga, mientras que los venodilatadores disminuyen la precarga; tanto los dilatadores arteriolares como los venodilatadores disminuyen la demanda de O_2 del miocardio.

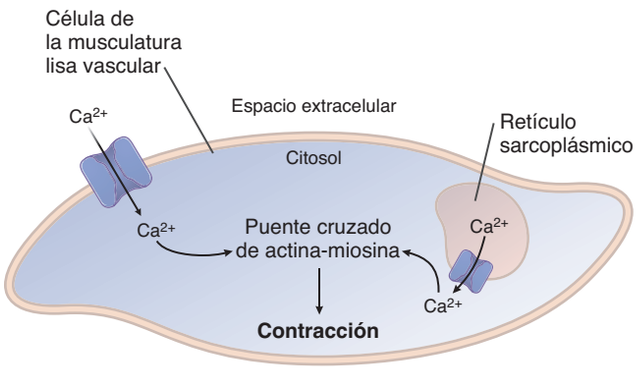


FIGURA 21-2. Fuentes de Ca^{2+} para la contracción de células de la musculatura lisa vascular. La concentración citosólica de Ca^{2+} es baja (10^{-7} M), mientras que las concentraciones de Ca^{2+} extracelulares y del retículo sarcoplásmico son elevadas (2×10^{-3} M). El Ca^{2+} puede entrar en el citoplasma de la célula de la musculatura lisa vascular desde el espacio extracelular o desde el retículo sarcoplásmico a través de los canales selectivos de calcio. La concentración cada vez mayor de Ca^{2+} en el citosol inicia la contracción al promover la formación de entrecruzamientos de actina-miosina.

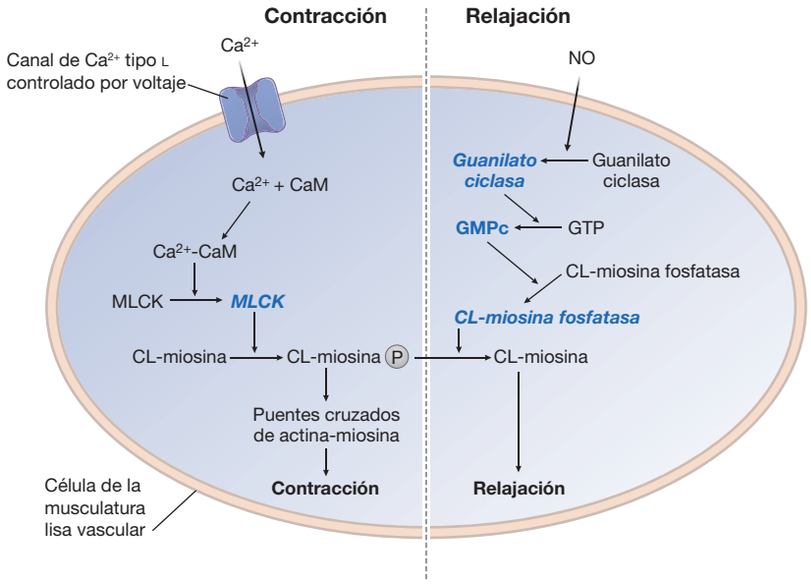


FIGURA 21-3. Mecanismos de contracción y relajación de las células de la musculatura lisa vascular. La contracción y relajación de las células de la musculatura lisa vascular se controla mediante la acción coordinada de varios mediadores de señalización. La entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio de tipo L dependientes del voltaje *(parte izquierda de la figura)* es el estímulo inicial de la contracción. La entrada de Ca^{2+} en la célula activa la calmodulina (CaM). El complejo Ca^{2+}-CaM activa la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK, *myosin light chain kinase*) para fosforilar la cadena ligera de miosina (CL-miosina). La CL-miosina fosforilada interactúa con la actina para formar puentes cruzados de actina-miosina, un proceso que inicia la contracción de las células de la musculatura lisa vascular. La relajación *(parte derecha de la figura)* consiste en una serie de pasos coordinados que actúan para desfosforilar (y así desactivar) la CL-miosina. El óxido nítrico (NO) se difunde por la célula y activa la guanilato ciclasa. La guanilato ciclasa activada cataliza la conversión de trifosfato de guanosina (GTP) en 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). El GMPc estimula la proteína cinasa dependiente del GMPc *(no se muestra en la figura)*, que activa la CL-miosina fosfatasa, lo que desfosforila la cadena ligera de miosina, previniendo la formación de puentes cruzados de actina-miosina. El resultado consiste en la relajación de la célula de la musculatura lisa vascular. La forma activa de cada enzima está escrita en cursiva y en *azul*.

Cuando la cadena ligera es fosforilada, la cabeza de la miosina puede interactuar con un filamento de actina, lo que produce la contracción de la musculatura lisa (fig. 21-3, parte izquierda).

La **vasodilatación** (es decir, la relajación de la musculatura lisa vascular) tiene lugar al desfosforilarse la cadena ligera de la miosina. La desfosforilación se potencia cuando se activa la **guanilato ciclasa** (v. a continuación) en el interior de la célula de la musculatura lisa. La guanilato ciclasa activada aumenta la producción de **3', 5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).** El GMPc estimula a la **proteína cinasa dependiente del GMPc,** que activa, entonces, la **fosfatasa de la cadena ligera de miosina.** La desfosforilación de la cadena ligera de miosina inhibe la interacción de la cabeza de miosina con la actina, lo que relaja la musculatura lisa (fig. 21-3, parte derecha).

Regulación del tono vascular

El tono vascular se rige por una amplia variedad de mecanismos. Investigaciones recientes han subrayado la importancia de la interacción entre las células endoteliales vasculares y las células de la musculatura lisa vascular en lo que al control del tono vascular se refiere. El sistema nervioso autónomo y una serie de mediadores neurohormonales también controlan la contracción y relajación de la musculatura lisa vascular. Muchos de estos mecanismos fisiológicos proporcionan la base para la investigación actual de nuevos fármacos.

Endotelio vascular

Las investigaciones de las dos últimas décadas han dilucidado varios modos de señalización en el endotelio vascular para controlar el tono vascular. Las células endoteliales elaboran diversos mediadores de señalización y alteran la expresión de numerosos genes como respuesta a distintos estímulos. A continuación se abordan dos de las dianas farmacológicas más importantes, el óxido nítrico y la endotelina.

Óxido nítrico

El papel fundamental de las células endoteliales en la regulación del tono vascular fue reconocido por primera vez al observarse que la acetilcolina provoca vasoconstricción cuando se aplica directamente a los vasos sanguíneos que han sufrido un proceso de desendotelialización, pero provoca vasodilatación cuando se aplica a los vasos con un endotelio normal (fig. 21-4). Se planteó la hipótesis de que la estimulación colinérgica muscarínica del endotelio induce la producción de una molécula relajante en la célula endotelial y que dicha molécula se difunde en las demás células subyacentes de la musculatura lisa vascular para activar la guanilato ciclasa. El supuesto componente vasodilatador se denominó **factor relajante derivado del endotelio (FRDE).**

Antes de que se determinara que la identidad molecular del FRDE era el óxido nítrico (NO), se sabía que la **NTG** –un nitrato orgánico prescrito comúnmente para tratar la angina de pecho– se metabolizaba en el organismo y formaba NO, y también que éste provocaba la relajación de la musculatura lisa vascular. Basándose en estos descubrimientos, surgió la hipótesis, posteriormente confirmada, de que el FRDE liberado por las células endoteliales es NO, un gas que reacciona con un amplio abanico de biomoléculas para provocar respuestas celulares.

A pesar de que la acetilcolina fue el primer ligando en ser identificado que promueve la síntesis de NO por parte de las células endoteliales, desde entonces se han descrito varios mediadores. La fuerza de cizallamiento, la acetilcolina, la histamina, la bradicinina, la esfingosina 1-fosfato, la serotonina, la sustancia P y el ATP pueden provocar un aumento de la síntesis de NO

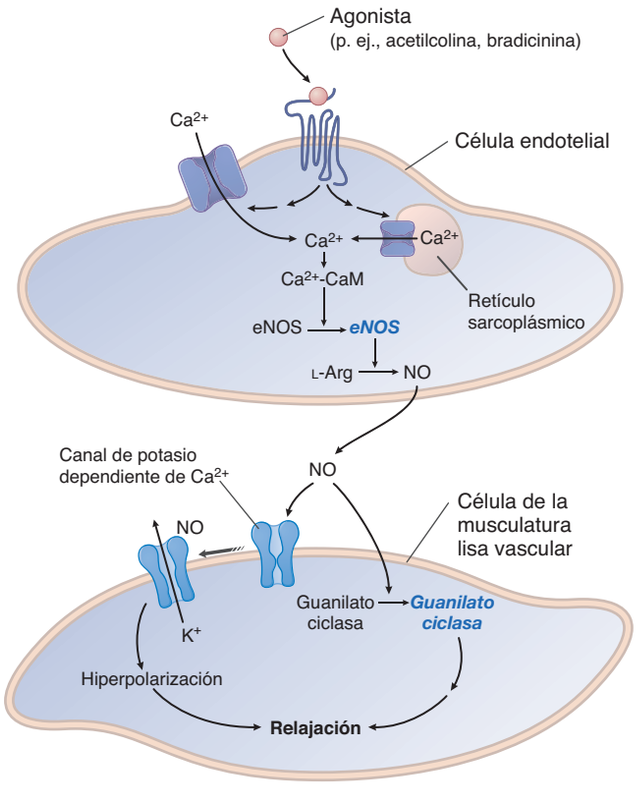


FIGURA 21-4. Regulación endotelial de la relajación de la musculatura lisa vascular mediada por óxido nítrico. La producción de óxido nítrico (NO) por parte de las células endoteliales controla el grado de relajación de las células de la musculatura lisa vascular. La producción de NO es estimulada por agonistas como la acetilcolina o la bradicinina. La estimulación de receptores por parte de estos agonistas activa sistemas donde el Ca^{2+} actúa como segundo mensajero y promueve la entrada directa de Ca^{2+} en el citosol. El aumento del Ca^{2+} citosólico activa un complejo de Ca^{2+}-calmodulina que estimula la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), una enzima que cataliza la formación de NO a partir de L-arginina (L-Arg, un aminoácido). El NO se difunde desde las células endoteliales a las células de la musculatura lisa vascular subyacente, donde activa la guanilato ciclasa, lo que promueve la relajación de las células de la musculatura lisa (v. fig. 21-3). El NO también puede activar directamente los canales de potasio dependientes de Ca^{2+}. Esta vía de señalización paralela contribuye a la relajación por medio de la hiperpolarización de las células de la musculatura lisa. La forma activa de cada enzima está en cursiva y *azul.*

por parte de las células endoteliales vasculares. Una familia de óxido nítrico sintasas activada por Ca^{2+}-CaM sintetiza el NO. La **isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa** (**eNOS,** *endothelial isoform of nitric oxide synthase*) es responsable de la síntesis de NO en la célula endotelial; esta enzima desempeña un papel principal a la hora de controlar el tono vascular y la agregación plaquetaria. La importancia del NO en la regulación del tono vascular queda subrayada al observar que los ratones con deficiencia de eNOS son hipertensos.

Pruebas recientes sugieren que el NO puede provocar vasodilatación no sólo por la activación de la guanilato ciclasa, sino también por la activación de canales de potasio dependientes de Ca^{2+} en las células de la musculatura lisa vascular (fig. 21-4). El NO parece activar estos canales de potasio directamente a través de mecanismos independientes de la guanilato ciclasa, lo que conduce a una hiperpolarización de las células y, posteriormente, a su vasodilatación. (V. a continuación una explicación más detallada sobre cómo la apertura de canales de potasio produce hiperpolarización y vasodilatación.)

Endotelina

La **endotelina** es un péptido vasoconstrictor de 21 aminoácidos. Se trata del vasoconstrictor endógeno más potente descubierto hasta la fecha. La endotelina puede considerarse la «imagen especular» funcional del NO, al ser un potente vasoconstrictor derivado del endotelio, mientras que el NO es un potente vasodilatador derivado del endotelio. Además de sus efectos en la vasculatura, la endotelina tiene acciones inótropas y cronótropas en el corazón, y contribuye a la remodelación dentro del sistema cardiovascular. Entre los mecanismos propuestos de la remodelación inducida por endotelina se incluyen la proliferación de la neoíntima y un aumento del depósito de colágeno que termina en fibrosis. La endotelina también desempeña un papel importante en los pulmones, los riñones y el cerebro. Se han identificado tres isoformas de endotelina –**ET-1, ET-2** y **ET-3**–. La ET-1 –la isoforma implicada principalmente en las acciones cardiovasculares– es producida por las células endoteliales (y por las células de la musculatura lisa vascular en condiciones de inflamación), y parece actuar localmente de forma paracrina o autocrina. La concentración local de ET-1 en la pared vascular es más de 100 veces mayor que en la circulación, porque la ET-1 es secretada principalmente en el lado basal de las células endoteliales (fig. 21-5).

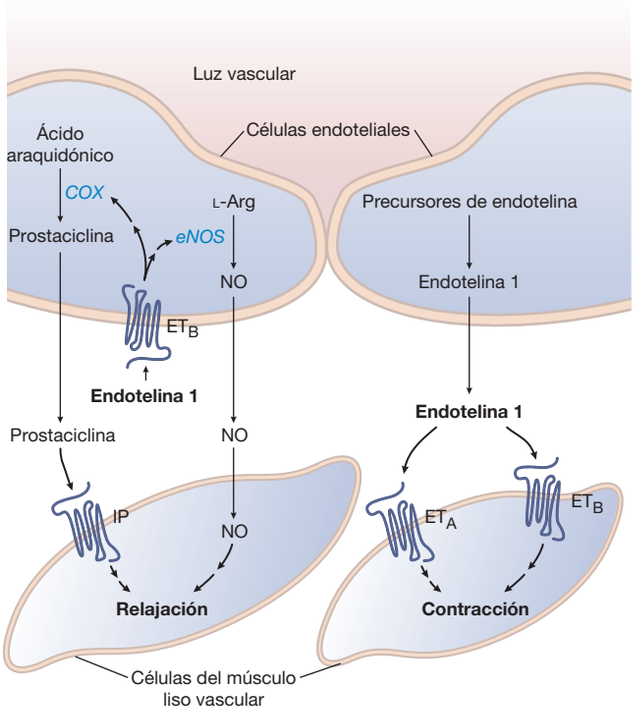


FIGURA 21-5. Efectos de la endotelina en la pared de los vasos sanguíneos. La endotelina media tanto en la contracción como en la relajación de las células de la musculatura lisa vascular. Los precursores de la endotelina en las células endoteliales son procesados para convertirse en endotelina 1. Ésta es secretada en el lado basal de la célula endotelial, donde interactúa con receptores ET_A y ET_B en las células de la musculatura lisa vascular. La activación de estos receptores estimula la contracción por medio de mecanismos que aún no se comprenden totalmente. Los receptores ET_B también se expresan en las células endoteliales. La activación de ET_B en las células endoteliales estimula la ciclooxigenasa (COX), que cataliza la formación de prostaciclina a partir del ácido araquidónico. La prostaciclina se difunde desde la célula endotelial a la membrana de las células de la musculatura lisa vascular, donde se une y activa el receptor isoprostanoide (IP). La activación de ET_B también estimula la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que cataliza la formación de NO a partir de la arginina (L-Arg). Tanto la prostaciclina como el NO estimulan la relajación de las células de la musculatura lisa vascular.

Los precursores de la endotelina son procesados de manera proteolítica en dos pasos para generar los péptidos activos maduros. En primer lugar, la **preproendotelina** se convierte en **endotelina grande.** En segundo lugar, la endotelina grande es posteriormente convertida en endotelina por escisión mediante la **enzima de conversión de la endotelina.** Existen dos subtipos de receptores de endotelina, ET_A y ET_B. Tanto ET_A como ET_B son receptores acoplados a la proteína G cuyos efectores, muy probablemente, impliquen las vías moduladas por fosfolipasa C. La ET-1 se une a los receptores ET_A en las células de la musculatura lisa vascular, así como a los receptores ET_B, tanto en las células endoteliales como en las células de la musculatura lisa vascular. Los receptores ET_A en las células de la musculatura lisa vascular median la vasoconstricción. Los receptores ET_B se sitúan, sobre todo, en las células endoteliales vasculares, donde median la vasodilatación a través de la liberación de prostaciclina y NO. También se encuentran receptores ET_B en las células de la musculatura lisa vascular, donde median la vasoconstricción.

Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es un factor determinante del tono vascular. La activación de ciertas neuronas posganglionares del sistema simpático libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas que acaban en las células de la musculatura lisa vascular. La activación de receptores adrenérgicos α_1 en las células de esta musculatura provoca vasoconstricción, mientras que la activación de los receptores adrenérgicos β_2 en ellas induce vasodilatación. El efecto de la noradrenalina en los receptores adrenérgicos α_1 suele ser mayor que su efecto en los receptores adrenérgicos β_2, sobre todo en los órganos que reciben un menor flujo sanguíneo durante las respuestas de «lucha o huida» (es decir, piel y vísceras). Por tanto, el efecto global de la noradrenalina en estos lechos vasculares es típicamente vasoconstrictor.

Dado que los vasos sanguíneos no son inervados por fibras parasimpáticas, el sistema nervioso parasimpático tiene poca influencia en el tono vascular.

Mecanismos neurohormonales

Diversos mediadores neurohormonales actúan en las células de la musculatura lisa vascular, en las células endoteliales y en las neuronas para regular el tono vascular. Por ejemplo, las catecolaminas circulantes de la glándula suprarrenal (es decir, adrenalina) pueden influir en el tono vascular a través de receptores adrenérgicos α_1 y adrenérgicos β_2 en las células de la musculatura lisa vascular: como se ha mencionado anteriormente, la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 produce vasoconstricción, mientras que la estimulación de receptores adrenérgicos β_2 produce vasodilatación. Otros ejemplos de mediadores neurohormonales incluyen la angiotensina II, que estimula el receptor de angiotensina II de subtipo 1 (AT_1) produciendo la vasoconstricción de las arteriolas y el aumento del volumen intravascular; la aldosterona, que actúa a través del receptor mineralocorticoide produciendo un aumento del volumen intravascular; los péptidos natriuréticos, que promueven la natriuresis renal (excreción de sodio) en situaciones de sobrecarga de volemia y provocan vasodilatación mediante la estimulación de receptores de la guanilato ciclasa en las células endoteliales y en las células de la musculatura lisa, y la vasopresina (arginina-vasopresina u hormona antidiurética), que estimula los receptores arteriolares V_1 para producir la constricción de las arteriolas, y activa los receptores

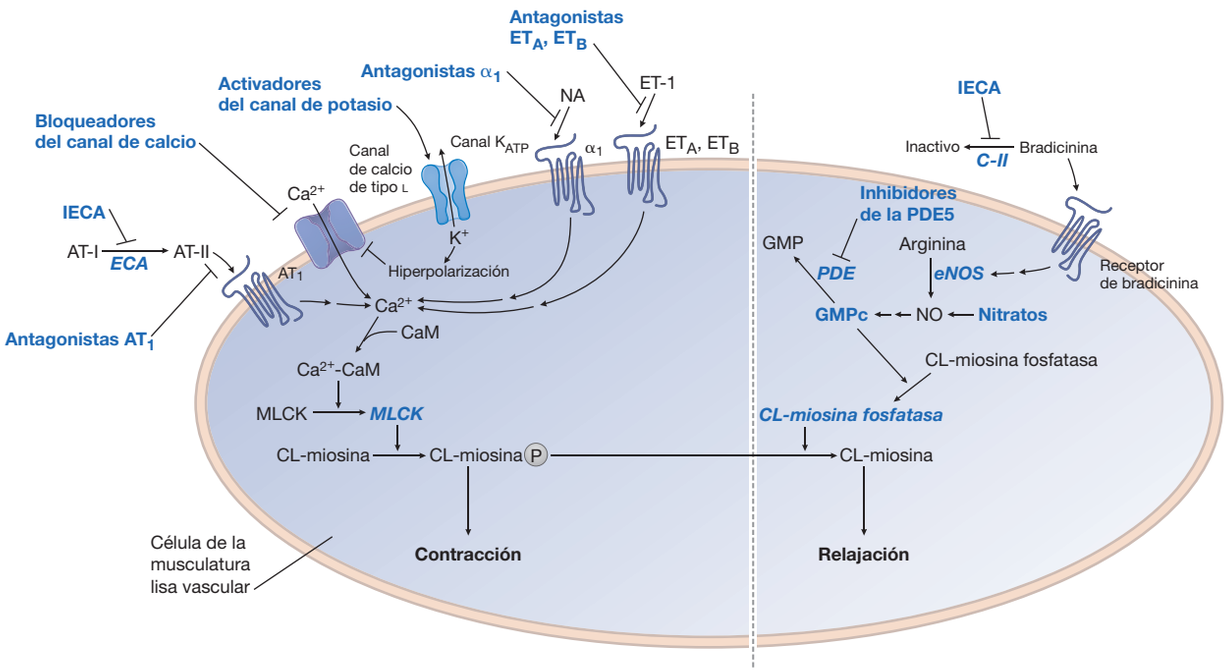


FIGURA 21-6. Sitios de acción de los vasodilatadores. Los vasodilatadores actúan en distintos sitios de la célula de la musculatura lisa vascular. *Parte izquierda:* los bloqueadores del canal de calcio y los activadores del canal de potasio inhiben la entrada de Ca^{2+} a las células de la musculatura lisa vascular disminuyendo la activación de canales de calcio de tipo L. Los IECA, los antagonistas AT_1, los antagonistas α_1 y los antagonistas del receptor de endotelina (ET_A, ET_B), todos ellos, disminuyen la señalización de Ca^{2+} intracelular. El Ca^{2+} citosólico disminuido produce una menor contracción de las células de la musculatura lisa vascular y, por tanto, relajación. *Parte derecha:* los IECA inhiben la cininasa II (C-II), lo que produce un aumento de la bradicinina. Los nitratos liberan NO. El sildenafilo y otros inhibidores de la PDE5 inhiben la fosfodiesterasa (PDE). Todos estos fármacos provocan un aumento del GMPc, un efecto que promueve la relajación de la musculatura lisa vascular. La forma activa de cada enzima aparece en cursiva y *azul*. α_1, receptor adrenérgico α_1; AT-I, angiotensina I; AT-II, angiotensina II; AT_1, receptor de angiotensina II; CaM, calmodulina; CL-miosina, cadena ligera de la miosina; eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial; ET-1, endotelina 1; IECA, enzima de conversión de la angiotensina; MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina; NA, noradrenalina.

renales V_2 para aumentar el volumen intravascular. Estos mediadores, que también desempeñan papeles importantes en la regulación de la volemia, se tratan con mayor detalle en el capítulo 20.

Mecanismos locales

Existe toda una serie de mecanismos de control local que modulan el tono vascular. La autorregulación es un mecanismo homeostático en el que las células de la musculatura lisa vascular responden a aumentos o descensos de la presión de perfusión por medio de vasoconstricción o vasodilatación, respectivamente, para mantener el flujo sanguíneo en valores relativamente constantes (flujo = presión de perfusión/resistencia). El tono vascular, y por tanto el flujo sanguíneo, también es regido por los metabolitos –como H^+, CO_2, O_2, adenosina, lactato, y K^+– producidos en el tejido circundante. Los mecanismos locales de la regulación del tono vascular predominan en los lechos vasculares de órganos esenciales (p. ej., corazón, cerebro, pulmón y riñón) para que el flujo sanguíneo, y por tanto el aporte de O_2, pueda ajustarse rápidamente a las demandas del metabolismo local de estos órganos.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Todos los fármacos que se abordan en este capítulo son **vasodilatadores,** es decir, son fármacos que actúan en la musculatura lisa vascular y/o en el endotelio vascular adyacente para disminuir el tono vascular. La mayoría de los vasodilatadores actúan reduciendo la contractilidad de los complejos de actinamiosina en las células de la musculatura lisa vascular. Existen varias categorías de vasodilatadores (fig. 21-6). Los donantes farmacológicos de NO –como los **nitratos orgánicos** y el **nitroprusiato de sodio**– provocan vasodilatación mediante la activación de la guanilato ciclasa, por lo que aumentan la desfosforilación de las cadenas ligeras de la miosina. Actuando en la misma vía molecular, los **inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 de GMPc (PDE5)** evitan la hidrólisis de GMPc y, por tanto, promueven la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina, especialmente en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso. Los **bloqueadores de los canales de calcio** provocan vasodilatación mediante la reducción de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}. Los **activadores de canales de potasio** inducen la vasodilatación abriendo canales de potasio sensibles al ATP; la hiperpolarización resultante de las células previene la activación de los canales de calcio regulados por voltaje necesarios para que se produzca una entrada de Ca^{2+} y la contracción de la musculatura lisa vascular. Los **antagonistas de los receptores de endotelina** bloquean la vasoconstricción mediada por endotelina. Los **antagonistas adrenérgicos α_1** inhiben la acción vasoconstrictora de la adrenalina y la noradrenalina endógenas. Los **inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)** y los **antagonistas del receptor de la angiotensina II subtipo 1 (AT_1)** inhiben los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II endógena, ya sea mediante la inhibición de la formación de angiotensina II (IECA) o mediante la obstrucción de la acción de la angiotensina II en sus receptores correspondientes (antagonistas AT_1). La **hidralazina** y los **antagonistas adrenérgicos β** también modulan el tono vascular. A continuación se desarrollan estas distintas clases de fármacos.

Nitratos orgánicos, óxido nítrico inhalado y nitroprusiato de sodio

Los nitratos orgánicos conforman uno de los tratamientos cardíacos más antiguos aún en uso. De hecho, el **trinitrato de glicerilo** –más comúnmente denominado **nitroglicerina (NTG)**– fue utilizado por primera vez para aliviar los síntomas de la angina hace más de 100 años. Hoy en día no sólo se indican nitratos orgánicos para las afecciones clásicas, como la angina de pecho estable, sino también para la angina inestable, el infarto agudo de miocardio, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (v. cap. 25).

Mecanismos de acción

En el interior del organismo, los nitratos orgánicos se reducen químicamente para liberar NO, un gas que puede disolverse en fluidos biológicos y membranas celulares. El NO puede reaccionar directamente con distintas biomoléculas, incluida la parte hemo de la guanilato ciclasa. El NO también puede sufrir transformaciones químicas para formar grupos S-nitrosotioles con residuos de cisteína (sulfhidrilo) existentes en las proteínas o con tioles intracelulares de baja densidad molecular como el glutatión. Como se ha descrito en detalle anteriormente, el NO es una molécula endógena señalizadora que provoca la relajación de la musculatura lisa vascular.

Es probable que los diversos nitratos orgánicos generen NO mediante distintos mecanismos químicos y bioquímicos, pero los detalles del funcionamiento del metabolismo del nitrato orgánico siguen sin comprenderse en su totalidad. Se ha sugerido la implicación de agentes reductores extracelulares e intracelulares (p. ej., grupos tiol) (fig. 21-7). El metabolismo que transforma los nitratos orgánicos en NO puede, al parecer, ser catali-

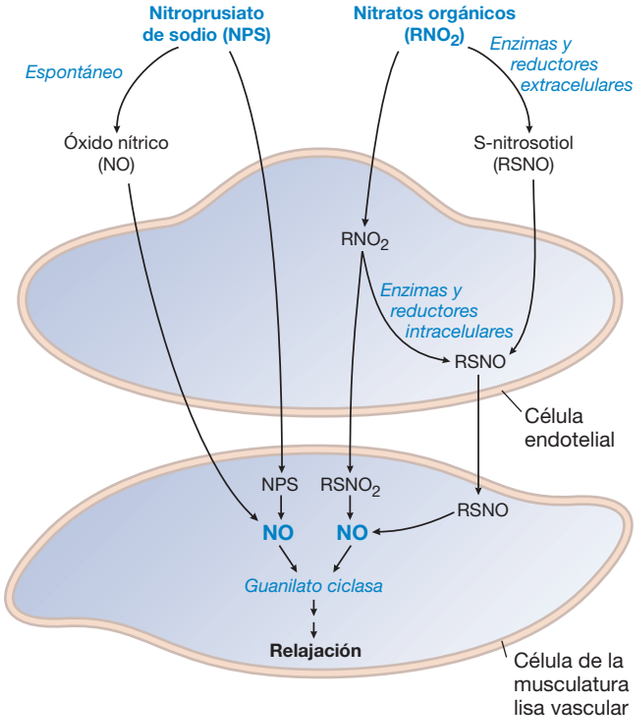


FIGURA 21-7. Biotransformación de nitratos orgánicos y nitroprusiato de sodio. Los nitratos orgánicos y el nitroprusiato de sodio aumentan las concentraciones locales de NO por medio de diferentes mecanismos. Los nitratos orgánicos tienen la estructura química RNO_2. El grupo nitro es reducido hasta formar NO en presencia de enzimas específicas y reductores extracelulares y/o intracelulares (p. ej., tioles). En contraste, el nitroprusiato de sodio libera NO de forma espontánea sin ayuda de las enzimas. Ambos fármacos producen relajación a través de la formación de NO. No obstante, la necesidad de nitratos orgánicos por parte de enzimas y/o reductores celulares específicos puede dar lugar a selectividad tisular. Dado que el nitroprusiato de sodio se transforma en NO de forma espontánea, no dilata los lechos vasculares de forma selectiva.

zado en los tejidos por enzimas específicas como la aldehído deshidrogenasa mitocondrial; se ha barajado la hipótesis de que la liberación enzimática de nitratos orgánicos puede permitir el «direccionamiento» de sus efectos a tejidos vasculares específicos. Otra alternativa es que algunas vías para el metabolismo del nitrato en tejidos específicos sean no enzimáticas (p. ej., las relacionadas con las reservas de tiol). Sea como fuere, lo que sí está claro es que, *aunque el NO puede dilatar tanto arterias como venas, la dilatación venosa es predominante en dosis terapéuticas.* La dilatación de las venas inducida por el NO aumenta la capacidad venosa, lo que produce un descenso en el retorno de sangre al lado derecho del corazón y, por tanto, a una disminución del volumen y la presión telediastólica de los ventrículos derecho e izquierdo. Este descenso de la precarga reduce la demanda de O_2 por parte del miocardio. Con concentraciones mayores de nitratos orgánicos, también puede darse vasodilatación arterial. En caso de que no se produzca taquicardia refleja, la vasodilatación arterial causa un descenso de la resistencia vascular sistémica, lo que conduce a un descenso de la tensión de la pared sistólica (poscarga) y a un descenso de la demanda de O_2 del miocardio.

En la circulación coronaria, la NTG dilata, sobre todo, las grandes arterias epicárdicas (fig. 21-8). También produce efectos mínimos en los vasos de resistencia coronarios (es decir, las arteriolas coronarias). Esta dilatación preferente de las grandes arterias epicárdicas por encima de las arteriolas coronarias más pequeñas evita que se desarrolle el **fenómeno del robo coronario,** que suele ocurrir con fármacos como el **dipiridamol** (v. cap. 22) que producen una dilatación intensa de los vasos de resistencia coronarios. No obstante, aún no se ha aclarado por completo cuál es el grado en el que la vasodilatación por medio de nitrato de las grandes arterias epicárdicas es responsable de los efectos beneficiosos de los nitratos en pacientes con angina. La deficiencia crónica de O_2 en el miocardio en pacientes con arteriopatía coronaria puede, mediante un mecanismo de autorregulación, provocar la dilatación máxima de las arterias coronarias, de forma que los vasodilatadores ya no pueden aumentar más el flujo sanguíneo coronario. Asimismo, las arterias coronarias endurecidas, calcificadas y ateroescleróticas pueden ser no distensibles, incluso frente a los vasodilatadores de las arterias coronarias.

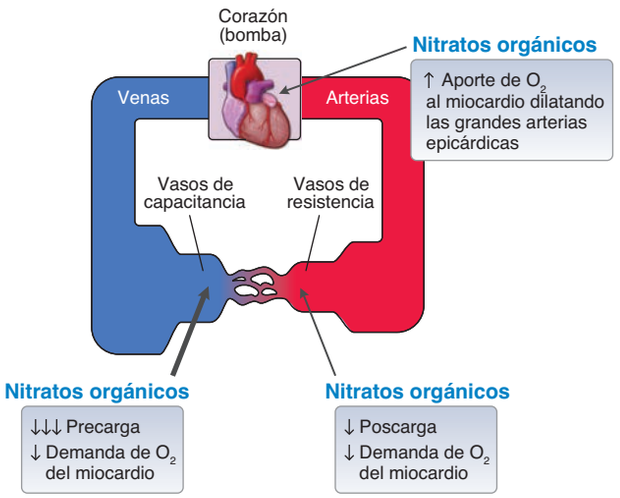


FIGURA 21-8. Sitios de acción de los nitratos orgánicos. Los nitratos orgánicos ejercen la mayor parte de su acción vasodilatadora sobre los vasos de capacitancia venosos. Esta selectividad da como resultado una precarga muy disminuida, por lo que la demanda de O_2 del miocardio también se reduce. Asimismo, los nitratos orgánicos dilatan ligeramente los vasos de resistencia arteriolares, lo que reduce la poscarga y la demanda de O_2 del miocardio. El aporte de O_2 al miocardio aumenta ligeramente por la dilatación de las grandes arterias epicárdicas.

Desde el punto de vista clínico, la administración de la dosis suficiente de nitratos orgánicos para vasodilatar las grandes arterias epicárdicas puede ser peligrosa, porque dicha dosis también puede inducir una excesiva vasodilatación arteriolar periférica e hipotensión resistente al tratamiento. Un descenso excesivo de la presión arterial media puede producir mareos, confusión y, en ocasiones, síncope manifiesto, e incluso puede provocar isquemia miocárdica. Dado que la perfusión coronaria depende del gradiente de presión entre la aorta y el endocardio durante la diástole, un descenso acusado de la presión aórtica diastólica puede determinar un aporte insuficiente de O_2 en el corazón. Es más, la hipotensión sistémica puede provocar **taquicardia refleja,** lo que también disminuye el aporte de O_2 al miocardio, acortando la diástole y, por tanto, el tiempo de perfusión del miocardio. Como ya se ha mencionado, la taquicardia refleja también puede dañar el delicado equilibrio entre el aporte de O_2 y la demanda del miocardio, por medio del aumento del consumo de O_2 por el miocardio. La taquicardia refleja suele observarse cuando los barorreceptores del arco aórtico y de los senos carotídeos detectan un descenso de la presión sanguínea. No obstante, en pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta, la taquicardia refleja es rara. Por tanto, pueden utilizarse nitratos para disminuir la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca (produciendo dilatación venosa y disminuyendo la presión telediastólica), sin riesgo importante de provocar taquicardia refleja. Los nitratos tienen varios efectos adversos importantes, como consecuencia de una vasodilatación excesiva; entre ellos se encuentran el sofoco, causado por la vasodilatación de los lechos vasculares cutáneos, y la cefalea, provocada por la vasodilatación de las arterias cerebrales.

En la actualidad existen varios tipos de preparados de nitratos orgánicos. Los más comúnmente utilizados son la **NTG,** el **dinitrato de isosorbida** y el **5-mononitrato de isosorbida** (fig. 21-9). Aunque estos nitratos orgánicos comparten el mismo mecanismo de acción, difieren en sus vías de administración y farmacocinética, lo que conduce a importantes diferencias en su utilidad terapéutica según el contexto clínico.

El **gas de NO inhalado** puede utilizarse para dilatar de forma selectiva la vasculatura pulmonar. Dado que el NO se inactiva rápidamente al unirse a la hemoglobina de la sangre, el gas NO tiene poco efecto en la presión sanguínea sistémica cuando se administra mediante inhalación. La terapia con NO inhalado ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria de los recién nacidos, pero aún está por comprobar su valor terapéutico en otras circunstancias caracterizadas por presión arterial pulmonar elevada (incluida la insuficiencia cardíaca y varias formas de enfermedad pulmonar).

El **nitroprusiato de sodio** es un derivado nitrato que consiste en un grupo nitroso, cinco grupos de cianuro y un átomo de hierro (fig. 21-10 A). Al igual que los nitratos orgánicos, el nitroprusiato de sodio provoca vasodilatación mediante la liberación de NO. No obstante, al contrario de lo que ocurre con los nitratos orgánicos, el nitroprusiato de sodio parece liberar el NO principalmente a través de un proceso no enzimático (fig. 21-7). Como resultado de esta transformación en NO, la acción del nitroprusiato de sodio no parece ir dirigida a tipos específicos de vasos y, por tanto, el fármaco dilata tanto las arterias como las venas.

El nitroprusiato de sodio se administra por vía intravenosa para conseguir un gran control hemodinámico en emergencias hipertensivas e insuficiencias cardíacas agudas. Por su rapidez de actuación, su efecto de corta duración y su gran eficacia, el

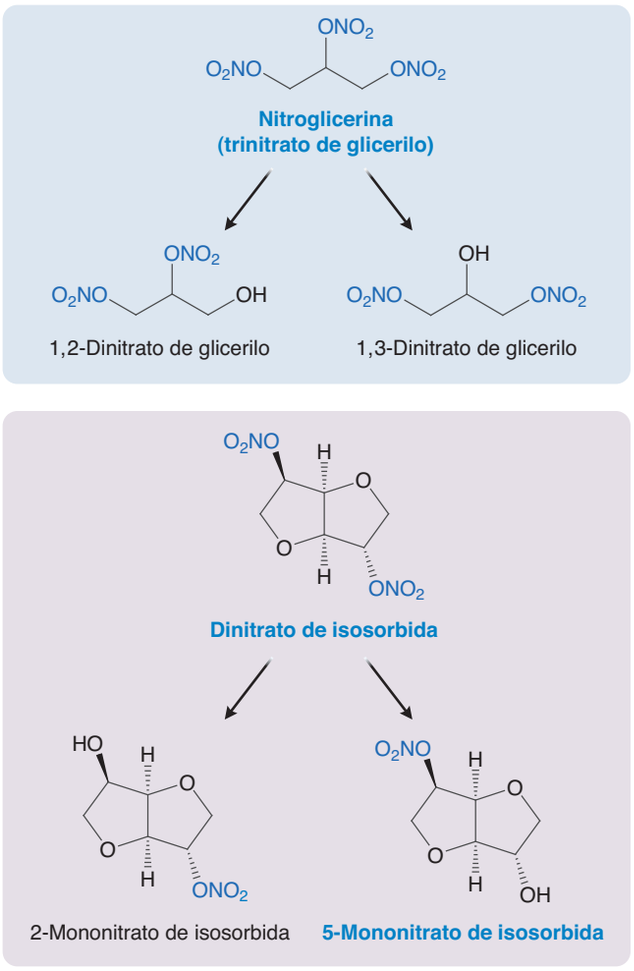


FIGURA 21-9. Estructuras químicas y metabolismo de la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida. La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida son nitratos biológicamente activos que se metabolizan en moléculas activas con una semivida más larga que sus compuestos originales. La nitroglicerina se desnitra para formar 1,2-dinitrato de glicerilo y 1,3-dinitrato de glicerilo; estos metabolitos activos tienen una semivida de unos 40 min. El dinitrato de isosorbida se desnitra para formar 2-mononitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida; estos metabolitos activos tienen una semivida de 2 h y 4 h, respectivamente.

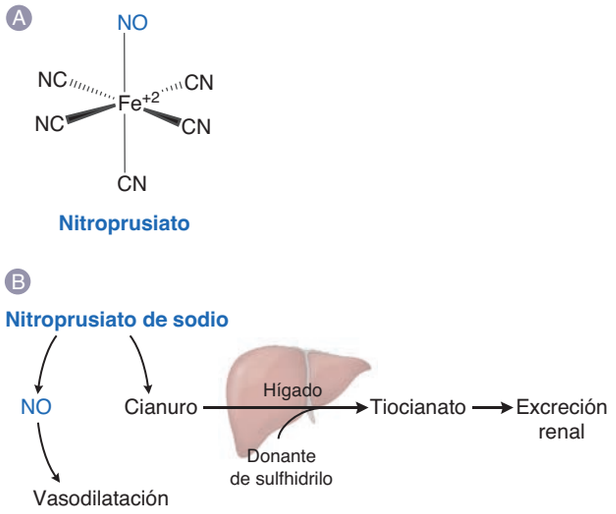


FIGURA 21-10. Estructura química y metabolismo del nitroprusiato de sodio. **A)** El nitroprusiato de sodio es un complejo de hierro, cianuro (CN), y un grupo nitroso (NO). **B)** El nitroprusiato de sodio se descompone espontáneamente para liberar NO y cianuro. El NO produce vasodilatación; el cianuro es metabolizado en el hígado para convertirse en tiocianato, que se excreta por el riñón. En caso de administración prolongada del fármaco o si existe insuficiencia renal, se puede producir una intoxicación por cianuro.

nitroprusiato de sodio debe administrarse mientras se realiza un control continuo de la presión sanguínea y una valoración cuidadosa de la dosis de fármaco suministrada y su correspondiente efecto. El nitroprusiato de sodio se descompone espontáneamente para liberar NO y cianuro (fig. 21-10 B). Después, el cianuro se transforma en tiocianato en el hígado, que luego es excretado por los riñones. Una acumulación excesiva de cianuro puede provocar trastornos del equilibrio acidobásico, arritmias cardíacas e incluso la muerte. Los pacientes con función renal insuficiente también pueden sufrir intoxicación por tiocianato, lo que provoca desorientación, psicosis, espasmos musculares y convulsiones.

Farmacocinética

La farmacocinética de distintos preparados y fórmulas de nitratos supone una base para tomar decisiones sobre el uso preferente de fármacos y dosis específicos en determinados contextos. Por ejemplo, la rapidez de actuación de las preparaciones de nitrato sublinguales se indica para el alivio rápido de ataques agudos de angina, mientras que otros nitratos de actuación más prolongada son más valiosos para la profilaxis de la angina en la gestión a largo plazo de la arteriopatía coronaria. La NTG *administrada por vía oral* y el dinitrato de isosorbida tienen poca biodisponibilidad porque las reductasas de nitratos orgánicos hepáticas metabolizan rápidamente estos fármacos. Para evitar el efecto de primer paso y para conseguir concentraciones terapéuticas en sangre en pocos minutos, la NTG o el dinitrato de isosorbida pueden administrarse *por vía sublingual*. La administración *intravenosa* de NTG está indicada cuando es necesaria una valoración constante del efecto del fármaco; por ejemplo, en el tratamiento de la angina inestable o la insuficiencia cardíaca aguda. La liberación lenta *transdérmica* y los preparados *bucales* de NTG proporcionan concentraciones terapéuticas estables de NTG que pueden ser útiles para la prevención de la angina en pacientes con arteriopatía coronaria estable. El NO *inhalado* tiene una semivida muy corta, y los efectos hemodinámicos en la circulación vascular pulmonar se invierten rápidamente cuando finaliza el tratamiento con inhalación de NO.

La NTG tiene una semivida corta (~5 min), tras la cual se desnitrifica para convertirse en metabolitos activos de dinitrato de glicerilo que tienen semividas más largas (~40 min) (fig. 21-9). Unas dosis equivalentes de **dinitrato de isosorbida** pueden ser más eficaces que la NTG, porque el dinitrato de isosorbida tiene una semivida más larga (cerca de 1 h). Los metabolitos parcialmente desnitrificados del dinitrato de isosorbida –2-mononitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida– tienen incluso semividas más largas (2-4 h, respectivamente) (fig. 21-9). El **5-mononitrato de isosorbida** se ha convertido en un fármaco terapéutico popular, no sólo porque tiene efectos terapéuticos prolongados, sino también porque el tracto intestinal lo absorbe bien y no es susceptible de ser metabolizado en gran parte en su primer paso por el hígado. La biodisponibilidad del 5-mononitrato de isosorbida administrado por vía oral es casi del 100%, lo que permite que sea mucho más efectivo que una cantidad equivalente de dinitrato de isosorbida. Tras la desnitrificación, los nitratos orgánicos suelen ser glucuronados en el hígado y excretados por vía renal.

Tolerancia farmacológica

Desafortunadamente, los efectos deseados de los nitratos pueden ser antagonizados por las respuestas compensatorias del sistema nervioso simpático (p. ej., un aumento reflejo del tono vascular simpático) y por respuestas compensatorias renales (p.ej., mayor retención de sales y agua). Además de estos mecanismos de **tolerancia fisiológica,** la **tolerancia farmacológica** a los nitratos orgánicos es un fenómeno importante y clínicamente relevante que limita en gran medida la eficacia de este tipo de vasodilatadores. La tolerancia farmacológica se documentó por primera vez en trabajadores de las fábricas de munición expuestos a nitratos orgánicos volátiles en su puesto de trabajo. Estos trabajadores sufrían fuertes cefaleas al principio de la semana de trabajo, pero a medida que transcurrían los días, éstas tendían a desaparecer y no aparecían de nuevo durante el resto de la semana. Sin embargo, al volver al trabajo tras un fin de semana sin estar expuestos al nitrato, las cefaleas volvían. Estas «cefaleas del lunes por la mañana» se atribuían a la ebriedad del fin de semana, pero pronto se constató que los efectos vasodilatadores de la NTG eran los responsables. El desarrollo de tolerancia a la NTG a medida que transcurrían los días hacía que se aliviaran las cefaleas, y la pérdida de tolerancia a la NTG durante el fin de semana provocaba que las cefaleas recurrieran al reincorporarse los trabajadores a su puesto de trabajo.

Aunque la tolerancia a los efectos adversos, como las cefaleas, puede ser deseable, *la tolerancia a los efectos antianginosos de los nitratos disminuye su eficacia clínica*. La tolerancia a la NTG no parece depender del modo de administración. Un aspecto importante es que resulta posible minimizar el desarrollo de la tolerancia modulando el programa de dosis para incluir «intervalos libres de nitratos» diarios. En el caso de la NTG transdérmica, simplemente retirar el parche de NTG cada noche puede reducir al mínimo el desarrollo de la tolerancia. No obstante, en casos de angina aguda, que requieren tratamiento ininterrumpido con nitratos para tratar los síntomas adecuadamente, los pacientes pueden experimentar un repunte de la angina durante períodos en los que no se les está administrando nitrato. Las propiedades farmacocinéticas del 5-mononitrato de isosorbida oral hacen de este preparado una solución atractiva al dilema de equilibrar la tolerancia al nitrato y el repunte de la angina: su elevada biodisponibilidad y su larga semivida producen períodos de altas concentraciones terapéuticas de plasma seguidos de períodos de concentraciones terapéuticas de nitrato bajas (sin llegar a cero). Los ejemplos de NTG transdérmica y 5-mononitrato de isosorbida oral ilustran cómo las propiedades farmacocinéticas de dos fármacos con mecanismos similares pueden tener un impacto importante en su utilidad terapéutica.

Aún no están claros los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al desarrollo de la tolerancia farmacológica a los nitratos orgánicos. En la actualidad existen dos hipótesis fundamentales. La primera, llamada hipótesis clásica (del sulfhidrilo), sugiere que la tolerancia es el resultado de la reducción intracelular de grupos con radicales sulfhidrilo, como el glutatión y/o otras formas de cisteína, que están implicados en la formación del NO a partir de nitratos orgánicos (v. fig. 21-7). Según la hipótesis del sulfhidrilo, la tolerancia puede ser atenuada o revertida mediante la administración de compuestos reducidos que contengan tiol, como la **N-acetilcisteína.** La segunda, la hipótesis de los radicales libres (superóxido), plantea que la tolerancia celular es el resultado de la formación de **peroxinitrato,** un metabolito muy reactivo del NO que parece inhibir la guanilato ciclasa. Según la hipótesis del superóxido, la tolerancia podría atenuarse o revertirse mediante fármacos que inhiben la formación de radicales libres. Dado que los mecanismos específicos que regulan la tolerancia al nitrato siguen sin estar claros, la forma más eficaz de prevenir la tolerancia es la utilización de una estrategia de dosificación que incluya un intervalo diario de concentraciones en plasma bajas en nitrato.

Otros efectos de los nitratos además de la vasodilatación

La generación de NO a partir de nitratos orgánicos puede provocar la relajación de otros tipos de musculatura lisa –como la esofágica, la bronquial, la biliar, la intestinal y la genitourinaria– además de la musculatura lisa vascular. De hecho, la *habilidad de la NTG de aliviar el dolor torácico similar al de la angina de los espasmos esofágicos puede dar lugar, en ocasiones, a un diagnóstico equivocado de arteriopatía coronaria.* No obstante, la acción de estos nitratos en la musculatura lisa no vascular suele tener poca importancia clínica.

El NO generado a partir de nitratos orgánicos actúa como fármaco antiplaquetario y como relajante de la musculatura lisa vascular. El aumento, mediado por el NO, de GMPc plaquetario inhibe la agregación plaquetaria; junto con el efecto vasodilatador de los nitratos, este efecto antiplaquetario puede disminuir las posibilidades de sufrir trombosis de la arteria coronaria. La inhibición de la agregación plaquetaria, inducida por nitratos, puede ser especialmente importante en el tratamiento de la **angina de reposo** (es decir, dolor torácico que ocurre de forma espontánea durante el reposo), ya que la angina de reposo suele ser el resultado de la formación de agregados plaquetarios oclusivos en las zonas donde hay lesiones ateroescleróticas de la arteria coronaria. La angina de reposo también es conocida como **angina inestable** porque las oclusiones trombóticas que provocan la angina de reposo pueden convertirse en oclusión coronaria completa y provocar un infarto de miocardio (v. cap. 25).

Contraindicaciones

Como ya se ha tratado anteriormente, los nitratos están contraindicados en pacientes con hipotensión y también en pacientes con presión intracraneal elevada, porque la vasodilatación mediada por NO de las arterias cerebrales puede elevar la presión intracraneal. Tampoco se aconsejan los nitratos para tratar el dolor torácico asociado a la miocardiopatía obstructiva hipertrófica porque la obstrucción puede empeorar por la reducción de la precarga mediada por el nitrato. Asimismo, los nitratos deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, ya que dependen de una precarga ventricular elevada para conseguir un gasto cardíaco óptimo. Otra contraindicación descubierta recientemente para la utilización de nitrato es la que afecta a pacientes que toman sildenafilo u otro tipo de inhibidor de la PDE5 para la disfunción eréctil. El caso de G. F. proporciona un ejemplo de los efectos nocivos de administrar conjuntamente nitratos orgánicos y sildenafilo (v. a continuación).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa previenen la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos (AMPc, GMPc) y su transformación en formas monofosforiladas (5'-AMP, 5'-GMP). Ciertos inhibidores de la fosfodiesterasa –como la **amrinona** y la **milrinona**– son selectivos de las isoformas de la fosfodiesterasa halladas principalmente en la musculatura lisa vascular y cardíaca, y se tratan más adelante en el capítulo 24.

El **sildenafilo** es el prototipo de inhibidor de la fosfodiesterasa, que es altamente selectivo para la **PDE5.** La PDE5 se expresa principalmente en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, pero también en la retina y en las células de la musculatura lisa vascular. Los inhibidores de la PDE5 se prescriben para la **dis-**

función eréctil, afección relativamente común en los hombres, como el señor G. F., que padecen enfermedad vascular. Entre otros inhibidores de la PDE5 podemos encontrar el **vardenafilo** y el **tadalafilo,** cuya eficacia terapéutica y efectos adversos son similares a los del sildenafilo. El tadalafilo tarda más tiempo en hacer efecto pero tiene una semivida más larga que los demás inhibidores de la PDE5. En la fisiología normal, el NO liberado desde las terminaciones nerviosas del pene activa la guanilato ciclasa de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, lo que produce una mayor concentración intracelular de GMPc, relajación de la musculatura lisa, entrada de sangre y erección del pene. Al inhibir la GMPc fosfodiesterasa de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, el sildenafilo, el vardenafilo y el tadalafilo pueden potenciar los efectos de la señalización endógena NO-GMPc y, por tanto, potenciar la erección del pene.

Aunque la PDE5 se expresa sobre todo en el tejido de la musculatura lisa eréctil, también lo hace, en cantidades pequeñas, en la vasculatura sistémica y pulmonar. Por tanto, aunque las actuaciones principales de los inhibidores de la PDE5 se localizan en el cuerpo cavernoso, los fármacos también pueden atenuar la hidrólisis de GMPc en la vasculatura por medio de la inhibición de pequeñas cantidades de PDE5 presentes en los lechos vasculares sistémicos y pulmonares. De hecho, la administración de altas dosis de sildenafilo resulta eficaz para tratar la hipertensión pulmonar, lo que demuestra que la inhibición de la PDE5 en la vasculatura pulmonar puede producir una relajación vascular clínicamente relevante.

Los efectos adversos de los inhibidores de la PDE5 posiblemente sean el resultado de la vasodilatación producida por los fármacos en la vasculatura sistémica. La cefalea y los sofocos probablemente estén causados por la vasodilatación de los lechos vasculares cerebral y cutáneo, respectivamente. El infarto de miocardio y la muerte súbita cardíaca relacionados con el sildenafilo también pueden estar relacionados con sus efectos vasodilatadores. Los inhibidores de la PDE5 sólo tienen un efecto insignificante en la presión sanguínea a las dosis que suelen usarse para tratar la disfunción eréctil, y el resto de efectos adversos son bastante poco comunes dadas las pequeñas cantidades de PDE5 existentes en la musculatura lisa vascular. No obstante, en caso de que haya un exceso de NO (p. ej., cuando los nitratos orgánicos se usen junto con inhibidores de la PDE5), la inhibición de la degradación de GMPc puede ampliar significativamente el efecto vasodilatador. Una vasodilatación excesiva puede producir hipotensión resistente aguda, tal como experimentó el señor G. F. tras tomar nitroglicerina y sildenafilo al mismo tiempo. Por tanto, *los tres inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que tomen nitratos orgánicos vasodilatadores:* tanto el sildenafilo, como el vardenafilo y el tadalafilo interactúan de forma potencialmente peligrosa con los nitratos. Otro efecto adverso que se ha descrito recientemente en informes de casos consiste en una posible asociación de los inhibidores de la PDE5 con una pérdida transitoria o incluso permanente de la visión debido a un estado que se conoce como **neuropatía óptica isquémica no arterítica.** No se sabe a ciencia cierta si son los inhibidores de la PDE5 los que provocan este estado o si hay otros factores implicados; a los pacientes que toman inhibidores de la PDE5 se les aconseja que sean conscientes de este efecto adverso, prestando especial atención a los pacientes con episodios anteriores de pérdida de visión, ya que la exposición al fármaco puede someterles a mayor riesgo.

Dadas las graves consecuencias de combinar nitratos orgánicos e inhibidores de la PDE5, cabría preguntarse si los fármacos vasodilatadores no nitratos también están contraindicados en pacientes, como el señor G. F., que toman sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo. En un estudio preliminar, el grado de reducción de la presión sanguínea en un grupo que tomaba simultáneamente sildenafilo y amlodipino, un vasodilatador bloqueador de los canales de calcio, no difería de forma significativa del grupo que tomaba sildenafilo y un placebo. No obstante, los pacientes que tomen antihipertensores vasodilatadores junto con un inhibidor de la PDE5 pueden considerarse *en riesgo* por hipotensión potencialmente peligrosa. Teóricamente, el riesgo puede ser incluso mayor para los pacientes que tomen un inhibidor de la PDE5 junto a un vasodilatador antihipertensor y un fármaco que inhiba la degradación del inhibidor de la PDE5 por medio del P450 3A4 hepático (v. cap. 4).

Bloqueadores de los canales de calcio

En contraste con los nitratos orgánicos, que tienen efectos farmacológicos limitados principalmente a la vasculatura, los bloqueadores de los canales de calcio actúan tanto en la musculatura lisa vascular como en el miocardio. Otra diferencia importante que existe entre los nitratos orgánicos y los bloqueadores de los canales de calcio consiste en que, mientras los nitratos orgánicos tienen una actividad principalmente venodilatadora, los bloqueadores de los canales de calcio son, en general, dilatadores arteriolares. Los bloqueadores de los canales de calcio suelen utilizarse para tratar la hipertensión, ciertas arritmias cardíacas y algunos tipos de angina.

Mecanismo de acción

Se han identificado distintos subtipos de canales de calcio regulados por voltaje (denominados canales L, T, N y P). Estos subtipos se diferencian entre sí por sus propiedades electroquímicas y biofísicas y por su patrón de distribución tisular. La entrada de Ca^{2+} a través del canal de tipo L es un factor determinante del tono vascular y de la contractilidad cardíaca. Todos los bloqueadores de los canales de calcio actualmente en uso actúan inhibiendo la entrada de Ca^{2+} a través del canal de tipo L, aunque los distintos tipos de esta clase de fármaco tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas notablemente diferentes.

En las células de la musculatura lisa, la menor entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L hace que las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} sean bajas, reduciendo así la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina mediada por Ca^{2+}-CaM, la interacción de actina-miosina y la contractilidad de la musculatura lisa (v. fig. 21-3). Aunque los bloqueadores de los canales de calcio pueden relajar muchos tipos de músculos lisos (p. ej., bronquiolar y gastrointestinal), parece que su mayor efecto se produce sobre la musculatura lisa vascular. Además, la musculatura lisa arterial responde mejor que la musculatura lisa venosa. La vasodilatación de las arteriolas de resistencia reduce la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea arterial, lo que disminuye, por tanto, la presión de la pared sistólica ventricular y la demanda de O_2 por parte del miocardio. La dilatación de las arterias coronarias, inducida mediante fármacos, puede aumentar también el aporte de O_2 al miocardio, mejorando aún más el desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 en pacientes con angina. En los cardiomiocitos, la reducción de la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L produce un descenso de la contractilidad del miocardio, del ritmo del marcapasos del nódulo sinoauricular (SA), y de la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular (AV). (Para más información sobre los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio en la conducción del impulso cardíaco, v. cap. 23).

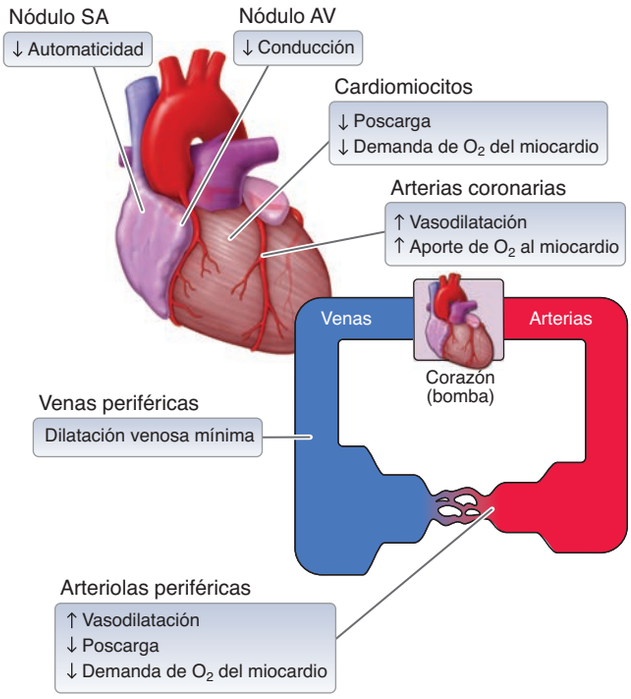


FIGURA 21-11. Sitios de acción de los bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio dilatan las arterias coronarias y las arteriolas periféricas, pero no las venas. Asimismo, reducen la contractilidad cardíaca, la automaticidad en el nódulo sinoauricular (SA) y la conducción en el nódulo auriculoventricular (AV). La dilatación de las arterias coronarias aumenta el aporte de O_2 al miocardio. La dilatación de las arteriolas sistémicas (periféricas) reduce la poscarga y, por tanto, la demanda de O_2 del miocardio. No obstante, algunos bloqueadores de los canales de calcio, en especial las dihidropiridinas, provocan taquicardia refleja lo que, paradójicamente, aumenta la demanda de O_2 del miocardio *(no se muestra en la figura)*. Una menor contractilidad cardíaca y una menor automaticidad del nódulo SA también disminuyen la demanda de O_2 del miocardio. La inhibición de la conducción del nódulo AV por parte de algunos bloqueadores de los canales de calcio los hace útiles como antiarrítmicos. Nótese que los efectos ilustrados aquí son efectos representativos de este tipo de fármacos; los fármacos individuales son más o menos selectivos para cada uno de estos efectos (v. tabla 21-2).

Es importante destacar que los bloqueadores de los canales de calcio no afectan significativamente a la musculatura esquelética, dado que los músculos esqueléticos dependen, básicamente, de las reservas intracelulares de Ca^{2+} (es decir, Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico) para apoyar el acoplamiento excitación-contracción, y no se basa en la entrada transmembrana del Ca^{2+} a través del canal de tipo L. También debe hacerse una distinción entre los relajantes de la musculatura lisa que bloquean la entrada de Ca^{2+} a través del canal de calcio de tipo L en las células de la musculatura lisa vascular y los relajantes de los músculos esqueléticos que bloquean la neurotransmisión mediada por el receptor nicotínico de la acetilcolina en la unión neuromuscular (v. cap. 9).

Clases químicas

En la actualidad se están usando tres clases químicas de bloqueadores de los canales de calcio en la práctica clínica –las **dihidropiridinas** (como el nifedipino, el amlodipino y el felodipino), las **benzotiazepinas** (como el diltiazem) y las **fenilalquilaminas** (como el verapamilo). Las tres clases bloquean el canal de calcio tipo L, pero cada clase tiene efectos farmacológicos distintos. Las diferencias son, en parte, atribuibles a que se unen en distintos lugares del canal de calcio: el nifedipino se une al sitio de unión N, el diltiazem al sitio de unión D y el verapamilo al de unión V. Los lugares de unión D y V se solapan, mientras que el N está en una región diferente del canal de calcio. El diltiazem y el verapamilo interfieren su unión al canal mutuamente de manera compleja, como podría esperarse de dos fármacos que tienen lugares de unión que se solapan. El nifedipino y el diltiazem se unen sinérgicamente, mientras que el nifedipino y el verapamilo se inhiben de forma recíproca en su unión al canal. La complejidad se hace aún mayor por las diferentes afinidades de los bloqueadores de los canales de calcio por los distintos estados conformacionales del canal. Los fármacos, además, tienen una selectividad tisular diferencial, puede que porque las distintas conformaciones del canal son predominantes en determinados tejidos.

El **nifedipino** y el **amlodipino** son tipos representativos de la clase de dihidropiridinas bloqueadoras de los canales de calcio. Comparados con los demás bloqueadores de estos canales, las dihidropiridinas provocan una significativa mayor vasodilatación arterial, pero tienen poco efecto en el tejido cardíaco. Comparadas con el diltiazem y el verapamilo, las dihidropiridinas provocan menos depresión de la contractilidad del miocardio y tienen efectos mínimos en la automaticidad del nódulo SA y en la velocidad de conducción del nódulo AV (fig. 21-11).

El amlodipino (dihidropiridina de tercera generación) se diferencia del nifedipino (dihidropiridina de primera generación), principalmente, por sus propiedades farmacocinéticas. Dado que el amlodipino tiene una pK_a de 8,7, a pH fisiológico predomina su forma cargada positivamente. Esta carga positiva permite al amlodipino unirse a las membranas celulares (que suelen estar cargadas negativamente) con una elevada afinidad y contribuye a que la concentración máxima plasmática tarde en alcanzarse y a que su metabolismo hepático sea lento (v. a continuación).

El **clevidipino** es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio recientemente autorizada que sólo está disponible para su administración intravenosa. Se administra como infusión continua para el tratamiento de urgencias y emergencias hipertensivas.

Comparados con las dihidropiridinas, los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, **diltiazem** y **verapamilo,** tienen una proporción más baja de selectividad vascular:cardíaca (tabla 21-2). En el corazón, tanto el diltiazem como el verapamilo actúan como inotrópicos negativos; aunque el verapamilo tiene un efecto supresor mayor en la contractilidad cardíaca que el diltiazem. Es más, dado que el diltiazem y el verapamilo no sólo reducen la entrada transmembrana de calcio, sino que también disminuyen el ritmo de recuperación del canal de calcio, la conducción cardíaca (es decir, la automaticidad y velocidad de conducción) es reducida significativamente por estos fármacos. Por el contrario, como se ha mencionado antes, las dihidropiridinas no alteran mucho el ritmo de recuperación del canal de calcio y, por tanto, sólo tiene efectos menores sobre la automaticidad y la velocidad de conducción.

Farmacocinética

Los bloqueadores del canal de calcio suelen ser administrados en dosis por vía oral, aunque también están disponibles las fórmulas intravenosas de diltiazem y verapamilo. El nifedipino y el verapamilo son excretados por el riñón, mientras que el diltiazem por el hígado. Algunas propiedades farmacocinéticas de estos fármacos no son muy favorables. En primer lugar, la biodisponibilidad de las fórmulas orales de nifedipino, diltiazem y verapamilo es reducida por su metabolismo de primer paso en el intestino y el hígado. Es más, el nifedipino oral comienza a actuar rápidamente (<20 min) y puede provocar una caída precipitada y rápida de la presión sanguínea. A su vez, esta hipotensión inducida por el fármaco puede activar una taquicardia refleja aguda, lo que puede

TABLA 21-2. Selectividad de los bloqueadores de los canales de calcio

	VASODILATACIÓN (ARTERIOLAS PERIFÉRICAS Y ARTERIAS CORONARIAS)	DEPRESIÓN DE LA CONTRACTILIDAD CARDÍACA	DEPRESIÓN DE LA AUTOMATICIDAD (NÓDULO SA)	DEPRESIÓN DE LA CONDUCCIÓN (NÓDULO AV)
Nifedipino	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamilo	4	4	5	5

Los efectos de las tres clases distintas de bloqueadores de los canales de calcio en el tono vascular, la contractilidad cardíaca, el ritmo cardíaco y la conducción del nódulo AV se clasifican de 0 a 5; 0 = ningún efecto; 5 = efecto importante. Nótese que el nifedipino es el fármaco más selectivo para la vasodilatación periférica, mientras que el diltiazem y el verapamilo tienen efectos más selectivos en el corazón.

empeorar la isquemia miocárdica por el aumento de la demanda y la reducción del aporte de O_2 al miocardio (este último debido al descenso del tiempo de llenado diastólico). Además, la corta semivida del nifedipino oral (alrededor de 4 h) requiere que este fármaco sea administrado frecuentemente.

El amlodipino y el nifedipino comparten perfiles farmacodinámicos similares, pero sus perfiles farmacocinéticos difieren significativamente. La gran biodisponibilidad del amlodipino le permite ser efectivo con dosis menores porque una mayor proporción del fármaco administrado llega a la circulación sistémica sin ser modificada. El pico tardío de la concentración plasmática del amlodipino y su inicio de acción más lento pueden ser las razones por las que, comparado con el nifedipino, el amlodipino provoca mucha menos taquicardia refleja. La degradación hepática lenta del amlodipino contribuye a que tenga una semivida larga en plasma (sobre 40 h) y un efecto de larga duración, lo que permite administrar una sola dosis diaria.

Toxicidad y contraindicaciones

La toxicidad de los bloqueadores de los canales de calcio está basada principalmente en su mecanismo y, por tanto, suele ser una extensión de sus acciones. Los sofocos (efecto adverso habitual del nifedipino) y el estreñimiento (efecto adverso común del verapamilo) es probable que sean provocados por una relajación excesiva de la musculatura lisa en la vasculatura cutánea y en el tracto gastrointestinal, respectivamente. Llevados al exceso, los efectos cronótropos e inótropos negativos del verapamilo y el diltiazem pueden producir braquicardia, bloqueo AV e insuficiencia cardíaca. A los pacientes que toman antagonistas adrenérgicos β (que también son inotrópicos negativos) suele recomendárseles que no tomen también diltiazem o verapamilo, porque existe una probabilidad mayor de depresión cardíaca excesiva. Algunos estudios han sugerido que los bloqueadores de los canales de calcio aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y que, por tanto, los bloqueadores de los canales de calcio están contraindicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Algunos informes también sugieren que el nifedipino, un fármaco de acción corta, se asocia a un riesgo mayor de isquemia e infarto de miocardio, debido a la tendencia de este fármaco a alterar el equilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 miocárdicos (v. anteriormente).

Activadores de los canales de potasio

Los activadores de los canales de potasio provocan vasodilatación arterial directa mediante la apertura de los **canales de potasio modulados por ATP** (a veces llamados **canales K^+_{ATP}**) en la membrana plasmática de las células de la musculatura lisa vascular. Dado que estos fármacos actúan por un mecanismo totalmente diferente al de otros vasodilatadores, los activadores de los canales K^+_{ATP} representan una familia de fármacos de gran potencia que puede utilizarse para tratar las hipertensiones que no responden a otros tratamientos antihipertensores.

¿Cuál es la función normal de los canales de potasio modulados por ATP? Recuérdese que el potencial de equilibrio de Nernst para el K^+ es alrededor de –90 mV, mientras que el potencial de membrana en reposo es menos negativo que este valor. Por tanto, la apertura de los canales de potasio *hiperpolariza* la membrana. Si se abre un número suficiente de canales de potasio al mismo tiempo, los estímulos excitadores normales no son capaces de promover la despolarización de la membrana. En ausencia de despolarización, los canales de calcio controlados por voltaje no se abren, por lo que se inhibe la entrada de Ca^{2+} y la contracción de la musculatura lisa (v. fig. 21-6).

Entre los fármacos activadores de los canales de K^+_{ATP} se encuentran el **minoxidil,** el **cromakalim,** el **pinacidil** y el **nicorandil.** Estos fármacos actúan principalmente en las células de la musculatura lisa arterial y, por tanto, disminuyen la presión sanguínea arterial. Entre los efectos adversos que provocan los activadores de los canales de K^+_{ATP} están la cefalea, causada por la dilatación excesiva de las arterias cerebrales, y los sofocos, provocados por la dilatación excesiva de las arterias cutáneas. Cuando los vasodilatadores arteriales (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio o activadores de los canales de K^+_{ATP}) se utilizan en régimen de monoterapia, el descenso de la presión arterial suele provocar una descarga refleja simpática, lo que produce taquicardia y un aumento del trabajo cardíaco. Como se ha mencionado anteriormente al tratar el tema del nifedipino, la descarga refleja simpática puede alterar el equilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 miocárdicos, desencadenando isquemia miocárdica; este efecto es de especial preocupación para pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria. No obstante, la utilización de antagonistas adrenérgicos β junto con vasodilatadores arteriales puede ayudar a bloquear los efectos de la actividad refleja simpática, y mantener por tanto la utilidad terapéutica de los vasodilatadores arteriales.

Antagonistas de los receptores de endotelina

El **bosentano** es un antagonista competitivo de los receptores ET_A y ET_B. Está autorizado para tratar la hipertensión pulmonar. En las pruebas clínicas realizadas en pacientes con disnea grave relacionada con hipertensión pulmonar, el bosentano mejoró significativamente la distancia de prueba de marcha de

6 minutos (es decir, la distancia que un paciente puede andar en 6 min) y redujo la resistencia vascular pulmonar relativa al placebo. El efecto adverso más importante del bosentano consiste en la elevación de las transaminasas séricas, con un 10 % de los pacientes con elevaciones que superan tres veces los límites máximos normales. Por tanto, es necesario hacer controles mensuales de las pruebas funcionales hepáticas a los pacientes que toman bosentano.

El **ambrisentán** es un antagonista del receptor de la endotelina con relativa especificidad por el receptor ET_A. Al igual que ocurre con el bosentano, los pacientes con hipertensión pulmonar mejoraron la distancia de la prueba de marcha de 6 minutos y aumentaron el estado funcional al tomar este medicamento. El ambrisentán puede tener menos hepatotoxicidad que el bosentano.

Otros fármacos que modulan el tono vascular

Hidralazina

La **hidralazina** es un vasodilatador arteriolar que se administra por vía oral y que se utiliza, en ocasiones, para tratar la hipertensión, así como la insuficiencia cardíaca, en combinación con el dinitrato de isosorbida. Aún no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción de la hidralazina; algunos estudios sugieren que está relacionado con la hiperpolarización de la membrana, la apertura del canal K^+_{ATP} y la inhibición de la liberación de Ca^{2+} inducida por el IP_3 del retículo sarcoplásmico en las células de la musculatura lisa vascular. La hidralazina parece prevenir el desarrollo de la tolerancia al nitrato, quizá mediante la inhibición de la producción vascular de superóxido. Recientemente se ha descubierto que un comprimido compuesto por dinitrato de isosorbida e hidralazina reduce la morbimortalidad en afroamericanos con insuficiencia cardíaca avanzada; todavía falta por determinar si los beneficios de este tratamiento pueden ampliarse a pacientes de otros grupos de población. Sin embargo, si el éxito de este tratamiento mediante la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida para tratar la insuficiencia cardíaca está relacionado con la capacidad de la hidralazina de prevenir la tolerancia al nitrato, estos fármacos pueden ser muy eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

La utilización de hidralazina ha estado limitada porque inicialmente se pensaba que la dosificación permanente requerida para realizar un control constante de la presión sanguínea y el rápido desarrollo de taquifilaxia a sus efectos antihipertensores hacían que la utilización crónica de este fármaco no fuera posible. A medida que se están apreciando los beneficios de la terapia combinada para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, puede que la hidralazina se empiece a utilizar de forma más eficaz, sobre todo en pacientes para los cuales otros vasodilatadores (p. j., IECA) estén contraindicados.

La hidralazina generalmente tiene una biodisponibilidad baja, dado que es metabolizada en gran parte en su primer paso por el hígado. No obstante, el ritmo de metabolización depende de si el paciente es un acetilador lento o rápido. En los acetiladores lentos (v. cap. 4), la hidralazina tiene un ritmo más lento de degradación hepática y, por tanto, una mayor biodisponibilidad y concentraciones en plasma más elevadas. Un efecto adverso poco común de la hidralazina consiste en el desarrollo de un síndrome similar al lupus eritematoso reversible, que ocurre principalmente en acetiladores lentos.

Antagonistas adrenérgicos α_1

La adrenalina y la noradrenalina estimulan los **receptores adrenérgicos α_1** en la musculatura lisa vascular, y por tanto inducen la vasoconstricción. El receptor adrenérgico α_1 es un receptor acoplado a la proteína G que se asocia con la proteína heterotrimérica G_q, que activa la fosfolipasa C para que genere inositol trisfosfato y diacilglicerol. Los antagonistas adrenérgicos α_1, como la **prazosina,** bloquean los receptores adrenérgicos α_1 en las arteriolas y vénulas, lo que produce vasodilatación. El efecto de estos fármacos es mayor en las arteriolas que en las vénulas. Los antagonistas adrenérgicos α_1 provocan una reducción significativa de la presión arterial, por lo que son útiles en el tratamiento de la hipertensión. El comienzo del tratamiento con antagonistas adrenérgicos α_1 puede asociarse a hipotensión ortostática. Como ocurre con otros vasodilatadores arteriales, los antagonistas adrenérgicos α_1 también pueden provocar retención de sal y agua. Los antagonistas adrenérgicos β y los diuréticos pueden utilizarse junto a los antagonistas adrenérgicos α_1 para mitigar estas respuestas compensatorias. Algunos antagonistas adrenérgicos α_1, como la **terazosina,** se utilizan principalmente para inhibir la contracción de la musculatura lisa no vascular (p. ej., musculatura lisa prostática), pero estos fármacos sólo tienen cierto efecto sobre la vasculatura (v. cap. 10).

Antagonistas adrenérgicos β

La activación de los **receptores adrenérgicos β_2** en las células de la musculatura lisa vascular produce vasodilatación. El aumento de AMPc intracelular inducido por la estimulación del receptor β_2 puede provocar la relajación de la musculatura lisa mediante la aceleración de la inactivación de la cinasa de la cadena ligera de miosina y el aumento de la expulsión de Ca^{2+} de la célula. La activación de receptores adrenérgicos β_2 en las células endoteliales también produce vasodilatación a través de la activación de la eNOS. Pese a la acción vasodilatadora beneficiosa de los agonistas β_2 y β_3 en la circulación sistémica, los *antagonistas* adrenérgicos β son de una importancia clínica fundamental en el tratamiento de la hipertensión, la angina, las arritmias cardíacas y otras enfermedades. Actuando sobre los receptores adrenérgicos β_1 cardíacos, los antagonistas adrenérgicos β tienen efectos inótropos y cronótropos negativos en el corazón; esto reduce el gasto cardíaco, lo que constituye un factor determinante tanto de la demanda de O_2 del miocardio como de la presión sanguínea (v. ecuación 21-2). Los efectos cardíacos de los antagonistas adrenérgicos β se tratan en mayor profundidad en el capítulo 10. Estos fármacos también afectan de manera importante a la vasculatura: el antagonismo de los receptores adrenérgicos β_2 en las células de la musculatura lisa vascular puede producir vasoconstricción sin oposición, mediada por los receptores adrenérgicos α_1 y, por tanto, dar lugar a un aumento de la resistencia vascular sistémica. Cabe destacar que, aunque algunos antagonistas adrenérgicos β pueden aumentar la resistencia vascular sistémica al principio, el efecto global, en la mayoría de los casos, consiste en un *descenso* de la presión sanguínea. Este efecto hipotenso es un reflejo de la combinación del efecto inótropo negativo (que conlleva un descenso del gasto cardíaco), la inhibición de la secreción de renina y los efectos de los antagonistas adrenérgicos β en el sistema nervioso central.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

Tal como se plantea en el capítulo 20, la inhibición del sistema renina-angiotensina produce una vasorrelajación considerable. El efecto hipotensor de los IECA puede estar provocado, en parte, por un descenso del catabolismo de la bradicinina, un vasorrelajante liberado en respuesta a estímulos inflamatorios. Los antagonistas de los receptores AT_1, que inhiben de forma selectiva la vasoconstricción mediada por angiotensina II en el órgano diana, tienen un efecto más directo. Los IECA y los antagonistas de los

receptores AT_1 se consideran vasodilatadores «equilibrados» porque afectan tanto al tono arterial como al venoso. Ambas clases de fármacos son eficaces para el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca, según se analiza en el capítulo 25.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El tono vascular está sujeto a un control muy estricto, según cabe esperar de un sistema que debe irrigar todos los tejidos del organismo. El tono vascular supone un equilibrio entre la contracción y la relajación de la musculatura lisa vascular. La vasoconstricción se produce cuando un aumento del Ca^{2+} intracelular activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina dependiente de Ca^{2+}-CaM (MLCK).

A su vez, la MLCK fosforila cadenas ligeras de miosina y permite la formación de puentes cruzados de actina-miosina. La musculatura lisa vascular se relaja cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} vuelve a los valores basales y las cadenas ligeras de miosina son desfosforiladas, lo que finaliza la formación de puentes cruzados de actina-miosina. El tono vascular resulta influido por el estado de las células de la musculatura lisa vascular y de las células endoteliales que las recubren, por la inervación simpática y por los reguladores neurohormonales y locales.

Existen diversos tratamientos con fármacos que modulan distintos componentes de este sistema crítico, con importantes diferencias en lo que a mecanismos moleculares y efectos se refiere. Entre las clases de vasodilatadores podemos encontrar nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, activadores de los canales de potasio, antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1, IECA, antagonistas de los receptores AT_1, y antagonistas de los receptores de la endotelina (v. fig. 21-6). Los nitratos dilatan, sobre todo, las venas, no las arterias. Estos fármacos actúan liberando NO en las células de la musculatura lisa vascular; a su vez, el NO activa la guanilato ciclasa, lo que aumenta el GMPc intracelular, lo que a su vez activa la proteína cinasa dependiente del GMPc, que activa, a su vez, la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, que a su vez detiene la formación de puentes cruzados de actina-miosina. Los bloqueadores de los canales de calcio actúan sobre todo en las arterias y en las arteriolas de resistencia, y también pueden tener efectos directos en el corazón. Estos fármacos provocan vasodilatación mediante la obstrucción de los canales de calcio de tipo L controlados por voltaje en la membrana plasmática de las células de la musculatura lisa vascular, por lo que inhiben, a través de estos canales, la entrada del Ca^{2+} necesario para la contracción. Los activadores de los canales K^+_{ATP}, como ocurre con los bloqueadores de los canales de calcio, dilatan, principalmente, las arterias, no las venas. Esta clase de fármacos abre los canales de K^+ modulados por ATP, por lo que hiperpolarizan las células de la musculatura lisa vascular y previenen la activación de canales de calcio controlados por voltaje, necesaria para producir una entrada de Ca^{2+} y la contracción muscular. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1, los de los receptores AT_1 y los de la endotelina previenen la vasoconstricción mediante la inhibición de la activación de sus receptores respectivos por parte de los agonistas endógenos.

Los mecanismos que controlan el tono vascular son regulados a través de diversas vías de señalización que se interconectan. La ciencia emergente de la biología de sistemas combina enfoques matemáticos, informáticos y experimentales para comprender vías de señalización complejas en toda una serie de tejidos y órganos. Este enfoque integrado de la señalización proporcionará información cuantitativa novedosa con respecto a la interacción de vías de señalización intracelulares en la vasculatura, y puede conducir a la identificación de nuevos objetivos para los fármacos. Por ejemplo, la comprensión de las relaciones entre las vías reguladoras moduladas por GMPc en las células de la musculatura lisa vascular ha conducido recientemente a nuevas aplicaciones terapéuticas para los inhibidores de la PDE5, como el sildenafilo, en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca.

Una nueva clase de fármacos, como por ejemplo la **ranolazina,** parece tener efectos directos mínimos sobre la contractilidad cardíaca en el tono vascular, pero es al parecer eficaz en el tratamiento de la angina. Este fármaco y otros nuevos pueden ejercer sus principales efectos terapéuticos en el sistema cardiovascular alterando las vías metabólicas en los tejidos diana. El **nebivolol,** un antagonista adrenérgico β recientemente autorizado, tiene la interesante propiedad de ser, al mismo tiempo, un antagonista adrenérgico β_1 y un agonista adrenérgico β_3. Este fármaco, que parece ser tan eficaz como otros antagonistas adrenérgicos β en el tratamiento de la hipertensión, combina el antagonismo selectivo sobre los receptores adrenérgicos β_1 cardíacos con la estimulación de los receptores β_3, que activan la óxido nítrico sintasa en la vasculatura. Si se continúan elucidando las complejas vías de señalización, es muy probable que se lleguen a identificar nuevos puntos de intervención farmacológica en el medio celular de la pared vascular, lo que ayudará a integrar la farmacología del tono vascular en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular.

Lecturas recomendadas

Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524–2533. (*Un caso informativo en forma de viñeta y revisión de la fisiopatología y la farmacoterapia de la angina de pecho.*)

Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeuticagent. *Cardiovasc Res* 2007;75:339–348. (*Una revisión muy útil de las aplicaciones terapéuticas del óxido nítrico inhalado.*)

Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension.*Clin Ther* 2009;31:447–462. (*Una revisión de los ensayos sobre un antagonista adrenérgico recientemente autorizado que posee simultáneamente propiedades antagonistas β_1 y β_3.*)

Mark JD, Griffi ths M, Evans TW. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapyin adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683–2695. (*Revisa la historia del NO inhalado y las indicaciones actuales de este tratamiento.*)

Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiologyand therapeutics. *Pharm Ther* 2009;122:216–238. (*Esta revisión explora los mecanismos y tratamientos dependientes del GMP cíclico para el control del tono vascular y la fucnión cardíaca.*)

TABLA RESUMEN DE MEDICAMENTOS. Farmacología del tono vascular

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
NITRATOS ORGÁNICOS, ÓXIDO NÍTRICO INHALADO Y NITROPRUSIATO DE SODIO *Mecanismo: nitratos y nitroprusiato: donan NO, lo que activa la guanilato ciclasa y aumenta la desfosforilación de la cadena ligera de miosina en la musculatura lisa vascular, provocando vasodilatación. Gas de óxido nítrico inhalado: dilata selectivamente la vasculatura pulmonar*				
Dinitrato de isosorbida	*De acción corta (sublingual):* Profilaxis y tratamiento de ataques agudos de angina *De acción prolongada (oral, liberación prolongada):* Profilaxis de la angina Tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica Espasmo esofágico difuso	*Hipotensión resistente al tratamiento, angina por taquicardia refleja, palpitaciones, síncope* Sofocos, dolor de cabeza	Hipotensión grave, shock, o infarto agudo de miocardio (IAM) con baja presión de llenado del ventrículo izquierdo Presión intracraneal aumentada, glaucoma de ángulo cerrado, dolor de angina asociado con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, anemia grave Coadministración con inhibidores de la PDE5 (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo)	Mayor dilatación venosa que arteriolar El tratamiento constante produce tolerancia, que puede evitarse con intervalos libres de nitratos
5- Mononitrato de isosorbida	Profilaxis de la angina Tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica	*Los mismos que el dinitrato de isosorbida*	Los mismos que el dinitrato de isosorbida	Mismas consideraciones terapéuticas que el dinitrato de isosorbida Asimismo, el 5-mononitrato de isosorbida se prefiere antes que el dinitrato de isosorbida debido a que su semivida es más larga, tiene una mejor absorción en el tracto gastrointestinal, no es susceptible de ser metabolizado, en gran parte, en su primer paso por el hígado, existe una menor reincidencia de angina y una mayor eficacia con dosis equivalentes
Nitroglicerina	*De acción corta (sublingual, spray):* Tratamiento a corto plazo de ataques agudos de angina *De acción prolongada (oral, bucal, parche transdérmico):* Profilaxis de la angina Tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica *Intravenoso:* Angina inestable Insuficiencia cardíaca aguda	*Los mismos que el dinitrato de isosorbida*	Los mismos que el dinitrato de isosorbida Asimismo, la forma transdérmica está contraindicada para pacientes con alergia al esparadrapo La forma i.v. está contraindicada para pacientes con taponamiento cardíaco, miocardiopatía restrictiva, o pericarditis constrictiva	Mismas consideraciones terapéuticas que el dinitrato de isosorbida Asimismo, dosis equivalentes de nitroglicerina pueden ser menos eficaces que el dinitrato de isosorbida debido a la semivida más corta de la nitroglicerina La ergotamina puede combatir la vasodilatación coronaria de los nitratos
Nitroprusiato de sodio	Emergencias hipertensivas Insuficiencia cardíaca aguda Toxicidad por alcaloides del cornezuelo	*Toxicidad por cianuro, arritmia cardíaca, sangrado excesivo, hipotensión excesiva, acidosis metabólica, obstrucción del intestino grueso, metahemoglobinemia, aumento de la presión intracraneal* Sofocos, dolor de cabeza, azoemia renal	Hipotensión preexistente, valvulopatía obstructiva, insuficiencia cardíaca asociada a una resistencia vascular periférica reducida Insuficiencia hepática o renal Atrofia óptica Pacientes sometidos a cirugía con circulación cerebral inadecuada Ambliopía por consumo de tabaco	Dilatación venosa equivalente a la dilatación arteriolar La toxicidad por tiocianato puede poner en peligro la vida en concentraciones séricas de 200 mg/l La administración simultánea con tiosulfato de sodio puede reducir la toxicidad por cianuro, pero esta interacción no se ha estudiado bien

Golan3e_CH21_cast.indd 368 18/03/12 20:00

Gas de óxido nítrico inhalado	Insuficiencia respiratoria neonatal Hipoxia perinatal Hipertensión pulmonar	*Hipotensión, síndrome de abstinencia*	Recién nacidos con dependencia de la comunicación cardíaca derecha-izquierda	El gas de óxido nítrico inhalado tiene una semivida corta y es rápidamente reversible La inhalación de NO dilata de forma selectiva la vasculatura pulmonar porque el NO en sangre se inactiva rápidamente al unirse a la hemoglobina
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 *Mecanismo: inhiben la PDE5, una enzima que transforma el GMPc en GMP, lo que conduce a una acumulación de GMPc en los tejidos diana*				
Sildenafilo **Vardenafilo** **Tadalafilo**	Disfunción eréctil Hipertensión pulmonar (sildenafilo)	*Infarto de miocardio, neuropatía óptica isquémica no arterítica, priapismo* Dolor de cabeza, sofocos, erupción cutánea, diarrea, dispepsia	Administración simultánea de nitratos orgánicos vasodilatadores	Los inhibidores de la PDE5 promueven la vasodilatación sistémica en dosis mucho mayores que las utilizadas para tratar la disfunción eréctil Altas dosis de sildenafilo son eficaces en el tratamiento de la hipertensión pulmonar Los inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que tomen nitratos orgánicos vasodilatadores Los pacientes con episodios anteriores de pérdida de visión pueden verse sometidos a un mayor riesgo por neuropatía óptica isquémica no arterítica El tadalafilo tiene una semivida de eliminación más larga que el sildenafilo y el vardenafilo
BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO *Mecanismo: bloquean los canales de calcio de tipo L controlados por voltaje y previenen la entrada de calcio que promueve la formación de entrecruzamientos de actina-miosina. Las distintas clases de bloqueadores de los canales de calcio tienen puntos de unión específicos en el canal de calcio y diferentes afinidades para los distintos estados conformacionales del canal*				
Dihidropiridinas: **Nifedipino** **Amlodipino** **Felodipino** **Clevidipino**	Angina inducida por esfuerzo Angina inestable Espasmo coronario Hipertensión Miocardiopatía hipertrófica Fenómeno de Raynaud Preeclampsia	*Empeoramiento de la angina, casos aislados de infarto de miocardio* Palpitaciones, edema periférico, sofocos, estreñimiento, acidez, mareos	Hipotensión preexistente	La dilatación arteriolar es mayor que la venosa Mayor selectividad vascular que cardíaca; comparados con diltiazem y verapamilo, menor depresión de la contractilidad miocárdica y efectos mínimos en la automaticidad del nódulo SA y en la velocidad de conducción del nódulo AV El nifedipino por vía oral comienza a actuar rápidamente y puede provocar una caída precipitada de la presión sanguínea, lo que puede disparar una taquicardia refleja grave Comparado con el nifedipino, el amlodipino tiene una biodisponibilidad mayor, tarda más tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima y tiene un metabolismo hepático más lento La administración simultánea con nafcilina produce un descenso acusado de la concentración de nifedipino en plasma El clevidipino es administrado mediante infusión intravenosa para el tratamiento de urgencias y emergencias hipertensivas

Continúa

Golan3e_CH21_cast.indd 369 18/03/12 20:00

TABLA RESUMEN DE MEDICAMENTOS. Farmacología del tono vascular *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO *(cont.)*				
Benzotiazepina: **Diltiazem**	Angina de Prinzmetal o una de sus variantes o angina estable crónica Hipertensión Fibrilación o aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística	*Arritmia cardíaca poco frecuente, bloqueo AV, bradiarritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca* Edema periférico, síncope, hiperplasia gingival, mareos	Síndrome del seno enfermo o bloqueo AV de segundo o tercer grado Taquicardia supraventricular asociada con un haz de Kent (v. fig. 23-8) Insuficiencia del ventrículo izquierdo Hipotensión (presión sanguínea sistólica $<$90 mm Hg) IAM con congestión pulmonar documentada mediante rayos X	Proporción menor de selectividad vascular *versus* cardíaca Reduce tanto la automaticidad del nódulo SA como la velocidad de conducción del nódulo AV Eleva las concentraciones de carbamazepina en suero, lo que puede producir toxicidad por carbamazepina Evitar la administración simultánea con antagonistas adrenérgicos β
Fenilalquilamina: **Verapamilo**	Los mismos que para el diltiazem	*Los mismos que para el diltiazem*	Los mismos que para el diltiazem Asimismo, el verapamilo por vía i.v. está contraindicado para pacientes con taquicardia ventricular y para pacientes que estén tomando antagonistas adrenérgicos β por vía i.v.	Mismas consideraciones terapéuticas que para diltiazem Asimismo, el verapamilo tiene un efecto supresor mayor sobre la contractilidad cardíaca que el diltiazem El consumo de alcohol unido al tratamiento crónico con verapamilo puede producir concentraciones de alcohol en sangre mayores La administración simultánea con pimozida puede producir concentraciones de pimozida más elevadas y arritmias cardíacas La administración simultánea con simvastatina aumenta considerablemente las concentraciones de simvastatina
ACTIVADORES DE LOS CANALES DE POTASIO *Mecanismo: abren los canales de potasio modulados por ATP e hiperpolarizan la membrana plasmática, por lo que inhiben la entrada de calcio a través de los canales de calcio controlados por voltaje*				
Minoxidil **Pinacidil** **Nicorandil** **Cromakalim**	Hipertensión resistente al tratamiento o grave Alopecia androgénica (minoxidil tópico)	*Angina, derrame pericárdico, taquicardia refleja, síndrome de Stevens-Johnson, leucocitopenia, trombocitopenia* Cefalea, sofocos, hipotensión, hirsutismo, hipertricosis, retención de fluidos, hipernatremia	Feocromocitoma	Dilatación arteriolar mayor que la dilatación venosa Suele utilizarse en combinación con un antagonista adrenérgico β y un diurético Utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal, con aneurisma aórtico disecante o que hayan sufrido IAM
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA *Mecanismo: bloquean la activación de los receptores de endotelina ET_A y ET_B por la endotelina endógena. El ambrisentán tiene mayor selectividad para ET_A que el bosentano*				
Bosentano **Ambrisentán**	Hipertensión pulmonar grave	*Hepatotoxicidad, anemia, hipotensión, retención de fluidos* Cefalea, sofocos	Embarazo Administración simultánea de ciclosporina A o gliburida	No administrar a mujeres embarazadas Pruebas mensuales de control de la función hepática Por lo general, evitar usarlo en pacientes con insuficiencia hepática moderada y/o grave Utilizar con precaución en pacientes con hipovolemia, hipotensión, insuficiencia cardíaca o anemia Potencial para interactuar con otros fármacos metabolizados por el P450 2C9 o el P450 3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales, simvastatina, warfarina, ketoconazol) El ambrisentán puede ser menos hepatotóxico que el bosentano

Golan3e_CH21_cast.indd 370 18/03/12 20:00

HIDRALAZINA *Mecanismo: vasodilatador arteriolar. Su mecanismo de acción no está claro; entre los mecanismos propuestos está la hiperpolarización de la membrana, la activación de los canales de potasio y la inhibición de la liberación de calcio, inducida por IP_3, del retículo sarcoplásmico de la musculatura lisa vascular*				
Hidralazina	Hipertensión moderada a grave Insuficiencia cardíaca grave	*Agranulocitosis, leucocitopenia, hepatotoxicidad, lupus eritematoso sistémico* Cefalea, palpitaciones, taquicardia, anorexia, diarrea	Aneurisma aórtico disecante Arteriopatía coronaria Cardiopatía reumática de la válvula mitral	Dilatación arteriolar mayor que la dilatación venosa Suele utilizarse en combinación con un antagonista adrenérgico β y un diurético en el tratamiento de la hipertensión Se administra junto al dinitrato de isosorbida para la insuficiencia cardíaca; la fórmula combinada con dinitrato de isosorbida puede mejorar los resultados de morbimortalidad en afroamericanos con insuficiencia cardíaca avanzada
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α_1 *Mecanismo: bloquean la activación de los receptores adrenérgicos α_1 por los agonistas de los receptores endógenos*				
Prazosina **Doxazosina** **Terazosina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 10			
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: bloquean la activación de los receptores adrenérgicos β por los agonistas de los receptores endógenos*				
Propranolol (no selectivo) **Atenolol, metoprolol (selectivo β_1)**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 10			
INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA *Mecanismo: inhiben la escisión de la AT-I en AT-II por la enzima de conversión de la angiotensina; inhiben la degradación de la bradicinina por la cinasa II*				
Captopril **Enalapril** **Lisinopril**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 20			
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE AT_1 *Mecanismo: bloquean la activación de los receptores de AT_1 por la AT-II endógena*				
Losartán **Valsartán**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 20			

Golan3e_CH21_cast.indd 371 18/03/12 20:00

22

Farmacología de la hemostasia y la trombosis

April W. Armstrong y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 372-373
FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA 372
Vasoconstricción 373
Hemostasia primaria 373
Adhesión plaquetaria 373
Reacción de liberación de gránulos plaquetarios 373
Agregación plaquetaria y consolidación 375
Hemostasia secundaria: la cascada de la coagulación . . . 376
Regulación de la hemostasia 379
PATOGENIA DE LA TROMBOSIS 381
Lesión endotelial 381
Alteración del flujo sanguíneo 381
Hipercoagulabilidad 381
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 382
Antiplaquetarios 382
Inhibidores de la ciclooxigenasa 382
Inhibidores de la fosfodiesterasa 383
Inhibidores de la vía del receptor de ADP 385
Antagonistas de la GPIIb-IIIa 386
Anticoagulantes 386
Warfarina 387
Heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular 388
Inhibidores selectivos del factor Xa 391
Inhibidores directos de la trombina 391
Proteína C activada recombinante 392
Trombolíticos 392
Estreptoquinasa 392
Activador del plasminógeno tisular recombinante 392
Tenecteplasa 392
Reteplasa 393
Inhibidores de la anticoagulación y de la fibrinólisis 393
Protamina 393
Inhibidores de la serina proteasa 393
Análogos de la lisina 393
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 393
Lecturas recomendadas 393

INTRODUCCIÓN

La sangre transporta el oxígeno y los nutrientes a los tejidos y retira los productos metabólicos de los tejidos. Los humanos hemos desarrollado un sistema bien regulado de **hemostasia** para mantener líquida la sangre y sin coágulos en los vasos normales y formar rápidamente un tapón localizado en los vasos lesionados. La **trombosis** describe un estado patológico en el que se activan de forma inadecuada los procesos hemostásicos normales. Por ejemplo, puede formarse un coágulo de sangre (trombo) como consecuencia de una lesión relativamente menor en un vaso y ocluir una sección del árbol vascular. En este capítulo se explica la fisiología normal de la hemostasia, la fisiopatología de la trombosis y la farmacología de los fármacos que pueden utilizarse para prevenir o invertir un estado trombótico. Los fármacos presentados en este capítulo se utilizan para tratar varias enfermedades cardiovasculares, como la trombosis venosa profunda, el ictus y el infarto de miocardio.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La lesión en un vaso sanguíneo debe inducir la formación de un coágulo para impedir la pérdida de sangre y favorecer la curación. Además, el coágulo formado debe permanecer localizado para evitar que la coagulación se propague a los vasos intactos. La formación de un coágulo localizado en la zona de un vaso dañado se consigue en cuatro fases temporalmente superpuestas (fig. 22-1). Primero, se produce una **vasoconstricción localizada** en respuesta a un mecanismo neurógeno reflejo y a la secreción de vasoconstrictores derivados del endotelio, como la endotelina. Inmediatamente después de la vasoconstricción se produce la **hemostasia primaria.** Durante esta fase, se activan las plaquetas que se adhieren a la matriz subendotelial expuesta. La **activación plaquetaria** comporta un cambio en la forma de la plaqueta y la liberación del contenido de los gránulos secretores plaquetarios. Las sustancias secretadas de los gránulos reclutan otras plaquetas, con lo que se adhieren más plaquetas a la matriz subendotelial y se agregan entre sí en la zona de la lesión vascular. Al final, la hemostasia primaria da lugar a la formación de un **tapón hemostásico primario.**

El objetivo de las dos últimas fases de la hemostasia es formar un tapón permanente y estable. Durante la **hemostasia secundaria,** también conocida como **cascada de la coagulación,** el endotelio activado y otras células cercanas (v. a continuación) expresan un factor procoagulante unido a la membrana llamado **factor tisular,** que forma un complejo con el factor VII de la coa-

Golan3e_CH22_cast.indd 372 18/03/12 20:00

CASO

El señor S., de 55 años y con antecedentes de hipertensión y tabaquismo, se despierta en medio de la noche con opresión torácica subesternal, sudoración y dificultad respiratoria. Llama a urgencias y lo trasladan a este servicio. En el electrocardiograma se observan inversiones profundas de la onda T en las derivaciones V2 a V5. La bioquímica cardíaca muestra una concentración de creatina cinasa de 800 UI/l (normal, 60-400 UI/l), con una fracción MB (la isoforma cardíaca) del 10 %, indicativo de un infarto de miocardio. Recibe tratamiento por vía intravenosa con nitroglicerina, AAS, heparina no fraccionada y eptifibatida, pero el dolor torácico persiste, motivo por el cual es trasladado al laboratorio de cateterización cardíaca, donde se demuestra que tiene un trombo que ocluye el 90 % de la arteria descendente anterior izquierda, con flujo distal lento. Es sometido satisfactoriamente a angioplastia y colocación de una endoprótesis vascular. En el momento de colocarla, se administra una dosis de carga oral de clopidogrel. Se suspende la heparina, se continúa la eptifibatida intravenosa durante otras 18 h y se le traslada a la sala de telemetría. Seis horas después, el señor S. tiene un hematoma expansivo (un área de hemorragia localizada) en el muslo derecho, por debajo del punto de acceso arterial. Se suspende la eptifibatida, se aplica presión sobre el punto de acceso y el hematoma deja de expandirse. Es dado de alta 2 días después, con prescripciones de clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que se administran para prevenir la trombosis subaguda de la endoprótesis vascular.

Preguntas

1. ¿Cómo se originó un coágulo de sangre en la arteria coronaria del señor S.?
2. ¿Cómo actúan el ácido acetilsalicílico, la heparina, el clopidogrel y la eptifibatida en el intento de tratar el coágulo de sangre y prevenir la formación recurrente de un trombo en el señor S.?
3. ¿Qué explica la eficacia de la eptifibatida (un antagonista de la GPIIB-IIIa plaquetaria) en la inhibición de la agregación plaquetaria?
4. Cuando se detectó el hematoma expansivo, ¿podía haberse utilizado otra medida, además de suspender la administración de eptifibatida, para invertir el efecto de este fármaco?
5. Si se hubiera utilizado una heparina de bajo peso molecular en vez de heparina no fraccionada, ¿en qué se habría alterado el control del estado de coagulación del paciente durante la intervención?

gulación para iniciar la cascada de la coagulación. El resultado final de esta cascada es la activación de la trombina, una enzima esencial. La trombina tiene dos funciones fundamentales en la hemostasia: *1)* convierte el fibrinógeno soluble en un polímero de fibrina insoluble que forma la matriz del coágulo y *2)* induce un mayor reclutamiento y activación de plaquetas. Las pruebas indican que la formación del coágulo de fibrina (hemostasia secundaria) se superpone temporalmente con la formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria) y que ambos procesos se refuerzan entre sí. Durante la última fase, la agregación plaquetaria y la polimerización de la fibrina dan lugar a la formación de un **tapón permanente** y estable. Además, los **mecanismos antitrombóticos** circunscriben el tapón permanente en la zona de la lesión vascular, asegurando que no se extiende de forma inadecuada para ocluir el árbol vascular.

Vasoconstricción

Inmediatamente después de la lesión vascular se produce una vasoconstricción arteriolar transitoria que está mediada por un mecanismo neurógeno reflejo poco conocido. La secreción endotelial local de **endotelina,** un potente vasoconstrictor, potencia la vasoconstricción refleja. Debido a que la vasoconstricción es transitoria, podría reaparecer la hemorragia de no activarse la hemostasia primaria.

Hemostasia primaria

El objetivo de la hemostasia primaria es formar un tapón plaquetario que estabilice rápidamente la lesión vascular. Las **plaquetas** desempeñan un papel fundamental en la hemostasia primaria. Son fragmentos celulares que nacen por gemación de los megacariocitos en la médula ósea; estos pequeños discos unidos a la membrana contienen citoplasma, pero carecen de núcleos. Los receptores glucoproteicos de la membrana plasmática de las plaquetas son los principales mediadores por los que se activan las plaquetas. La hemostasia primaria comporta la transformación de las plaquetas en un tapón hemostásico mediante tres reacciones: *1)* adhesión, *2)* secreción de gránulos y *3)* agregación y consolidación.

Adhesión plaquetaria

En la primera reacción, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial que queda expuesto después de una lesión vascular (fig. 22-2). Esta adhesión está inicialmente mediada por dos interacciones moleculares. Primero, el **factor von Willebrand (vWF),** una gran proteína multimérica secretada por las plaquetas activadas y por el endotelio dañado, se une a los receptores de la superficie (especialmente la glucoproteína Ib [GPIb]) de la membrana plaquetaria y al colágeno expuesto. Esta acción de «puenteado» interviene en la adhesión de las plaquetas al colágeno. Segundo, la glucoproteína VI (GPVI) plaquetaria interacciona directamente con el colágeno en la pared vascular expuesta. Para iniciar la hemostasia primaria se necesitan la interacción GPIb:vWF:colágeno y la interacción GPVI:colágeno.

Reacción de liberación de gránulos plaquetarios

Las plaquetas adheridas sufren un proceso de **activación** (fig. 22-3) durante el cual se libera el contenido de los gránulos celulares. La secreción se inicia por la unión de agonistas a los receptores de la superficie celular, que activa las cascadas de fosforilación de las proteínas intracelulares y, al final, causa la liberación del contenido de los gránulos. En concreto, la estimulación por ADP, adrenalina y colágeno da lugar a la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) de la membrana plaquetaria. La PLA_2 escinde los fosfolípidos de membrana y libera **ácido araquidó-**

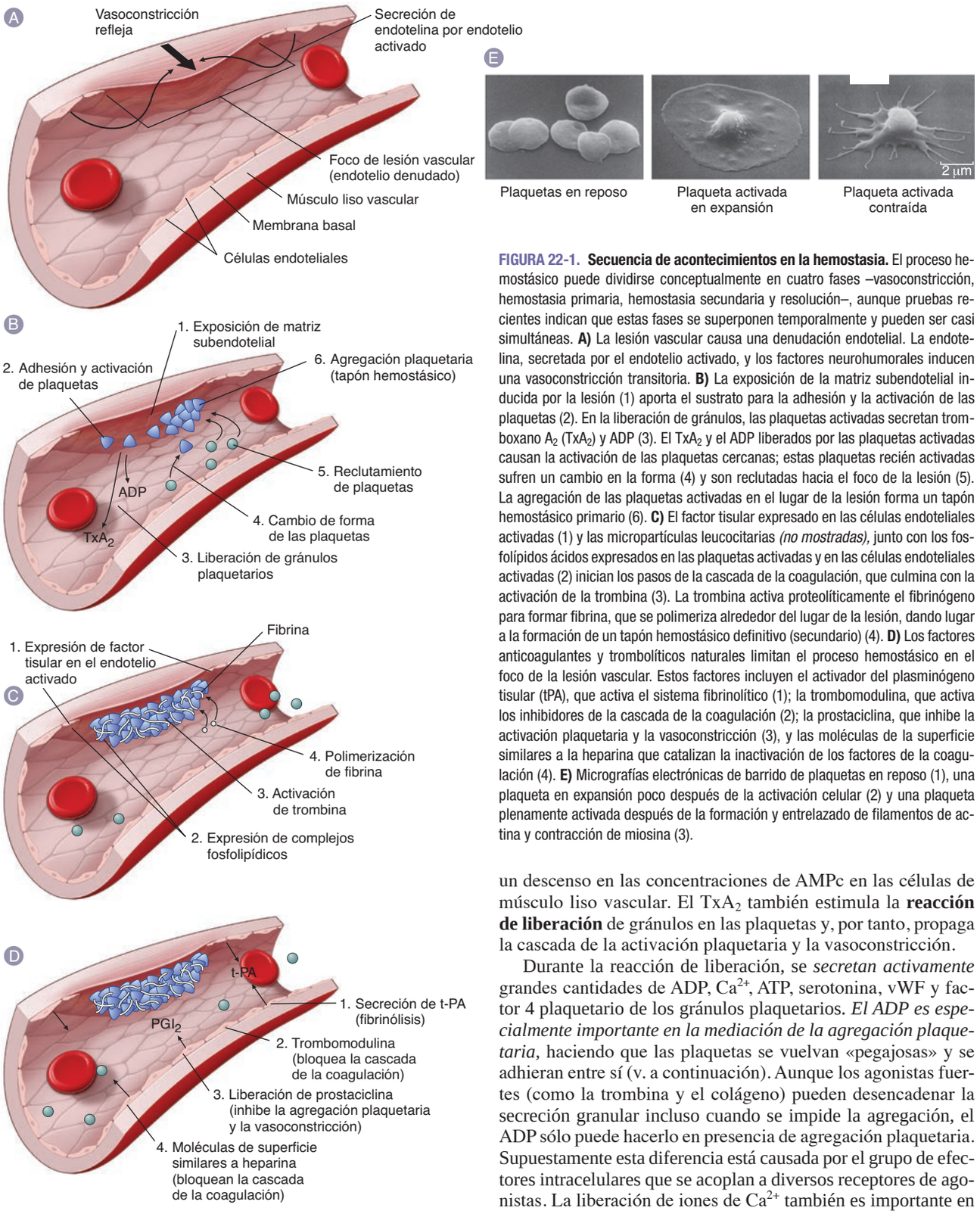


FIGURA 22-1. Secuencia de acontecimientos en la hemostasia. El proceso hemostásico puede dividirse conceptualmente en cuatro fases –vasoconstricción, hemostasia primaria, hemostasia secundaria y resolución–, aunque pruebas recientes indican que estas fases se superponen temporalmente y pueden ser casi simultáneas. **A)** La lesión vascular causa una denudación endotelial. La endotelina, secretada por el endotelio activado, y los factores neurohumorales inducen una vasoconstricción transitoria. **B)** La exposición de la matriz subendotelial inducida por la lesión (1) aporta el sustrato para la adhesión y la activación de las plaquetas (2). En la liberación de gránulos, las plaquetas activadas secretan tromboxano A_2 (TxA_2) y ADP (3). El TxA_2 y el ADP liberados por las plaquetas activadas causan la activación de las plaquetas cercanas; estas plaquetas recién activadas sufren un cambio en la forma (4) y son reclutadas hacia el foco de la lesión (5). La agregación de las plaquetas activadas en el lugar de la lesión forma un tapón hemostásico primario (6). **C)** El factor tisular expresado en las células endoteliales activadas (1) y las micropartículas leucocitarias *(no mostradas),* junto con los fosfolípidos ácidos expresados en las plaquetas activadas y en las células endoteliales activadas (2) inician los pasos de la cascada de la coagulación, que culmina con la activación de la trombina (3). La trombina activa proteolíticamente el fibrinógeno para formar fibrina, que se polimeriza alrededor del lugar de la lesión, dando lugar a la formación de un tapón hemostásico definitivo (secundario) (4). **D)** Los factores anticoagulantes y trombolíticos naturales limitan el proceso hemostásico en el foco de la lesión vascular. Estos factores incluyen el activador del plasminógeno tisular (tPA), que activa el sistema fibrinolítico (1); la trombomodulina, que activa los inhibidores de la cascada de la coagulación (2); la prostaciclina, que inhibe la activación plaquetaria y la vasoconstricción (3), y las moléculas de la superficie similares a la heparina que catalizan la inactivación de los factores de la coagulación (4). **E)** Micrografías electrónicas de barrido de plaquetas en reposo (1), una plaqueta en expansión poco después de la activación celular (2) y una plaqueta plenamente activada después de la formación y entrelazado de filamentos de actina y contracción de miosina (3).

nico, que es transformado en un **endoperóxido cíclico** por la ciclooxigenasa plaquetaria. La tromboxano sintasa convierte posteriormente el endoperóxido cíclico en **tromboxano A_2 (TxA_2)**. El TxA_2, a través de un receptor acoplado a la proteína G, produce una vasoconstricción en el lugar de la lesión vascular al inducir un descenso en las concentraciones de AMPc en las células de músculo liso vascular. El TxA_2 también estimula la **reacción de liberación** de gránulos en las plaquetas y, por tanto, propaga la cascada de la activación plaquetaria y la vasoconstricción.

Durante la reacción de liberación, se *secretan activamente* grandes cantidades de ADP, Ca^{2+}, ATP, serotonina, vWF y factor 4 plaquetario de los gránulos plaquetarios. *El ADP es especialmente importante en la mediación de la agregación plaquetaria,* haciendo que las plaquetas se vuelvan «pegajosas» y se adhieran entre sí (v. a continuación). Aunque los agonistas fuertes (como la trombina y el colágeno) pueden desencadenar la secreción granular incluso cuando se impide la agregación, el ADP sólo puede hacerlo en presencia de agregación plaquetaria. Supuestamente esta diferencia está causada por el grupo de efectores intracelulares que se acoplan a diversos receptores de agonistas. La liberación de iones de Ca^{2+} también es importante en la cascada de la coagulación, como se explica a continuación.

Aunque la activación plaquetaria puede iniciarse por la exposición del colágeno subendotelial, se produce otro proceso paralelo de activación plaquetaria sin alteración del endotelio y sin intervención del vWF. Esta segunda vía de activación plaquetaria es iniciada por el **factor tisular,** una lipoproteína expresada por los leucocitos activados y por micropartículas derivadas de los

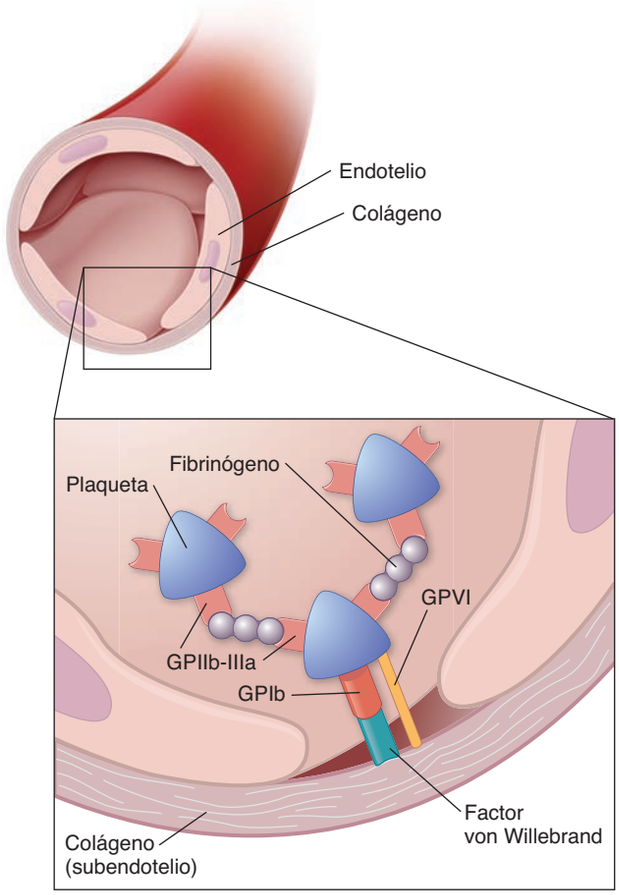


FIGURA 22-2. Adhesión y agregación plaquetaria. El factor von Willebrand interviene en la adhesión plaquetaria en el subendotelio al unirse a la glucoproteína GPIIb de la membrana plaquetaria y al colágeno subendotelial expuesto. La adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial también requiere una interacción de unión directa entre la glucoproteína GPVI de la membrana plaquetaria y el colágeno subendotelial. Durante la agregación plaquetaria, el fibrinógeno entrelaza plaquetas entre sí por unión a los receptores de la GPIIb-IIIa en las membranas plaquetarias.

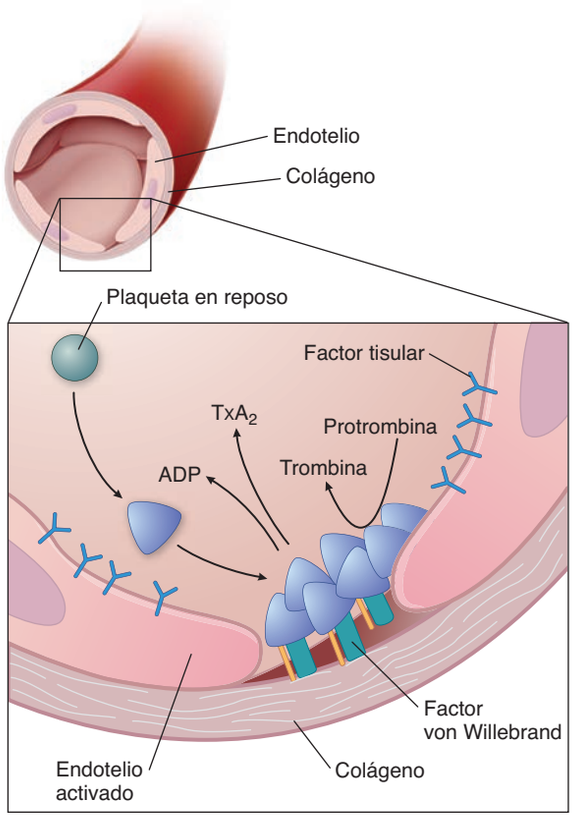


FIGURA 22-3. Activación plaquetaria. La activación plaquetaria se inicia en el lugar de la lesión vascular cuando las plaquetas circulantes se adhieren al colágeno subendotelial expuesto y son activadas por mediadores generados localmente. Las plaquetas activadas se someten a un cambio de forma y liberan gránulos, y se forman agregados plaquetarios a medida que se reclutan y activan más plaquetas. El reclutamiento plaquetario está mediado por la liberación de factores plaquetarios solubles, como ADP y tromboxano A_2 (TxA_2). El factor tisular, expresado en el endotelio activado, es el principal componente que desencadena la cascada de la coagulación. Las membranas de las plaquetas activadas aportan la superficie para diversas reacciones básicas de la cascada de la coagulación, como la transformación de protrombina en trombina.

leucocitos activados (v. a continuación). Como en la cascada de la coagulación, el factor tisular forma un complejo con el factor VIIa, y el complejo factor tisular:factor VIIa activa el factor IX. La activación del factor IX conduce a una cascada proteolítica que da lugar a la formación de **trombina** (factor IIa), una enzima multifuncional, con un papel fundamental en la cascada de la coagulación (v. a continuación). En la vía de activación plaquetaria iniciada por el factor tisular, la trombina escinde el receptor 4 activado por la proteasa en la superficie plaquetaria y, por tanto, provoca que las plaquetas liberen ADP, serotonina y TxA_2. Por activación de plaquetas cercanas, estos agonistas amplifican la señal para la formación del trombo.

Agregación plaquetaria y consolidación

El TxA_2, el ADP y el colágeno fibroso son potentes mediadores de la agregación plaquetaria. El TxA_2 estimula la agregación plaquetaria por estimulación de receptores de TxA_2 acoplados a la proteína G en la membrana plaquetaria (fig. 22-4). La unión del TxA_2 a los receptores plaquetarios de TxA_2 conduce a la activación de la fosfolipasa C (PLC), que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PI[4,5]P_2) para producir inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 aumenta la concentración citosólica de Ca^{2+} y el DAG activa la proteína cinasa C (PKC) que, a su vez, potencia la activación de la PLA_2. Por un mecanismo no totalmente conocido, la activación de PLA_2 induce la expresión de GPIIb-IIIa funcional, la integrina de membrana que interviene en la agregación plaquetaria.

El ADP desencadena la activación plaquetaria por unión a los receptores de ADP acoplados a la proteína G en la superficie plaquetaria (fig. 22-5). Los dos subtipos de receptores de ADP plaquetarios acoplados a la proteína G se denominan **receptores P2Y1** y **P2Y(ADP).** El P2Y1, un receptor acoplado a G_q, libera los depósitos intracelulares de calcio por activación de la PLC. El P2Y(ADP), un receptor acoplado a G_i, inhibe la adenilato ciclasa. Este receptor es la diana de los antiplaquetarios **ticlopidina, clopidogrel** y **prasugrel** (v. a continuación). La activación de los receptores de ADP interviene en el cambio de forma de las plaquetas y en la expresión de la GPIIb-IIIa funcional.

El colágeno fibroso activa las plaquetas por unión directa con la GPVI plaquetaria. La activación de la GPVI por el colágeno desencadena las cascadas de señalización que facilitan la reacción de liberación granular y que inducen cambios conformacionales en las integrinas de la superficie celular (especialmente GPIIb-IIIa y $\alpha_2\beta_1$) que potencian la unión directa o indirecta de

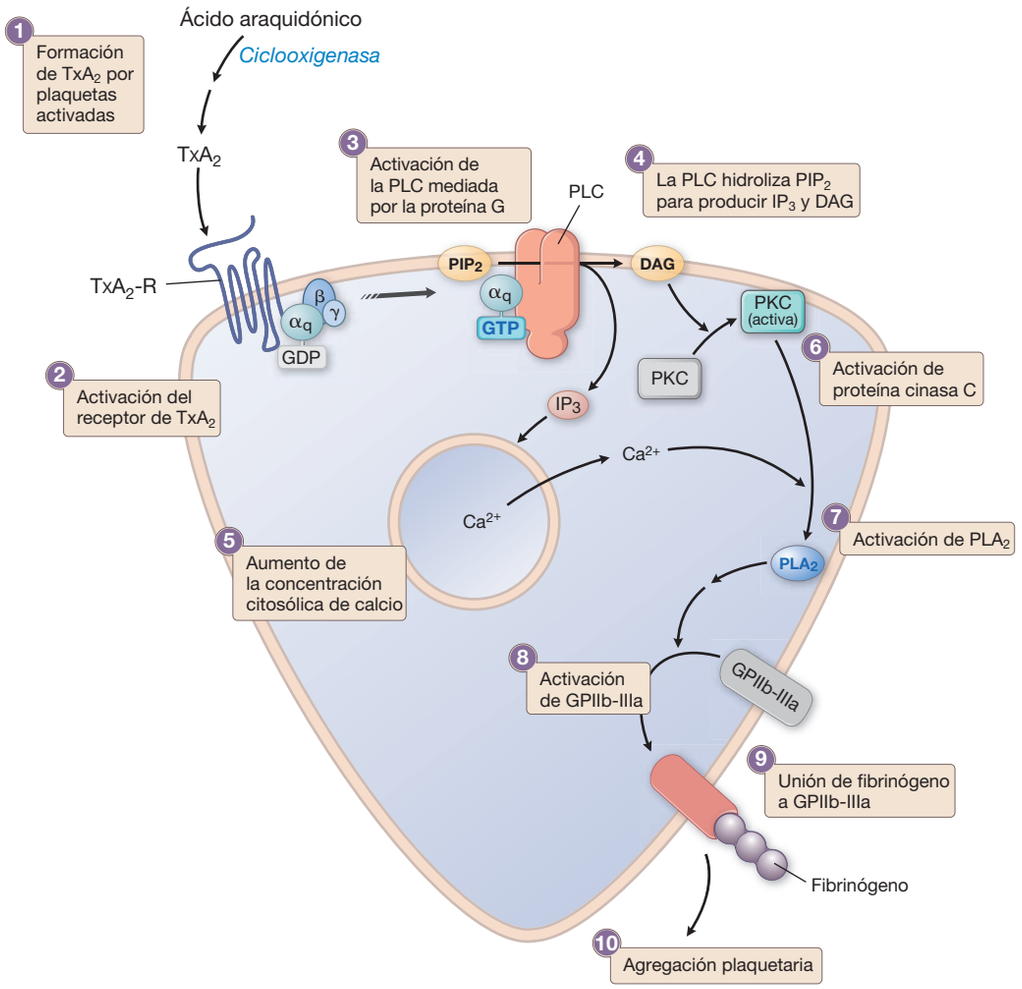


FIGURA 22-4. Activación plaquetaria por el tromboxano A_2. (1) El tromboxano A_2 (TxA_2) se genera a partir del ácido araquidónico en las plaquetas activadas; la ciclooxigenasa cataliza el paso obligado de este proceso. (2) El TxA_2 secretado se une al receptor de TxA_2 de la superficie celular (TxA_2-R), un receptor acoplado a la proteína G. (3) La isoforma $G\alpha q$ activa la fosfolipasa C (PLC). (4) La PLC hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) para producir inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). (5) El IP_3 aumenta la concentración citosólica de Ca^{2+} al promover la secreción vesicular de Ca^{2+} en el citosol. (6) El DAG activa la proteína cinasa C (PKC). *7)* La PKC activa la fosfolipasa A_2 (PLA_2). (8) Por un mecanismo no conocido totalmente, la activación de la PLA_2 conduce a la activación de la GPIIb-IIIa. (9) La GPIIb-IIIa activada se une al fibrinógeno. (10) El fibrinógeno entrelaza plaquetas por unión a los receptores de la GPIIb-IIIa en otras plaquetas. Este entrecruzamiento comporta la agregación plaquetaria y la formación de un tapón hemostásico primario.

estas integrinas con el colágeno. Estas interacciones de unión adicionales refuerzan la adhesión de las plaquetas activadas en la matriz subendotelial.

Las plaquetas se agregan entre sí por una molécula puente, el **fibrinógeno,** con múltiples sitios de unión para la GPIIb-IIIa funcional (v. fig. 22-2). *Igual que la interacción vWF:GPIb es importante para la adhesión plaquetaria al colágeno subendotelial expuesto, la interacción fibrinógeno:GPIIb-IIIa es fundamental para la agregación plaquetaria.* Esta agregación finalmente conduce a la formación de un coágulo reversible o **tapón hemostásico primario.**

La activación de la **cascada de la coagulación** se produce casi simultáneamente con la formación del tapón hemostásico primario, como se describe a continuación. La activación de la cascada de la coagulación lleva a la formación de fibrina, inicialmente en la periferia del tapón hemostásico primario. Los seudópodos plaquetarios se unen a los filamentos de fibrina en la periferia del tapón y se *contraen.* La contracción de las plaquetas produce un coágulo sólido, compacto e irreversible o **tapón hemostásico secundario.**

Hemostasia secundaria: la cascada de la coagulación

La hemostasia secundaria también se llama **cascada de la coagulación.** El objetivo de esta cascada es formar un coágulo estable de fibrina en el lugar de la lesión vascular. En la figura 22-6 se presentan esquemáticamente los detalles de la cascada de la coagulación. Deben considerarse varios principios generales.

Primero, la cascada de la coagulación es una secuencia de eventos enzimáticos. La mayoría de factores de la coagulación plasmáticos circulan como *proenzimas* inactivas que se sintetizan en el hígado. Estas proenzimas se escinden proteolíticamente, activándose, como consecuencia, por los factores activados que les preceden en la cascada. La reacción de activación es catalítica y no estequiométrica. Por ejemplo, una «unidad» de factor X activado puede generar potencialmente 40 «unidades» de trombina. Este intenso proceso de amplificación genera con rapidez grandes cantidades de fibrina en el lugar de la lesión vascular.

Segundo, las principales reacciones de activación de la cascada se producen en sitios donde se ha formado un *complejo pro-*

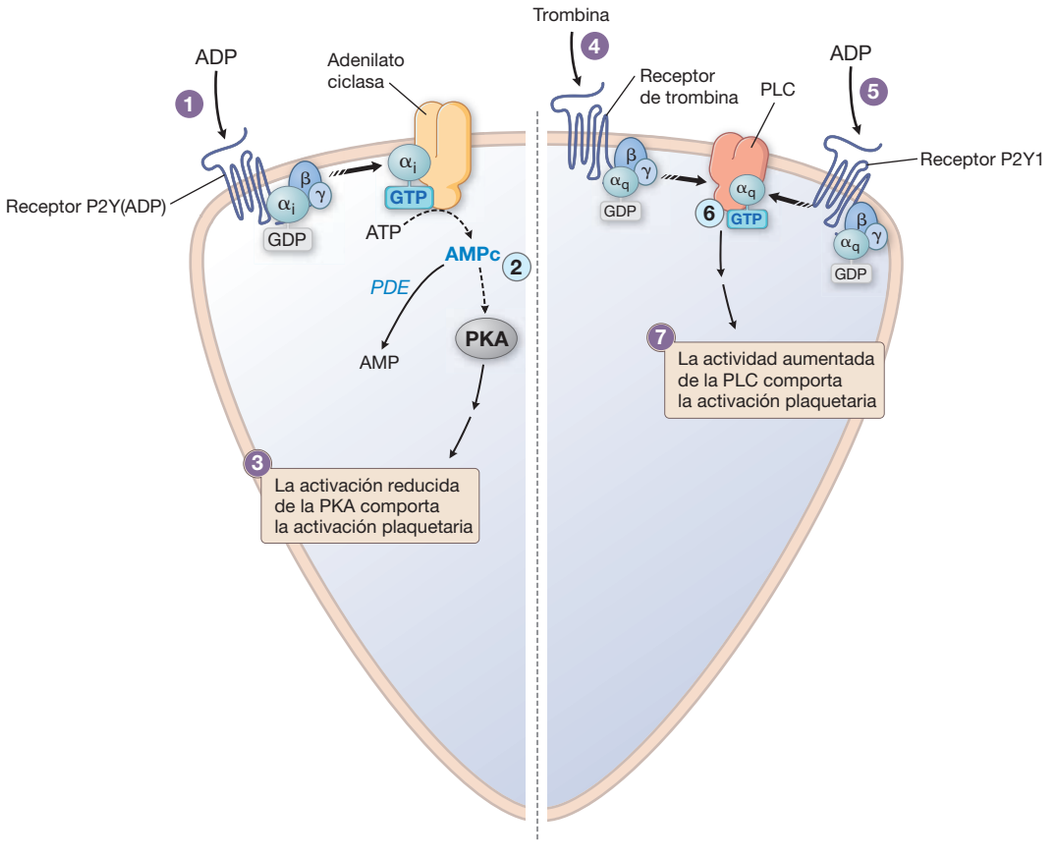


FIGURA 22-5. Activación plaquetaria por ADP y trombina. *Izquierda:* (1) La unión del ADP al receptor P2Y(ADP) activa una proteína G_i que inhibe la adenilato ciclasa. (2) La inhibición de la adenilato ciclasa disminuye la síntesis de AMPc y, por tanto, disminuye la activación de la proteína cinasa (PKA) *(flecha discontinua).* El AMPc es metabolizado a AMP por la fosfodiesterasa (PDE). (3) La PKA inhibe la activación plaquetaria por una serie de pasos poco conocidos. Por tanto, la activación de la PKA reducida debida a la unión del ADP al receptor P2Y(ADP) provoca una activación plaquetaria. *Derecha:* (4) La trombina escinde proteolíticamente el dominio extracelular de su receptor. Esta escisión crea un nuevo extremo N-terminal que se une a un sitio de activación en el receptor de la trombina para activar la proteína G_q. (5) El ADP también activa la G_q al unirse al receptor P2Y1. (6) La activación de la G_q (por trombina o ADP) activa la fosfolipasa C (PLC). (7) La actividad de la PLC conduce a la activación plaquetaria, como se muestra en la figura 22-4. Nótese que el ADP puede activar plaquetas por unión al receptor P2Y(ADP) o al receptor P2Y1, aunque las pruebas indican que la activación plaquetaria completa requiere la participación de los dos receptores.

teína basada en fosfolípidos-proteína (fig. 22-7). Este complejo está formado por una superficie de membrana (proporcionada por plaquetas activadas, células endoteliales activadas y, posiblemente, micropartículas de leucocitos activados [v. a continuación]), una enzima (un factor de la coagulación activado), un sustrato (la forma proenzimática del siguiente factor de la coagulación de la cascada) y un cofactor. La presencia de fosfolípidos de carga negativa, en especial fosfatidilserina, es básica para ensamblar el complejo. La fosfatidilserina, normalmente secuestrada en la capa interna de la membrana plasmática, se traslada a la capa externa en respuesta a la estimulación agonista de plaquetas, células endoteliales o leucocitos. Se necesita calcio para que la enzima, el sustrato y el cofactor adopten la conformación correspondiente para que se produzca la escisión proteolítica de la proenzima del factor de la coagulación para convertirla en su forma activada.

Tercero, la cascada de la coagulación se ha dividido tradicionalmente en las **vías intrínseca** y **extrínseca** (fig. 22-6). Esta división es un resultado de pruebas *in vitro* y es esencialmente arbitraria. La vía intrínseca se activa *in vitro* por el factor XII (factor de Hageman), mientras que la vía extrínseca se inicia *in vivo* por el *factor tisular,* células endoteliales activadas, células de músculo liso subendotelial y fibroblastos subendoteliales en el lugar de la lesión vascular. Aunque estas dos vías convergen en la activación del factor X, también existe una gran interconexión entre ambas. Debido a que el factor VII (activado por la vía extrínseca) puede activar proteolíticamente el factor IX (un factor clave de la vía intrínseca), se considera que la vía extrínseca es la principal vía de inicio de la coagulación *in vivo.*

Cuarto, las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación llevan a la activación del factor X. En una reacción importante que requiere factor V, el factor X activado escinde de forma proteolítica la protrombina (factor II) formándose *trombina* (factor IIa) (fig. 22-8). La trombina actúa en la cascada de la coagulación de cuatro formas importantes: *1)* convierte el fibrinógeno plasmático soluble en fibrina, que luego forma fibras de polímero largas e insolubles; *2)* activa el factor XIII, que entrelaza los polímeros de fibrina para formar una malla muy estable o coágulo; *3)* amplifica la cascada de la coagulación al catalizar la activación por autorregulación de los factores VIII y V, y *4)* activa fuertemente las plaquetas, causando la liberación de gránulos, la agregación plaquetaria y la formación de micropartículas derivadas de las plaquetas. Además de sus propiedades procoagulantes, la trombina actúa para modular la respuesta de la coagulación. Ésta se une a los receptores de trombina en las células endoteliales vasculares *intactas* adyacentes al área de la lesión vascular y estimula estas células para secretar los inhibidores plaquetarios prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico (NO), el activador del plasminógeno tisular (tPA, *tissue plasminogen activator*) profibri-

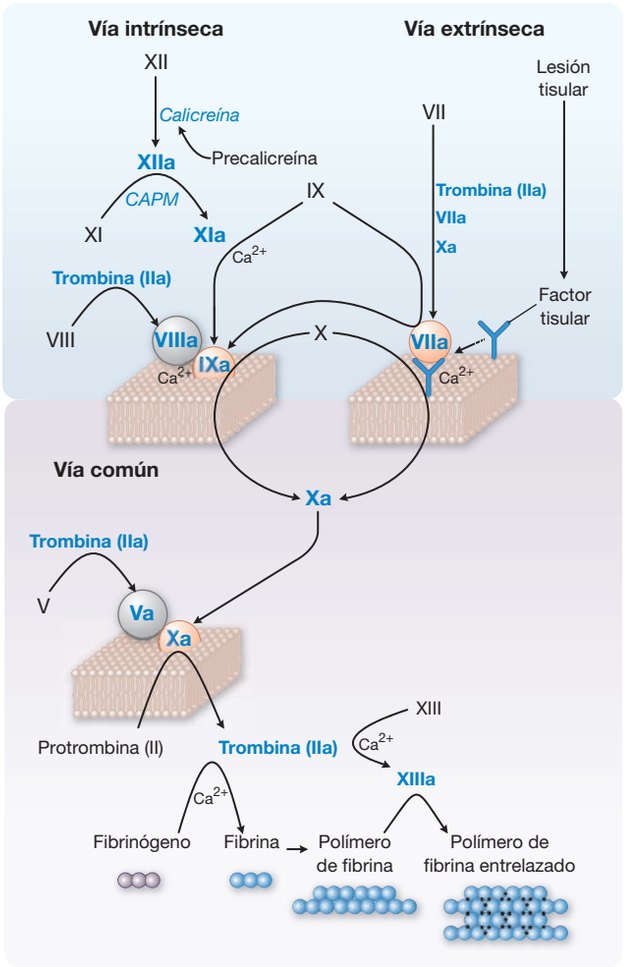


FIGURA 22-6. Cascada de la coagulación. La cascada de la coagulación se divide arbitrariamente en la vía intrínseca, la vía extrínseca y la vía común. Las vías intrínseca y extrínseca convergen en el punto de la activación del factor X. La vía intrínseca es en gran medida una vía *in vitro,* mientras que la extrínseca explica la mayor parte de la coagulación *in vivo.* La vía extrínseca se inicia en puntos de lesión vascular con la expresión de factor tisular en diferentes tipos de células, como células endoteliales activadas, leucocitos (y micropartículas leucocitarias) activados, células de músculo liso vascular subendotelial y fibroblastos subendoteliales. Nótese que el Ca^{2+} es un cofactor en muchos de estos pasos y que algunos pasos se producen en superficies fosfolipídicas de las plaquetas activadas, células endoteliales activadas y leucocitos (y micropartículas leucocitarias) activados. Los factores de la coagulación activados se muestran en *azul* y se indican con una «a» minúscula. CAPM, cininógeno de alto peso molecular.

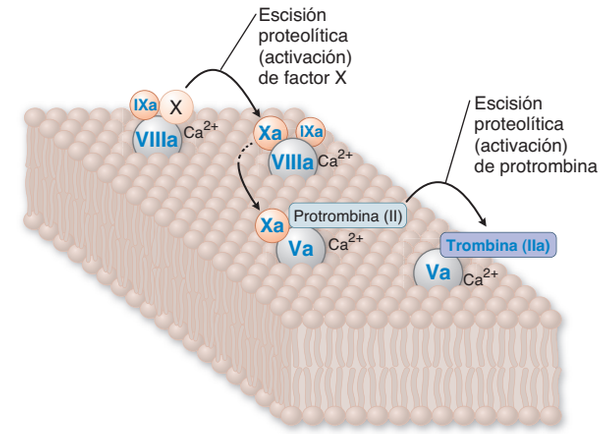


FIGURA 22-7. Activación de los factores de la coagulación en superficies fosfolipídicas. La catálisis de la superficie es básica en diversas reacciones de activación de la cascada de la coagulación. Cada reacción de activación consta de una enzima (p. ej., factor IXa), un sustrato (p. ej., factor X) y un cofactor o acelerador de la reacción (p. ej., factor VIIIa), todos ellos ensamblados en la superficie fosfolipídica de plaquetas, células endoteliales y leucocitos activados. El Ca^{2+} permite que la enzima y el sustrato adopten la conformación adecuada en cada reacción de activación. En el ejemplo mostrado, el factor VIIIa y el Ca^{2+} actúan como cofactores en la escisión mediada por el factor IXa de factor X a factor Xa. El factor Va y el Ca^{2+} actúan luego como cofactores en la escisión de protrombina a trombina mediada por el factor Xa.

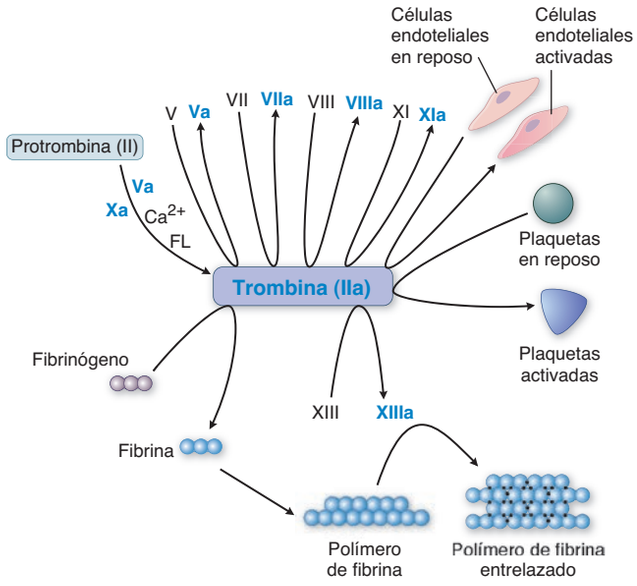


FIGURA 22-8. Papel fundamental de la trombina en la cascada de la coagulación. En la cascada de la coagulación, el factor Xa escinde la protrombina en trombina; el factor Va y el Ca^{2+} actúan como cofactores en esta reacción, que se produce en la superficie fosfolipídica (FL) (que expresa fosfatidilserina) activada. La trombina convierte el fibrinógeno (proteína plasmática soluble) en fibrina, que se polimeriza espontáneamente. La trombina también activa el factor XIII, una transglutaminasa que entrelaza polímeros de fibrina en una malla o coágulo muy estable. La trombina también activa los cofactores V y VIII, además de los factores de la coagulación VII y XI. Además, la trombina activa plaquetas y células endoteliales. Por último, la trombina estimula la liberación de varios factores antitrombóticos –como PGI_2, NO y tPA– de células endoteliales en reposo (intactas) cerca del lugar de la lesión vascular; estos factores limitan la hemostasia primaria y secundaria en el lugar lesionado *(no mostrado).*

nolítico y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor* 1) modulador del tPA endógeno (v. a continuación).

El receptor de trombina, un receptor acoplado a la proteína G activado por proteasas, se expresa en la membrana plasmática de plaquetas, células endoteliales vasculares, células de músculo liso y fibroblastos. La activación del receptor de trombina comporta la *escisión* proteolítica de un dominio extracelular del receptor por la trombina. El nuevo ligando anclado al extremo NH_2-terminal se une intramolecularmente a un sitio aislado del propio receptor e inicia la señalización intracelular. La activación del receptor de trombina produce la activación de la PLC mediada por la proteína G (v. fig. 22-5) y la inhibición de la adenilato ciclasa.

Por último, las pruebas de experimentos microscópicos intravitales *(in vivo)* sugieren que las *micropartículas* tienen un papel importante en el acoplamiento entre la formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria) y la formación del coágulo de fibrina (hemostasia secundaria). Las micropartículas son estructuras vesiculares derivadas de leucocitos, monocitos, plaquetas, células endoteliales y células de músculo liso; presentan proteínas de las células de las que derivan. Por ejemplo, de los monocitos se libera una subpoblación de micropartículas que se activan en caso de lesión tisular e inflamación. Estas micropartículas parecen expresar factor tisular y ligando 1 de la glucoproteína selectina P (PSGL-1, P-*selectin glucoprotein ligand*-1). A su vez, el PSGL-1 de las micropartículas se une al receptor de adhesión de la selectina P expresado en las plaquetas activadas. Al reclutar micropartículas portadoras de factor tisular durante el desarrollo del tapón plaquetario (hemostasia primaria), podría acelerarse en gran medida la formación de trombina y la formación del coágulo de fibrina (hemostasia secundaria) dentro del propio tapón. En efecto, parece que el factor tisular de la pared vascular (expresado por células endoteliales, fibroblastos subendoteliales y células de músculo liso activados) y el factor tisular de las micropartículas son importantes en la formación de un coágulo estable.

Regulación de la hemostasia

La hemostasia está exquisitamente regulada por dos razones importantes. Primero, la hemostasia debe restringirse al lugar de la lesión vascular. Es decir, la activación de las plaquetas y los factores de la coagulación plasmáticos debe producirse sólo en la zona de lesión endotelial, expresión de factor tisular y exposición de fosfolípidos procoagulantes. Segundo, el tamaño de los tapones hemostásicos primario y secundario debe restringirse para mantener permeable la luz vascular. Después de la lesión vascular, el endotelio intacto de la proximidad de la lesión se «activa». Este endotelio activado presenta un grupo de factores procoagulantes que favorecen la hemostasia en el foco de lesión y factores anticoagulantes que limitan la propagación del coágulo más allá de la zona de la lesión. Los factores procoagulantes, como el factor tisular y la fosfatidilserina, tienden a estar *unidos a la membrana* y *localizados* en la zona de la lesión; estos factores aportan una superficie sobre la que puede producirse la cascada de la coagulación. Por contra, los factores anticoagulantes generalmente son *secretados* por el endotelio y son *solubles* en sangre. Por tanto, *el endotelio activado mantiene un equilibrio entre los factores pro- y anticoagulantes para limitar la hemostasia en la zona de la lesión vascular.*

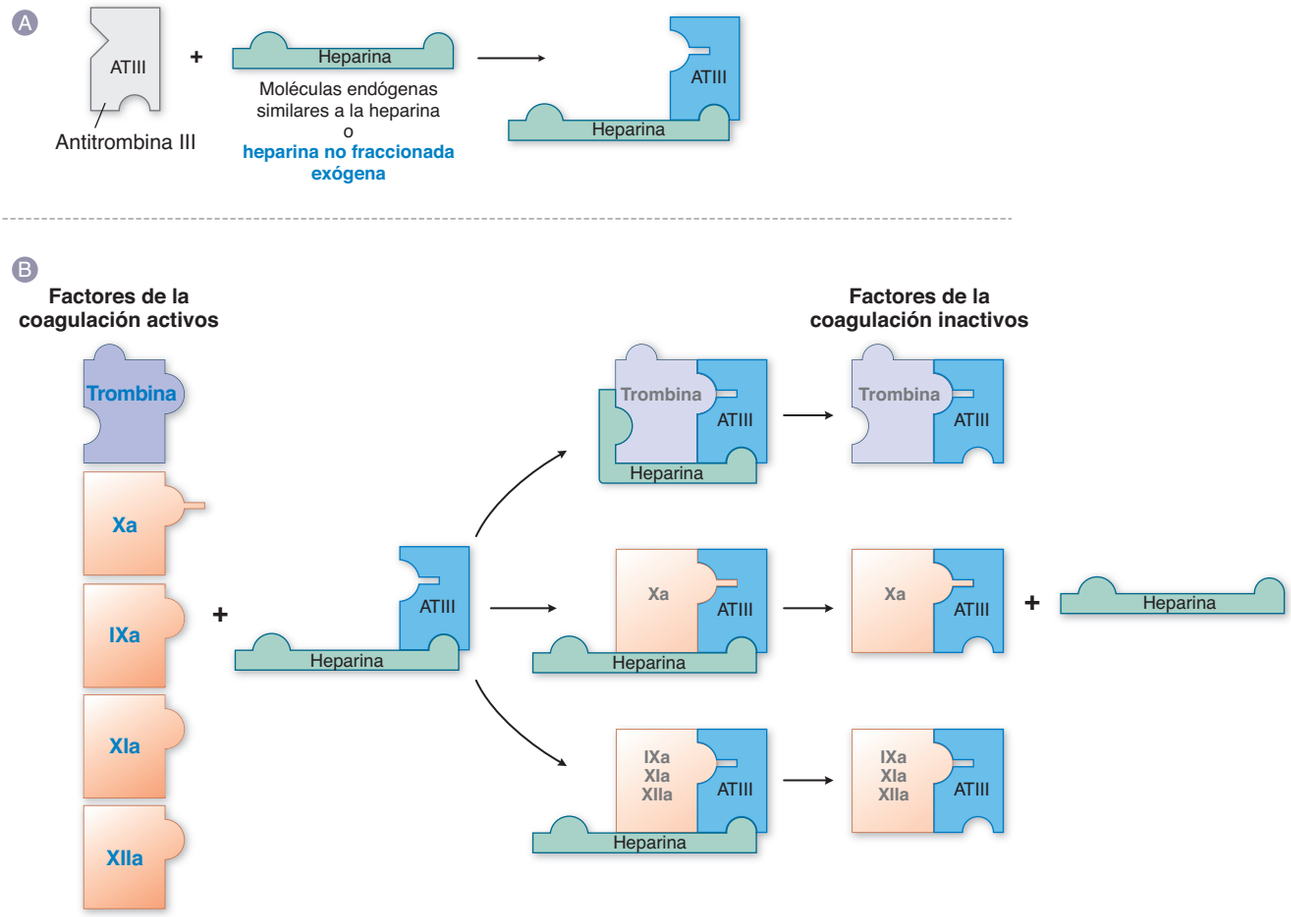


FIGURA 22-9. Acción de la antitrombina III. La antitrombina III (ATIII) inactiva la trombina y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa al formar un complejo estequiométrico con estos factores de la coagulación. Estas reacciones están catalizadas fisiológicamente por moléculas similares a la heparina expresadas en células endoteliales sanas; las zonas de lesión vascular no las expresan porque el endotelio está denudado o dañado. Farmacológicamente, estas reacciones están catalizadas por la heparina administrada de forma exógena. En más detalle, la unión de la heparina a la ATIII induce un cambio conformacional en la ATIII **(A)** que permite que se una a la trombina o a los factores de la coagulación IXa, Xa, XIa o XIIa. El complejo estequiométrico entre la ATIII y el factor de la coagulación es muy estable y permite la disociación de la heparina sin romper el complejo **(B).**

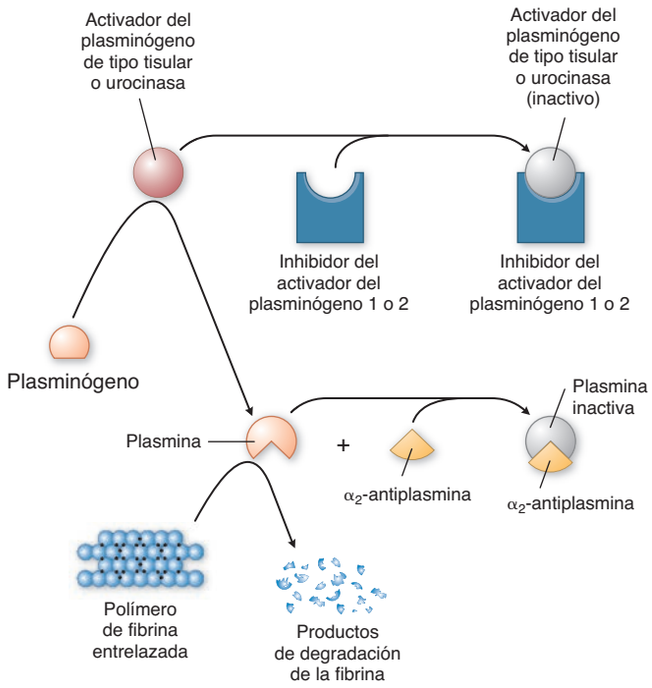


FIGURA 22-10. El sistema fibrinolítico. La plasmina se forma por escisión proteolítica del plasminógeno por activador del plasminógeno de tipo tisular o de tipo urocinasa. La formación de plasmina puede estar inhibida por el inhibidor del activador del plasminógeno 1 o 2, que se une e inactiva los activadores del plasminógeno. En la reacción fibrinolítica, la plasmina escinde los polímeros de fibrina entrelazados en productos de degradación de la fibrina. La α_2-antiplasmina, que circula por el torrente sanguíneo, neutraliza la plasmina libre en la circulación.

Después de una lesión vascular, el endotelio que rodea la zona dañada participa en cinco mecanismos distintos que limitan el inicio y la propagación de la hemostasia en la proximidad inmediata de la lesión. En estos mecanismos intervienen la PGI_2, la antitrombina III, las proteínas C y S, el inhibidor de la vía del factor tisular y el tPA.

La **prostaciclina (PGI_2)** es un eicosanoide (es decir, un metabolito del ácido araquidónico) sintetizado y secretado por el endotelio. Al actuar a través de receptores de PGI_2 de la superficie plaquetaria acoplados a la proteína G, este metabolito aumenta las concentraciones plaquetarias de AMPc y, por tanto, inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de gránulos. La PGI_2 también tiene potentes efectos vasodilatadores; este mediador induce una relajación del músculo liso vascular al aumentar las concentraciones de AMPc en las células de músculo liso vascular. (Nótese que estos mecanismos son fisiológicamente antagónicos con los del TxA_2, que induce la activación plaquetaria y la vasoconstricción al disminuir las concentraciones intracelulares de AMPc.) Por tanto, la PGI_2 impide la adherencia de las plaquetas al endotelio intacto que rodea la zona de la lesión vascular y mantiene la permeabilidad vascular en torno la zona de lesión.

La **antitrombina III** inactiva la trombina y otros factores de la coagulación (IXa, Xa, XIa y XIIa, donde «a» indica factor «activado») al formar un complejo estequiométrico con el factor de la coagulación (fig. 22-9). Estas interacciones se potencian con una molécula similar a la heparina expresada en la superficie de células endoteliales intactas, asegurando que este mecanismo funciona en todas las zonas del árbol vascular *excepto* donde el endotelio está denudado en la zona de la lesión vascular. (Estos proteoglucanos de la superficie celular endotelial se conocen como «similares a la heparina» porque equivalen fisiológicamente a la heparina farmacológica, explicada a continuación.) Las moléculas similares a la heparina de las células endoteliales se unen a la antitrombina III y la activan para que forme un complejo con los factores de la coagulación activados y, de esta manera, inactivarlos.

La **proteína C** y la **proteína S** son proteínas dependientes de la vitamina K que enlentecen la cascada de la coagulación al inactivar los factores de la coagulación Va y VIIIa. Son parte del mecanismo de control autorregulador, en el que la formación excesiva de trombina comporta la activación de proteína C que, a su vez, ayuda a impedir que el coágulo de fibrina en formación ocluya la luz vascular. En concreto, la **trombomodulina,** una proteína de la superficie celular endotelial, es un receptor de trombina y proteína C en la sangre. La trombomodulina fija estas proteínas de forma que la trombina unida a la trombomodulina transforma la proteína C en proteína C activada (PCA, también conocida como *proteína Ca*). En una reacción que requiere la proteína S como cofactor, la PCA inhibe la coagulación al escindir (y, por tanto, inactivar) los factores Va y VIIIa.

El **inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI,** *tissue factor pathway inhibitor*), como su nombre indica, limita la acción del factor tisular. La cascada de la coagulación se inicia cuando el factor VIIa forma un complejo con el factor tisular en la zona de la lesión vascular (v. fig. 22-6). El complejo VIIa:TF resultante cataliza la activación de los factores IX y X. Después de formarse cantidades limitadas de factores IXa y Xa, el complejo VIIa:TF es inhibido por el TFPI por retroalimentación en una reacción de dos pasos.

Primero, el TFPI se une al factor Xa y neutraliza su actividad en una reacción independiente del Ca^{2+}. Posteriormente, el complejo TFPI:Xa interacciona con el complejo VIIa:TF a través de un segundo dominio en el TFPI, de forma que se forma un complejo cuaternario Xa:TFPI:VIIa:TF. Los «nudos» moleculares de la molécula TFPI mantienen bien unido el complejo cuaternario y, por tanto, inactivan el complejo VIIa:TF. De esta forma, el TFPI impide la activación excesiva mediada por el factor tisular de los factores IX y X.

La **plasmina** ejerce su efecto anticoagulante por escisión proteolítica de la fibrina, generando productos de degradación. Debido a que la plasmina tiene potentes efectos antitrombóticos, la *formación* de plasmina ha intrigado a los investigadores durante muchos años, y se han desarrollado numerosos fármacos centrados en su vía de formación (fig. 22-10). La plasmina se forma por escisión proteolítica del plasminógeno, una proteína

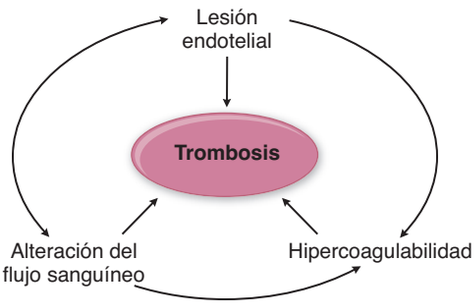


FIGURA 22-11. Tríada de Virchow. La lesión endotelial, la alteración del flujo sanguíneo y la hipercoagulabilidad son tres factores que predisponen a la formación de un trombo. Los tres factores están interrelacionados; la lesión endotelial predispone a la alteración del flujo sanguíneo y a la hipercoagulabilidad, mientras que la alteración del flujo sanguíneo puede causar una lesión endotelial e hipercoagulabilidad.

plasmática sintetizada en el hígado. La escisión proteolítica está catalizada por el **activador del plasminógeno tisular (tPA),** sintetizado y secretado por el endotelio. La actividad de la plasmina está cuidadosamente modulada por tres mecanismos reguladores para circunscribir su acción en el lugar de formación del coágulo. Primero, el tPA es más eficaz cuando se une a una malla de fibrina. Segundo, la actividad del tPA puede ser inhibida por el **PAI.** Cuando las concentraciones locales de trombina y citocinas inflamatorias (como la interleucina 1 [IL-1] y el factor de necrosis tumoral α [TNF-α]) son *altas,* las células endoteliales *aumentan* la secreción de PAI, impidiendo que el tPA active la plasmina. Así se garantiza la formación de un coágulo de fibrina estable en el lugar de la lesión vascular. Tercero, la **α_2-antiplasmina** es una proteína plasmática que neutraliza la plasmina libre circulante y, por tanto, evita la degradación aleatoria del fibrinógeno plasmático. El fibrinógeno plasmático es importante en la agregación plaquetaria de la hemostasia primaria (v. anteriormente) y también es el precursor del polímero de fibrina necesario para formar un coágulo estable.

PATOGENIA DE LA TROMBOSIS

La trombosis es la extensión patológica de la hemostasia. En la trombosis, las reacciones de la coagulación no se regulan adecuadamente, de forma que un coágulo aumenta de tamaño de manera descontrolada y ocluye la luz del vaso sanguíneo. El coágulo patológico ahora se llama **trombo.** Existen tres factores que predisponen a la formación de un trombo: lesión endotelial, alteración del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad. Éstos influyen entre sí y se conocen colectivamente como **tríada de Virchow** (fig. 22-11).

Lesión endotelial

La lesión endotelial es la principal influencia en la formación del trombo en el *corazón* y la *circulación arterial.* Existen muchas causas posibles de lesión endotelial, como cambios en la fuerza de cizallamiento asociada a la hipertensión o turbulencias del flujo, hiperlipidemia, hiperglucemia en la diabetes mellitus, lesión vascular traumática y algunas infecciones. (Recordar que el señor S. desarrolló una trombosis de arteria coronaria, atribuible probablemente a una lesión endotelial secundaria a la hipertensión y al tabaquismo.)

La lesión endotelial predispone a la formación de un trombo en la luz vascular por tres mecanismos. Primero, los activadores plaquetarios, como el colágeno subendotelial expuesto, favorecen la adhesión plaquetaria en la zona lesionada. Segundo, la exposición de factor tisular en el endotelio dañado desencadena la cascada de la coagulación. Tercero, los antitrombóticos naturales, como el tPA y la PGI_2, se agotan en el lugar de la lesión vascular porque estos mecanismos dependen del funcionamiento de una capa de células endoteliales intacta.

Alteración del flujo sanguíneo

La alteración del flujo sanguíneo anormal alude a situaciones de **turbulencia** o **estasis** en lugar de un flujo laminar. Las placas ateroescleróticas con frecuencia predisponen a la aparición de turbulencias del flujo sanguíneo cerca de la placa. Las bifurcaciones de los vasos sanguíneos también pueden crear áreas de flujo turbulento. El flujo sanguíneo turbulento produce una lesión endotelial, forma contracorrientes y crea bolsas locales de estasis. La estasis local también puede deberse a la formación de un aneurisma (una evaginación focal de un vaso o cámara cardíaca) y a un infarto de miocardio. En este último caso, una región no contráctil (infartada) de miocardio es un sitio favorable a la estasis. Las arritmias cardíacas, como la fibrilación auricular, también pueden generar zonas de estasis local. La estasis es la principal causa de la formación de trombos *venosos.*

La alteración del flujo sanguíneo normal por turbulencia o estasis favorece la trombosis por tres mecanismos principales. Primero, la ausencia de flujo sanguíneo laminar permite la aproximación de las plaquetas a la pared vascular. Segundo, la estasis inhibe el flujo de sangre fresca al lecho vascular, de forma que los factores de la coagulación activados en la región no se eliminan ni diluyen. Tercero, la alteración del flujo sanguíneo favorece la activación de las células endoteliales, lo que conduce a un estado protrombótico.

Hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad es en general menos importante que la lesión endotelial y la alteración del flujo sanguíneo en la predisposición a la trombosis, aunque este trastorno puede ser un factor importante en algunos pacientes. La hipercoagulabilidad expresa una respuesta de coagulación anormalmente exagerada a una lesión vascular, debida a: *1)* **trastornos primarios (genéticos)** o *2)* **trastornos secundarios (adquiridos)** (tabla 22-1). (Los estados de hipocoagulación, o **trastornos hemorrágicos,** también pueden deberse a causas primarias o secundarias; v. cuadro 22-1 como ejemplo.)

Entre las causas genéticas de hipercoagulabilidad, la mutación prevalente más conocida se encuentra en el gen del factor V de la coagulación. Se calcula que un 6 % de las personas de raza blanca de Estados Unidos son portadoras de mutaciones en el gen del factor V. La más frecuente es la mutación de Leiden, en la que la arginina es sustituida por glutamina en la posición 506. Esta posición es importante porque forma parte de un sitio del factor Va marcado para su escisión proteolítica por la proteína C activada. La proteína mutante del **factor V de Leiden** es resistente a la escisión proteolítica por la proteína C activada. En consecuencia, el factor Va puede acumularse y, por tanto, potenciar la coagulación.

Una segunda mutación habitual (incidencia del 2 %) es la **mutación G20210A de la protrombina,** en la que la guanina (G) es sustituida por adenina (A) en la región 3' no traducida del gen de la protrombina. Esta mutación produce un aumento del 30 % de las concentraciones plasmáticas de trombina. Ambas mutaciones, de Leiden y G20210A de la protrombina, se asocian a un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa y a un riesgo moderadamente aumentado de trombosis arterial. Otros trastornos genéticos que predisponen a algunos individuos a sufrir trombosis incluyen mutaciones en los genes de fibrinógeno, proteína C, proteína S y antitrombina III. Aunque estos últimos son trastornos relativamente infrecuentes (incidencia inferior al 1 %), los pacientes con una deficiencia genética de proteína C, proteína S o antitrombina III con frecuencia presentan trombosis venosa espontánea.

La hipercoagulabilidad a veces puede ser adquirida (secundaria) en vez de genética. Un ejemplo de hipercoagulabilidad adquirida es el síndrome de **trombocitopenia inducida por heparina.** En algunos pacientes, la administración de heparina anticoagulante estimula el sistema inmunitario para formar anticuerpos circulantes dirigidos contra un complejo formado por heparina y factor plaquetario 4. Debido a que el factor plaquetario 4 se encuentra en las superficies de las plaquetas y de las células endoteliales, la unión de los anticuerpos con el complejo heparina:plaquetas da lugar a la eliminación de plaquetas de la circulación mediada

TABLA 22-1. Principales causas de hipercoagulabilidad

TRASTORNO	MECANISMO DE HIPERCOAGULABILIDAD
Primarias (genéticas)	
Mutación de Leiden del factor V (factor V R506Q) (habitual)	Resistencia a proteína C activada → exceso de factor Va
Hiperhomocistinemia (habitual)	Daño endotelial por acumulación de homocisteína
Mutación de la protrombina G20210A (habitual)	Aumento de la concentración y actividad de la protrombina
Deficiencia de antitrombina III (menos habitual)	Inactivación disminuida de los factores IIa, IXa y Xa
Deficiencia de proteína C o S (menos habitual)	Inactivación proteolítica disminuida de los factores VIIIa y Va
Secundarias (adquiridas)	
Síndrome antifosfolipídico	Autoanticuerpos antifosfolipídicos de carga negativa →↑ adhesión plaquetaria
Trombocitopenia inducida por heparina	Anticuerpos antifactor 4 plaquetario → activación plaquetaria
Neoplasia maligna	Inducción de la expresión del factor tisular por las células tumorales
Síndromes mieloproliferativos	Aumento de la viscosidad sanguínea, plaquetas alteradas
Síndrome nefrótico	Pérdida de antitrombina III por la orina, ↑ fibrinógeno, ↑ activación plaquetaria
Uso de anticonceptivos orales, tratamiento restitutivo estrogénico	↑ Síntesis hepática de factores de la coagulación y/o efectos del estrógeno en el endotelio (el efecto puede ser más importante en pacientes con hipercoagulabilidad primaria subyacente)
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Falta de proteínas unidas al glucosilfosfatidilinositol en eritrocitos, leucocitos y plaquetas, que conduce a una hemólisis intravascular mediada por el complemento, captación de óxido nítrico por la hemoglobina plasmática libre, formación de microvesículas procoagulantes y trastornos potenciales de fibrinólisis y función inhibidora de la vía del factor tisular
Posparto	Estasis venosa, aumento de los factores de la coagulación, traumatismo tisular
Cirugía/traumatismo	Estasis venosa, inmovilización, lesión tisular

por los anticuerpos, es decir, trombocitopenia. Sin embargo, en algunos pacientes, la unión de los anticuerpos también provoca una activación plaquetaria, una lesión endotelial y un estado protrombótico. Aunque tanto la heparina no fraccionada como la de bajo peso molecular (v. a continuación) pueden causar trombocitopenia, parece que esta última se asocia a una menor incidencia de trombocitopenia que la heparina no fraccionada.

En la sangre de individuos sanos se han encontrado micropartículas portadoras de *proteína* de factor tisular, pero en la sangre normal no se detecta *actividad* de factor tisular. Esta observación llevó a la hipótesis de que estas micropartículas contienen factor tisular inactivo (en forma «encriptada») y que el factor tisular se activa sólo después del reclutamiento de partículas en la zona de la lesión vascular. En estados patológicos, las micropartículas circulantes pueden contener factor tisular activado, hecho que podría predisponer al desarrollo de episodios trombóticos. Las concentraciones altas de micropartículas circulantes intervienen en la trombosis asociada a diversos trastornos, como la trombosis relacionada con el cáncer, la aterotrombosis y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Se han desarrollado fármacos para prevenir y/o invertir la formación de trombos. Se dividen en tres clases: antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos. Ocasionalmente se utilizan hemostásicos, explicados al final del capítulo, para invertir los efectos de los anticoagulantes o inhibir la fibrinólisis endógena.

Antiplaquetarios

Como se ha descrito anteriormente, el paso inicial en la trombosis arterial es la formación de un tapón plaquetario localizado en respuesta a una lesión endotelial.

Por tanto, la inhibición de la función plaquetaria es una útil estrategia profiláctica y terapéutica frente al infarto de miocardio y el ictus causado por trombosis en las arterias coronarias y cerebrales, respectivamente. Las clases de antiplaquetarios utilizados en la actualidad en la clínica incluyen: inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la vía del receptor de ADP y antagonistas de la GPIIb-IIIa.

Inhibidores de la ciclooxigenasa

El **ácido acetilsalicílico (AAS)** inhibe la síntesis de las prostaglandinas, inhibiendo la liberación de gránulos plaquetarios e interfiriendo en la agregación plaquetaria normal.

La bioquímica de la síntesis de las prostaglandinas en las plaquetas y las células endoteliales es la base para entender el mecanismo de acción del AAS como antiplaquetario. En la figura 22-12 se representa la vía de síntesis de las prostaglandinas,

CUADRO 22-1. Trastornos hemorrágicos

Cuando se lesiona el endotelio vascular, el proceso hemostásico asegura la formación de un coágulo estable y localizado, sin obstruir la luz vascular. Igual que la trombosis constituye una variación patológica en un proceso fisiológico orquestado, los trastornos con un número insuficiente de plaquetas funcionales o escasez de los factores de la coagulación pueden llevar a un estado hipocoagulable caracterizado clínicamente por episodios de hemorragia no controlada. Los trastornos hemorrágicos se deben a múltiples causas, como trastornos de la vasculatura, deficiencia de vitamina K y trastornos o deficiencias de plaquetas, factores de la coagulación y factor von Willebrand. La hemofilia A es un ejemplo de trastorno hemorrágico en el que la hipocoagulabilidad es la patología subyacente.

La hemofilia A es el trastorno genético más común de hemorragia grave. La característica del trastorno es una reducción de la cantidad o actividad del factor VIII de la coagulación. El síndrome se transmite ligado al cromosoma X y la mayoría de pacientes son hombres o mujeres homocigóticas. Un 30 % de los pacientes no tienen antecedentes familiares de hemofilia A y supuestamente presentan mutaciones espontáneas. La gravedad de la enfermedad depende del tipo de mutación en el gen del factor VIII. Los pacientes con una actividad del 6 % al 50 % del factor VIII normal manifiestan una forma leve de la enfermedad; los que tienen una actividad del 2 % al 5 % manifiestan una enfermedad moderada; los pacientes con una actividad inferior al 1 % desarrollan una enfermedad grave. Todos los pacientes sintomáticos muestran facilidad de presentación de hematomas y pueden desarrollar una hemorragia masiva después de un traumatismo o cirugía. La hemorragia espontánea puede producirse en áreas del cuerpo normalmente sometidas a traumatismos menores, como los espacios articulares, donde la hemorragia espontánea produce la formación de hemartrosis. En pacientes con hemofilia no se encuentran petequias (microhemorragias de capilares y pequeños vasos, especialmente en áreas mucocutáneas), que suelen indicar trastornos plaquetarios.

Los pacientes con hemofilia A actualmente se tratan con perfusiones de factor VIII recombinante o derivado de plasma humano. La perfusión de factor VIII a veces se complica en pacientes que desarrollan anticuerpos contra el factor VIII. La infección por el VIH era una complicación grave del tratamiento en pacientes tratados con productos del factor VIII antes de instaurar la detección sistemática rutinaria de la infección por el VIH en la sangre (antes de mediados de la década de 1980). Algunas fuentes sugieren que toda la cohorte de hemofílicos que recibió concentrados de factor VIII (factor VIII concentrado de la sangre de muchos individuos) entre 1981 y 1985 se había infectado por el VIH. Con las prácticas habituales de cribado de la sangre y el desarrollo del factor VIII recombinante, el riesgo de contraer el VIH por perfusiones de factor VIII es ahora prácticamente de cero.

explicada en más detalle en el capítulo 42. En pocas palabras, la activación de las plaquetas y células endoteliales induce la escisión de los fosfolípidos de membrana por la PLA_2 y la liberación de ácido araquidónico que luego se transforma en endoperóxido cíclico (también conocido como **prostaglandina G_2** o **PGG_2**) por la enzima COX. En las plaquetas, el endoperóxido cíclico se transforma en TxA_2. Al actuar a través de los receptores TxA_2 de la superficie celular, el TxA_2 causa una vasoconstricción localizada y es un potente inductor de la agregación plaquetaria y de la liberación de gránulos plaquetarios. En las células endoteliales, el endoperóxido cíclico se convierte en PGI_2 que, a su vez, causa una vasodilatación localizada e inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de gránulos plaquetarios.

El AAS actúa por acetilación *covalente* de un residuo de serina cerca del sitio activo de la COX, inhibiendo, por tanto, la síntesis de endoperóxido cíclico y sus diversos metabolitos. En ausencia de TxA_2, se produce un notable descenso de la agregación plaquetaria y de la secreción de gránulos (fig. 22-13 A). *Debido a que las plaquetas no contienen ADN ni ARN, estas células no pueden generar nueva COX una vez que el AAS ha inactivado de forma permanente toda la COX disponible*. Es decir, las plaquetas se «intoxican» de manera irreversible durante el resto de su vida (7-10 días). Aunque el AAS también inhibe la COX en las células endoteliales, su acción no es permanente porque estas células pueden sintetizar nuevas moléculas de COX. Por tanto, la producción de prostaciclinas de las células endoteliales no se ve relativamente afectada por el AAS a dosis farmacológicas bajas (v. a continuación).

El AAS se utiliza con mayor frecuencia como antiplaquetario para prevenir la trombosis arterial que provoca un accidente isquémico transitorio, un ictus o un infarto de miocardio. Debido a que la acción del AAS en las plaquetas es permanente, es más eficaz como antiplaquetario cuando se administra a *dosis bajas y/o a intervalos infrecuentes*. Por ejemplo, se utiliza con frecuencia como antiplaquetario a una dosis de 81 mg una vez al día, mientras que la dosis antiinflamatoria sería de 650 mg tres o cuatro veces al día. A dosis altas, puede inhibir la producción de PGI_2, sin aumentar su eficacia como antiplaquetario. En el capítulo 42 se ofrece una explicación más amplia de las indicaciones y toxicidades del AAS. Comparado con éste, otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no se utilizan tan extensamente en la prevención de la trombosis arterial porque la acción inhibidora de estos fármacos sobre la COX no es permanente.

La COX-1 es la isoforma predominante en las plaquetas, aunque las células endoteliales parecen expresar COX-1 y COX-2 en condiciones fisiológicas. Debido a que el AAS las inhibe a ambas de forma no selectiva, este fármaco es un antiplaquetario eficaz. Por contra, los inhibidores selectivos de la COX-2 no pueden utilizarse como antiplaquetarios porque no inhiben la COX-1. Además, su empleo parece asociarse a un aumento del riesgo cardiovascular que ha llevado a retirar del mercado a la mayoría de estos fármacos (v. cap. 42).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

En las plaquetas, un *aumento* de la concentración de AMPc intracelular produce un *descenso* de la agregabilidad plaquetaria. Las concentraciones plaquetarias de AMPc se regulan fisiológicamente por el TxA_2 y la PGI_2, entre otros mediadores (v. anteriormente). No se conoce bien el mecanismo por el que un aumento de la concentración intracelular de AMPc disminuye la agregabilidad plaquetaria. El AMPc activa la proteína cinasa A que, por mecanismos no totalmente aclarados, disminuye la disponibilidad del Ca^{2+} intracelular necesario para la agregación plaquetaria (fig. 22-13 B). Los inhibidores de la fosfodiesterasa plaquetaria disminuyen la agregabilidad plaquetaria al

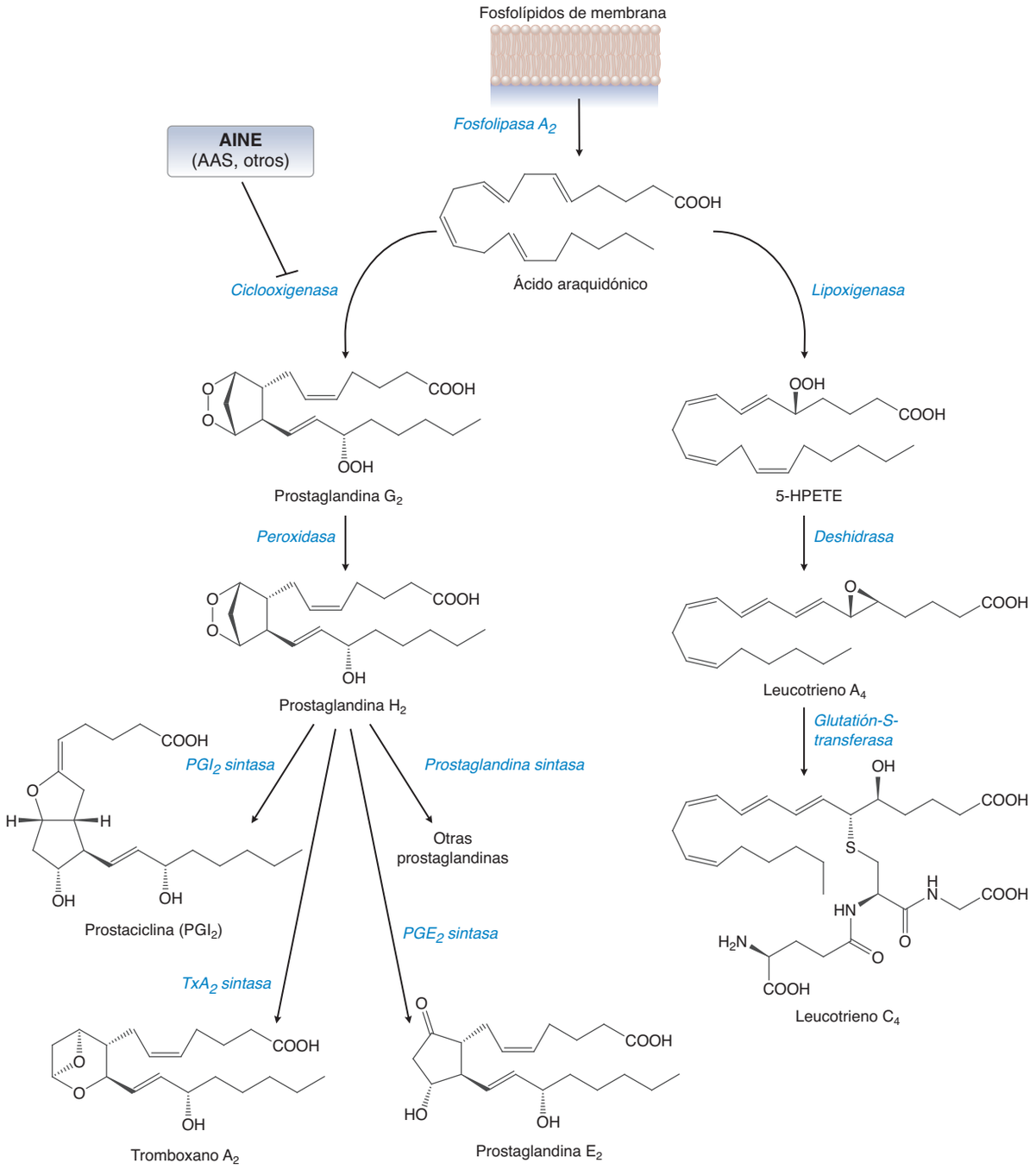


FIGURA 22-12. Esquema de la síntesis de las prostaglandinas. Los fosfolípidos de membrana son escindidos por la fosfolipasa A_2 para secretar ácido araquidónico libre. El ácido araquidónico puede metabolizarse por una o dos vías, la vía de la ciclooxigenasa o la vía de la lipoxigenasa. La vía de la ciclooxigenasa, que es inhibida por el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. Las plaquetas expresan TxA_2 sintasa y sintetizan el mediador proagregante tromboxano A_2; las células endoteliales expresan PGI_2 sintasa y sintetizan prostaciclina, el mediador antiagregante. La vía de la lipoxigenasa convierte el ácido araquidónico en leucotrienos, que son potentes mediadores inflamatorios. (V. cap. 42 para una explicación detallada de las vías de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa.) El AAS inhibe la ciclooxigenasa por acetilación covalente de la enzima cerca de su sitio activo. Debido a que las plaquetas no pueden sintetizar nuevas proteínas, el AAS inhibe la síntesis de tromboxano durante la vida de la plaqueta.

inhibir la degradación de AMPc, mientras que los activadores de la adenilato ciclasa plaquetaria la disminuyen al aumentar la síntesis de AMPc. (Actualmente no existen activadores directos de la adenilato ciclasa en uso clínico.)

El **dipiridamol** es un inhibidor de la fosfodiesterasa plaquetaria que disminuye la agregabilidad plaquetaria (fig. 22-13 B). Por sí mismo tiene sólo un efecto antiplaquetario débil y, por tanto, suele administrarse combinado con warfarina o AAS. La combinación de dipiridamol y warfarina puede utilizarse para inhibir la formación de trombos en prótesis valvulares cardíacas, mientras que la combinación de dipiridamol y AAS puede utilizarse para reducir la probabilidad de trombosis en pacientes con diátesis trombótica. El dipiridamol también tiene propiedades vasodilatadoras. Paradójicamente puede provocar una angi-

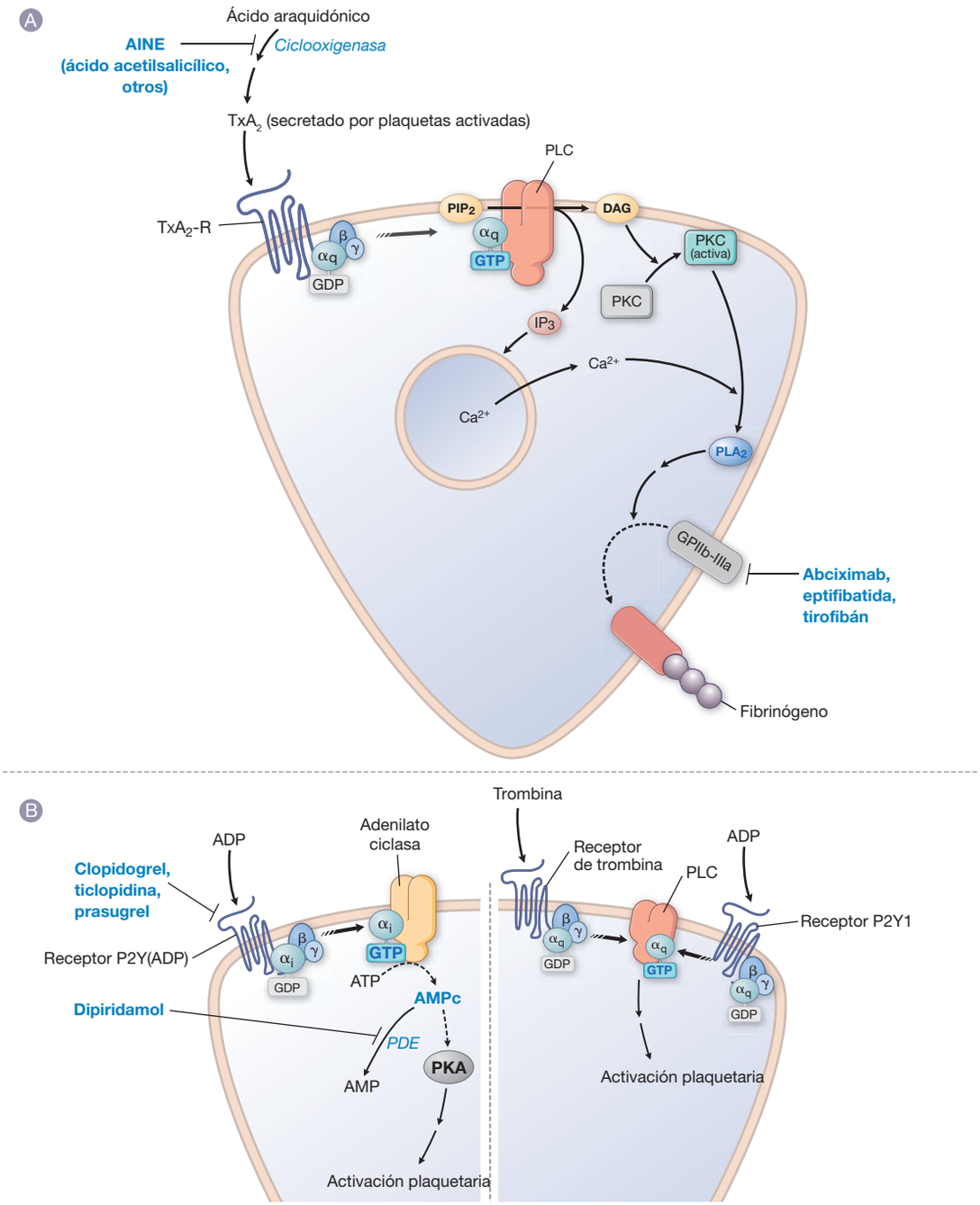


FIGURA 22-13. Mecanismo de acción de los antiplaquetarios. A) Los AINE y los antagonistas de la GPIIb-IIIa inhiben los pasos de la activación plaquetaria mediada por el tromboxano A_2 (TxA_2). El ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa por acetilación covalente de la enzima cerca de su sitio activo, dando lugar a una menor producción de TxA_2. El efecto es importante porque las plaquetas carecen de la capacidad de sintetizar nuevas moléculas enzimáticas. Los antagonistas de la GPIIb-IIIa, como el anticuerpo monoclonal abciximab y los antagonistas de molécula pequeña, eptifibatida y tirofibán, inhiben la agregación plaquetaria al impedir la activación de GPIIb-IIIa *(línea discontinua)*, dando lugar a un descenso del entrelazado plaquetario por el fibrinógeno. **B)** El clopidogrel, la ticlopidina, el prasugrel y el dipiridamol inhiben los pasos de la activación plaquetaria mediada por el ADP. El clopidogrel, la ticlopidina y el prasugrel son antagonistas del receptor P2Y(ADP). El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa (PDE) y, por tanto, impide la descomposición del AMPc y aumenta la concentración citoplásmica de AMPc.

na en pacientes con una arteriopatía coronaria al causar el fenómeno denominado «robo coronario», que comporta una intensa dilatación de las arteriolas coronarias (v. cap. 21).

Inhibidores de la vía del receptor de ADP

La **ticlopidina** y el **clopidogrel** son derivados de la tienopiridina. Estos fármacos, que inhiben de forma irreversible la vía dependiente del ADP de la activación plaquetaria, tienen efectos antiplaquetarios *in vitro* e *in vivo*. Se cree que ambos actúan por modificación covalente e inactivación del receptor P2Y(ADP) plaquetario (también llamado $P2Y_{12}$), fisiológicamente acoplado a la inhibición de la adenilato ciclasa (fig. 22-13 B). La ticlopidina, una tienopiridina de primera generación, es un profármaco que requiere su conversión hepática en metabolitos tiol

activos. La máxima inhibición plaquetaria se observa de 8 a 11 días después de iniciar el tratamiento; en combinación con el AAS, se necesitan de 4 a 7 días para alcanzar la máxima inhibición plaquetaria. La administración de una dosis de carga puede producir una respuesta antiplaquetaria más rápida. En Estados Unidos, se han autorizado dos indicaciones de la ticlopidina: *1)* prevención secundaria de ictus trombóticos en pacientes con intolerancia al AAS y *2)* combinada con AAS, prevención de trombosis de la endoprótesis vascular después de la implantación de endoprótesis coronarias. El uso de la ticlopidina se ha asociado ocasionalmente con neutrocitopenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica; por esta razón, es necesario realizar hemogramas con frecuencia durante su empleo. La ticlopidina ha sido sustituida por el clopidogrel porque éste tiene un perfil de efectos adversos más favorable de este último y un inicio de acción más rápido.

El clopidogrel, una tienopiridina de segunda generación muy relacionado con la ticlopidina, se ha utilizado ampliamente *en combinación con AAS* para una mejor inhibición plaquetaria durante y después de una intervención coronaria percutánea. Es un profármaco que debe oxidarse a fármaco activo por las enzimas P450 hepáticas; por tanto, puede interaccionar con las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos metabolizados por estas isoformas P450 (v. cap. 4). Está autorizado para la prevención secundaria en pacientes con un infarto de miocardio reciente, ictus o vasculopatía periférica. También se ha autorizado para los síndromes coronarios agudos tratados con una intervención coronaria percutánea o revascularización coronaria. Igual que la ticlopidina, el clopidogrel necesita una dosis de carga para alcanzar rápidamente el máximo efecto antiplaquetario. Por esta razón se administró al señor S. una dosis de carga intravenosa de clopidogrel por el infarto de miocardio. El perfil de efectos adversos del clopidogrel es más aceptable que el de la ticlopidina: los efectos gastrointestinales del clopidogrel son similares a los del AAS y carece de la toxicidad significativa en la médula ósea asociada a la ticlopidina.

El **prasugrel,** una tienopiridina de tercera generación, es un antagonista irreversible del receptor $P2Y_{12}$ del ADP. Este fármaco ha sido autorizado recientemente para los síndromes coronarios agudos tratados con intervención coronaria percutánea. Igual que el clopidogrel, el prasugrel es un profármaco y se utiliza combinado con el AAS. Se metaboliza más eficazmente que el clopidogrel, dando lugar a concentraciones más altas del fármaco activo y a una inhibición más completa del receptor $P2Y_{12}$ del ADP. Al causar una inhibición plaquetaria más completa, el prasugrel puede aumentar el riesgo de hemorragia respecto al clopidogrel, especialmente en pacientes mayores de 75 años o que pesan menos de 60 kg.

Las principales limitaciones del clopidogrel, y quizás de otros miembros de la clase de las tienopiridinas, se atribuyen al efecto antiplaquetario irreversible de estos fármacos y a la variabilidad de la inhibición plaquetaria entre individuos. Una parte de la variabilidad interindividual puede explicarse por las diferencias farmacogenéticas (v. cap. 4). Estas limitaciones han llevado al desarrollo de varios antiplaquetarios no tienopiridinas –cangrelor, ticagrelor (AZD6140) y SCH 530348– que están en fases avanzadas de ensayos clínicos. El cangrelor y el ticagrelor son antagonistas competitivos del receptor $P2Y_{12}$ del ADP; el SCH 530348 es un antagonista del receptor de la trombina.

Antagonistas de la GPIIb-IIIa

Como se ha observado anteriormente, los receptores GPIIb-IIIa de la membrana plaquetaria son importantes porque forman la vía final común de la agregación plaquetaria; unen moléculas de fibrinógeno que forman puentes entre las plaquetas. Diversos estímulos (p. ej., TxA_2, ADP, adrenalina, colágeno y trombina), que actúan a través de diversas moléculas de señalización, pueden inducir la expresión de GPIIb-IIIa funcional en la superficie plaquetaria. Por tanto, podría predecirse que los antagonistas de la GPIIb-IIIa impedirían la unión del fibrinógeno al receptor GPIIb-IIIa y, por tanto, actuarían como potentes inhibidores de la agregación plaquetaria (fig. 22-13 A). La **eptifibatida,** el antagonista del receptor GPIIb-IIIA utilizado en el caso introductorio, es un inhibidor muy eficaz de la agregación plaquetaria. Es un péptido sintético que antagoniza el receptor GPIIb-IIIa plaquetario con una elevada afinidad. Se utiliza para reducir los episodios isquémicos en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea y para tratar la angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

El **abciximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano dirigido contra el receptor GPIIb-IIIa humano. En experimentos *in vitro* se ha demostrado que la ocupación del 50 % de los receptores GPIIb-IIIa plaquetarios por el abciximab reduce significativamente la agregación plaquetaria. La unión del abciximab al receptor GPIIb-IIIa es básicamente *irreversible,* con una semivida de disociación de 18 h a 24 h. En ensayos clínicos, la adición de abciximab al tratamiento antitrombótico convencional reduce los episodios isquémicos a corto y largo plazo en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea de alto riesgo.

El **tirofibán** es un análogo no peptídico de la tirosina que antagoniza de forma reversible la unión del fibrinógeno al receptor GPIIb-IIIa plaquetario. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria. Se ha autorizado para el uso en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Debido a su mecanismo de acción como antiplaquetarios, todos los antagonistas de la GPIIb-IIIA pueden causar hemorragia como efecto adverso. En el caso introductorio, el señor S. desarrolló un hematoma en el muslo derecho cerca del punto de acceso arterial. El hematoma expansivo se debió al efecto antiplaquetario excesivo de la eptifibatida. Es importante señalar que la capacidad de invertir el efecto de los antagonistas del receptor GPIIb-IIIa varía entre los diferentes fármacos. Debido a que el abciximab es un inhibidor irreversible de la función plaquetaria y que todo el abciximab perfundido previamente ya se ha unido a las plaquetas, la perfusión de plaquetas frescas después de suspender la administración del fármaco puede invertir el efecto antiplaquetario. Por el contrario, debido a que los dos antagonistas de molécula pequeña (eptifibatida y tirofibán) se unen de forma reversible al receptor y se perfunden en un número estequiométrico superior al de receptores, la perfusión de plaquetas frescas no hace más que añadir nuevos sitios a los que puede unirse el fármaco, y no es práctico administrar un número suficiente de plaquetas para contrarrestar el exceso de fármaco presente. Por tanto, la infusión del fármaco debe detenerse y esperar a que se normalice la función plaquetaria a medida que se elimina el fármaco. En el caso del señor S. no podía haberse tomado ninguna otra medida para invertir el efecto de la eptifibatida en el momento de identificarse el hematoma.

Anticoagulantes

Igual que los antiplaquetarios, los anticoagulantes se utilizan para prevenir y tratar la enfermedad trombótica. Existen cuatro clases de anticoagulantes: warfarina, heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular, inhibidores selectivos del factor Xa e inhibidores directos de la trombina. Los anticoagulantes actúan sobre varios factores de la cascada de la coagulación y, por tan-

to, la interrumpen y evitan la formación de una malla de fibrina estable (tapón hemostásico secundario). En este apartado se explican las cuatro clases de anticoagulantes, en función de su selectividad, de los fármacos menos selectivos (warfarina y heparina no fraccionada) a los más selectivos (inhibidores selectivos del factor Xa e inhibidores directos de la trombina). La PCA recombinante (PCA-r) también tiene actividad anticoagulante, aunque su indicación clínica es la sepsis grave. Debido a los mecanismos de acción de estos fármacos, la hemorragia es un efecto adverso común de todos los anticoagulantes.

Warfarina

A principios de 1900, granjeros de las llanuras de Canadá y de Dakota del Norte adoptaron la práctica de plantar meliloto (trébol oloroso) en vez de maíz para forraje. En los meses de invierno de 1921 a 1922 se produjo una enfermedad hemorrágica mortal en el ganado alimentado con meliloto. En casi todos los casos se observó que el ganado afectado había ingerido meliloto que se había estropeado durante el secado. Después de una intensa investigación, el científico K. P. Link observó que la planta estropeada contenía el anticoagulante natural 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxicumarina) o «dicumarol». El dicumarol y la **warfarina** (un potente congénere sintético) se introdujeron durante la década de 1940 como raticidas y anticoagulantes orales. Debido a que los anticoagulantes orales actúan por alteración de reacciones dependientes de la vitamina K, es importante entender cómo funciona esta vitamina.

Mecanismo de acción de la vitamina K

La vitamina K («K» deriva de la palabra alemana «Koagulation») se necesita para la síntesis hepática normal de cuatro factores de la coagulación (II, VII, IX y X), proteína C y proteína S. Los factores de la coagulación, la proteína C y la proteína S son biológicamente inactivos como polipéptidos no modificados después de la síntesis proteica en los ribosomas. Estas proteínas se activan biológicamente por carboxilación postraducción de los 9 a 12 residuos aminoterminales de ácido glutámico. Los residuos de glutamato γ-carboxilados (pero no los residuos de glutamato no modificados) pueden unir iones de Ca^{2+}. La unión del Ca^{2+} induce un cambio conformacional en estas proteínas, necesario para la unión eficaz de las proteínas a las superficies fosfolipídicas. La unión de Ca^{2+} a las moléculas γ-carboxiladas aumenta unas 1 000 veces la actividad enzimática de los factores de la coagulación IIa, VIIa, IXa, Xa y de la proteína C. Por tanto, la carboxilación dependiente de la vitamina K es básica para la actividad enzimática de los cuatro factores de la coagulación y la proteína C y para la función de la proteína S como cofactor.

La reacción de carboxilación requiere: *1)* una forma precursora de la proteína diana con sus 9 a 12 residuos aminoterminales de ácido glutámico, *2)* dióxido de carbono, *3)* oxígeno molecular y *4)* vitamina K *reducida*. En la figura 22-14 se representa esquemáticamente la reacción de carboxilación. Durante esta reacción, la vitamina K se oxida a 2,3-epóxido inactivo. Después se necesita la epóxido reductasa de la vitamina K (también llamada VKORC1) para convertir el 2,3-epóxido inactivo en la forma activa, reducida, de la vitamina K. *Por tanto, la regeneración de la vitamina K reducida es esencial para la síntesis constante de los factores de la coagulación II, VII, IX y X biológicamente funcionales, todos ellos componentes básicos de la cascada de la coagulación.*

Mecanismo de acción de la warfarina

La warfarina actúa en la vía de carboxilación, no por inhibición directa de la carboxilasa, sino por bloqueo de la epóxido reductasa que interviene en la regeneración de la vitamina K reducida (fig. 22-14). Debido a que la depleción de vitamina K reducida en el hígado impide la reacción de γ-carboxilación necesaria para la síntesis de factores de la coagulación biológicamente activos, el inicio de acción de los anticoagulantes orales es paralelo a la semivida de estos factores de la coagulación circulantes. De los cuatro factores de la coagulación afectados (II, VII, IX y X), el factor VII tiene la semivida más corta (6 h). Por tanto, el efecto farmacológico de una dosis única de warfarina no se manifiesta durante aproximadamente 18 h a 24 h (es decir, durante 3-4 semividas de factor VII). Esta *acción retardada* es una propiedad farmacológica que distingue la clase de la warfarina de las demás clases de anticoagulantes.

Las pruebas de estudios sobre el uso de raticidas y anticoagulantes a largo plazo confirman la hipótesis de que la epóxido reductasa es la diana molecular de la acción anticoagulante oral. El uso de los anticoagulantes orales como raticidas ha sido una práctica extendida entre granjeros. En algunas zonas de Estados Unidos, el uso intensivo de raticidas ha inducido la selección de una población de roedores salvajes haciéndolos resistentes a las 4-hidroxicumarinas. En estudios *in vitro* de los tejidos de estos roedores se ha demostrado una mutación en la epóxido reductasa de los roedores que la hace resistente a la inhibición por el anticoagulante. De forma similar, una pequeña población de pacientes es genéticamente resistente a la warfarina por mutaciones en el gen de la epóxido reductasa. Estos pacientes requieren una dosis de warfarina 10-20 veces mayor de lo habitual para alcanzar el efecto anticoagulante deseado. En general, la variación genética en el gen *VKORC1* recientemente se ha asociado a un 25-30 % de la variabilidad en la dosis de mantenimiento de la warfarina en pacientes que toman este fármaco (v. cap. 6).

Indicaciones clínicas de la warfarina

La warfarina se administra con frecuencia para completar un tratamiento anticoagulante que se ha iniciado con heparina (v. a continuación) y prevenir la trombosis en pacientes predispuestos. La warfarina administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad de casi el 100 % y las concentraciones sanguíneas alcanzan el valor máximo entre la media hora y las 4 h de la administración. *En el plasma, un 99 % de la warfarina racémica se une a las proteínas plasmáticas (albúmina).* La warfarina tiene una semivida de eliminación relativamente larga (~36 h). El fármaco es hidroxilado por el sistema del citocromo P450 en el hígado a metabolitos inactivos que posteriormente son eliminados por la orina (v. fig. 6-4).

En pacientes que toman warfarina deben considerarse atentamente las interacciones farmacológicas. Debido a la elevada unión de la warfarina a la albúmina en el plasma, la coadministración de warfarina con otros fármacos unidos a la albúmina puede aumentar las concentraciones plasmáticas libres (no unidas) de ambos fármacos. Además, debido a que la warfarina es metabolizada por las enzimas P450 hepáticas, su coadministración con fármacos que inducen y/o compiten por el metabolismo del P450 puede alterar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. En las tablas 22-2 y 22-3 se enumeran algunas de las principales interacciones entre la warfarina y otros fármacos.

Entre los efectos adversos de la warfarina, la hemorragia es la toxicidad más grave y previsible. Puede recomendarse la retirada del fármaco en pacientes que sufren episodios hemorrágicos repetidos a concentraciones por lo demás terapéuticas del fármaco. En caso de hemorragia grave, los pacientes deben recibir de inmediato plasma fresco congelado, que contiene los factores de la coagulación II, VII, IX y X biológicamente funcionales.

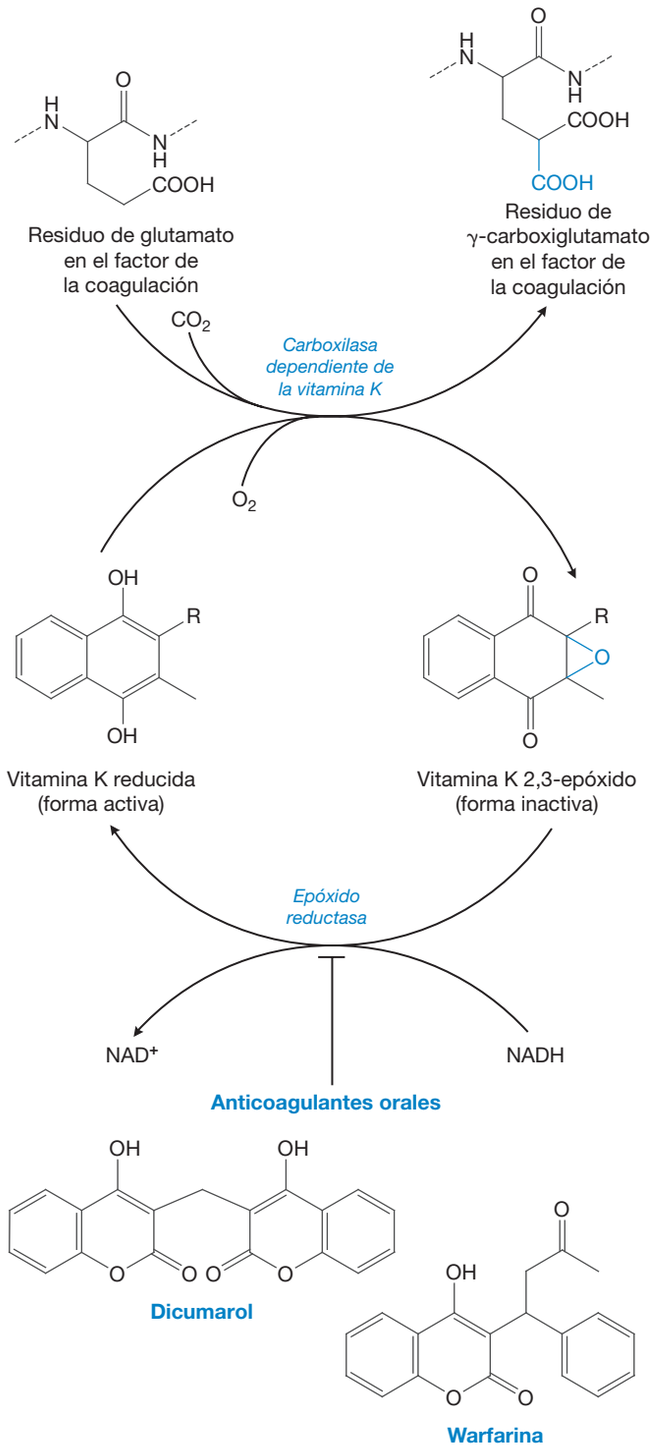


FIGURA 22-14. Mecanismo de acción de la warfarina. La vitamina K es un cofactor necesario en la carboxilación postraducción de los residuos de glutamato en los factores II, VII, IX y X. Durante la reacción de carboxilación, la vitamina K se oxida a 2,3-epóxido inactivo. La epóxido reductasa de la vitamina K (también llamada VKORC1) convierte el 2,3-epóxido de la vitamina K inactivo en la forma reducida y activa de la vitamina K. La regeneración de la vitamina K reducida es esencial para la síntesis constante de los factores de la coagulación II, VII, IX y X biológicamente funcionales. La warfarina actúa en la vía de la carboxilación por inhibición de la epóxido reductasa necesaria para la regeneración de la vitamina K reducida (activa). El dicumarol es el anticoagulante natural formado en el meliloto estropeado. La warfarina y el dicumarol tienen biodisponibilidad por vía oral y con frecuencia se conocen como «anticoagulantes orales».

La warfarina nunca debe administrarse a embarazadas porque puede atravesar la placenta y causar un trastorno hemorrágico en el feto. Además, los recién nacidos expuestos a la warfarina intraútero pueden tener graves defectos congénitos caracterizados por una formación ósea anormal (nótese que algunas proteínas de la matriz ósea están γ-carboxiladas). Raramente, la warfarina causa necrosis cutánea por una trombosis generalizada de la microvasculatura. El hecho de que la warfarina pueda causar trombosis puede parecer paradójico. Recuérdese que, además de inhibir la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X biológicamente activos, la warfarina también impide la síntesis de las proteínas C y S biológicamente activas, que son anticoagulantes naturales. En pacientes con una deficiencia genética de proteína C o S (más habitualmente pacientes heterocigóticos para deficiencia de proteína C), el desequilibrio entre los efectos de la warfarina en los factores de la coagulación y sus efectos en las proteínas C y S puede causar trombosis microvascular y necrosis cutánea.

Debido al estrecho margen terapéutico de la warfarina y a que participa en numerosas interacciones farmacológicas, debe controlarse con frecuencia (cada 2 semanas a 4 semanas) el efecto farmacodinámico (funcional) del tratamiento crónico con warfarina. El control se realiza fácilmente con el **tiempo de protrombina (TP),** una prueba sencilla de las vías extrínseca y común de la coagulación. En esta prueba, el plasma del paciente se añade a un preparado de factor tisular impurificado (llamado tromboplastina) y se mide el tiempo transcurrido hasta la formación de un coágulo de fibrina. La warfarina prolonga el TP principalmente porque disminuye la cantidad de factor VII biológicamente funcional en el plasma. (Recuérdese que el factor VII es el factor de la coagulación dependiente de la vitamina K con la semivida más corta.) La medición del TP se ha estandarizado en todo el mundo y se expresa como el **índice internacional normalizado (INR,** *international normalized ratio*) del tiempo de protrombina de la muestra del paciente respecto a una muestra de control, normalizada para el índice de sensibilidad internacional (ISI, *international sensitivity index*) del preparado de tromboplastina del laboratorio comparado con un preparado de tromboplastina de referencia de la Organización Mundial de la Salud. La fórmula utilizada para calcular el INR es la siguiente: $INR = [TP_{paciente}/TP_{control}]^{ISI}$.

Heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular

Estructura de la heparina

La **heparina** es un mucopolisacárido sulfatado almacenado en los gránulos secretores de los mastocitos. Es un polímero muy sulfatado que alterna ácido urónico y D-glucosamina. Las moléculas de heparina tienen una elevada carga negativa; la heparina endógena es el ácido orgánico más fuerte del cuerpo humano. Los preparados comerciales de heparina son bastante heterogéneos, con pesos moleculares que oscilan entre 1 kDa y 30 kDa. Clásicamente, los preparados comerciales se han clasificado en heparina no fraccionada (estándar) y heparina de bajo peso molecular (HBPM). La **heparina no fraccionada,** a menudo preparada a partir de mucosa pulmonar bovina e intestinal porcina, tiene un peso molecular de entre 5 kDa y 30 kDa. Las **HBPM** se preparan a partir de heparina estándar por cromatografía de filtración en gel y tienen un peso molecular que oscila entre 1 kDa y 5 kDa.

Mecanismo de acción de la heparina

El mecanismo de acción de la heparina depende de la presencia de un inhibidor específico de la proteasa plasmática, la antitrombina III (v. fig. 22-9). Antitrombina III es realmente un nombre

TABLA 22-2. Ejemplos de fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante de la warfarina

FÁRMACO O CLASE DE FÁRMACO	MECANISMO
Colestiramina	Inhibe la absorción de la warfarina en el tubo digestivo
Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Aceleran el metabolismo de la warfarina por inducción de las enzimas P450 (especialmente P450 2C9) hepáticas
Vitamina K (reducida)	Evita la inhibición de la epóxido reductasa de la warfarina

inadecuado porque, además de inactivar la trombina, inactiva otras serina proteasas como los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. Puede considerarse que la antitrombina III es una «trampa suicida» estequiométrica para estas serina proteasas. Cuando una de las proteasas encuentra una molécula de antitrombina III, el residuo de serina en el sitio activo de la proteasa ataca un enlace peptídico Arg-Ser específico en el sitio reactivo de la antitrombina. El resultado de este ataque nucleófilo es la formación de un enlace éster covalente entre el residuo de serina en la proteasa y el residuo de arginina en la antitrombina III. Esto da lugar a un complejo 1:1 estable entre las moléculas de proteasa y antitrombina, que impide la participación de la proteasa en la cascada de la coagulación.

En ausencia de heparina, la reacción de unión entre las proteasas y la antitrombina III se produce lentamente. La heparina, como cofactor, acelera 1 000 veces la reacción. La heparina tiene dos funciones fisiológicas importantes: *1)* sirve de superficie catalítica a la que se unen la antitrombina III y las serina proteasas y *2)* induce un cambio conformacional en la antitrombina III que facilita el acceso del sitio reactivo de esta molécula a la proteasa atacante. El primer paso de la reacción incluye la unión de la heparina de carga negativa a una región rica en lisina (una región de carga positiva) en la antitrombina III. Por tanto, la interacción entre la heparina y la antitrombina III es parcialmente electrostática. Durante la reacción de conjugación entre la proteasa y la antitrombina, la heparina puede liberarse de la antitrombina III y estar disponible para catalizar otras interacciones proteasa-antitrombina III (es decir, la heparina no es consumida por la reacción de conjugación). Sin embargo, en la práctica, la heparina con una alta carga negativa a menudo provoca que esta molécula «pegajosa» se mantenga unida electrostáticamente a la proteasa, a la antitrombina o a otra molécula en la proximidad de un trombo.

TABLA 22-3. Ejemplos de fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de la warfarina

FÁRMACO O CLASE DE FÁRMACO	MECANISMO
Hidrato de cloral	Desplaza la warfarina de la albúmina plasmática
Amiodarona, clopidogrel, etanol (dosis tóxica), fluconazol, fluoxetina, metronidazol, sulfametoxazol	Disminuye el metabolismo de la warfarina al inhibir las enzimas P450 (especialmente P450 2C9) hepáticas
Antibióticos de amplio espectro	Eliminan las bacterias intestinales y, por tanto, reducen la disponibilidad de la vitamina K en el tubo digestivo
Esteroides anabolizantes (testosterona)	Inhiben la síntesis y aumentan la degradación de los factores de la coagulación

Es interesante señalar que heparinas de diferente peso molecular tienen actividades anticoagulantes divergentes. Esta divergencia deriva de los diferentes requisitos para la unión de la heparina manifestados durante la inactivación de la trombina y el factor Xa por la antitrombina III (fig. 22-15). Para catalizar de forma más eficaz la inactivación de la trombina por la antitrombina III, una única molécula de heparina debe unirse simultáneamente a la trombina y a la antitrombina. Esta función de «andamiaje» es necesaria, además del cambio conformacional inducido por la heparina en la antitrombina III que la hace susceptible de conjugación con la trombina. Por el contrario, para catalizar la inactivación del factor Xa por la antitrombina III, la molécula de heparina debe unirse sólo a la antitrombina, porque el cambio conformacional de la antitrombina III inducido por la unión de la heparina es por sí mismo suficiente para hacer susceptible a la antitrombina de conjugarse con el factor Xa. Por tanto, las *HBPM,* con un peso molecular promedio de 3 kDa a 4 kDa y que contienen menos de 18 unidades de monosacáridos, *catalizan de forma eficaz la inactivación del factor Xa por la antitrombina III, pero menos la de la trombina.* Por el contrario, la *heparina no fraccionada,* con un peso molecular promedio de 20 kDa y que contiene más de 18 unidades de monosacáridos, tiene una longitud suficiente para unirse simultáneamente a la trombina y a la antitrombina III y, por tanto, *cataliza eficazmente la inactivación de trombina y factor Xa por la antitrombina III*. Cuantitativamente, la HBPM tiene un cociente de actividad anti-Xa/antitrombina (anti-IIa) tres veces mayor que la heparina no fraccionada. Por tanto, la HBPM es un fármaco más selectivo que la heparina no fraccionada. La HBPM y la heparina no fraccionada utilizan una estructura pentasacárida de alta carga negativa para unir la antitrombina III e inducir el cambio conformacional en la antitrombina necesario para las reacciones de conjugación. Este pentasacárido está autorizado para el uso como inhibidor muy selectivo del factor Xa (**fondaparinux;** v. a continuación).

Indicaciones clínicas de las heparinas

Las heparinas se utilizan en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. La heparina no fraccionada y las HBPM se utilizan para prevenir la propagación de la enfermedad tromboembólica establecida, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. En la profilaxis frente a la trombosis, las heparinas se utilizan a dosis bastante inferiores a las indicadas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica establecida. Debido a que la cascada enzimática de la coagulación funciona como un sistema de amplificación (p. ej., 1 unidad de factor Xa genera 40 unidades de trombina), la administración de cantidades relativamente pequeñas de heparina circulante en la primera generación de factor Xa es muy eficaz. Las heparinas están muy cargadas negativamente y ni la heparina no fraccionada ni las HBPM pueden atravesar la capa de células epiteliales del tubo digestivo. Por tanto, la heparina debe administrase por vía parenteral, normalmente por vía intravenosa o subcutánea.

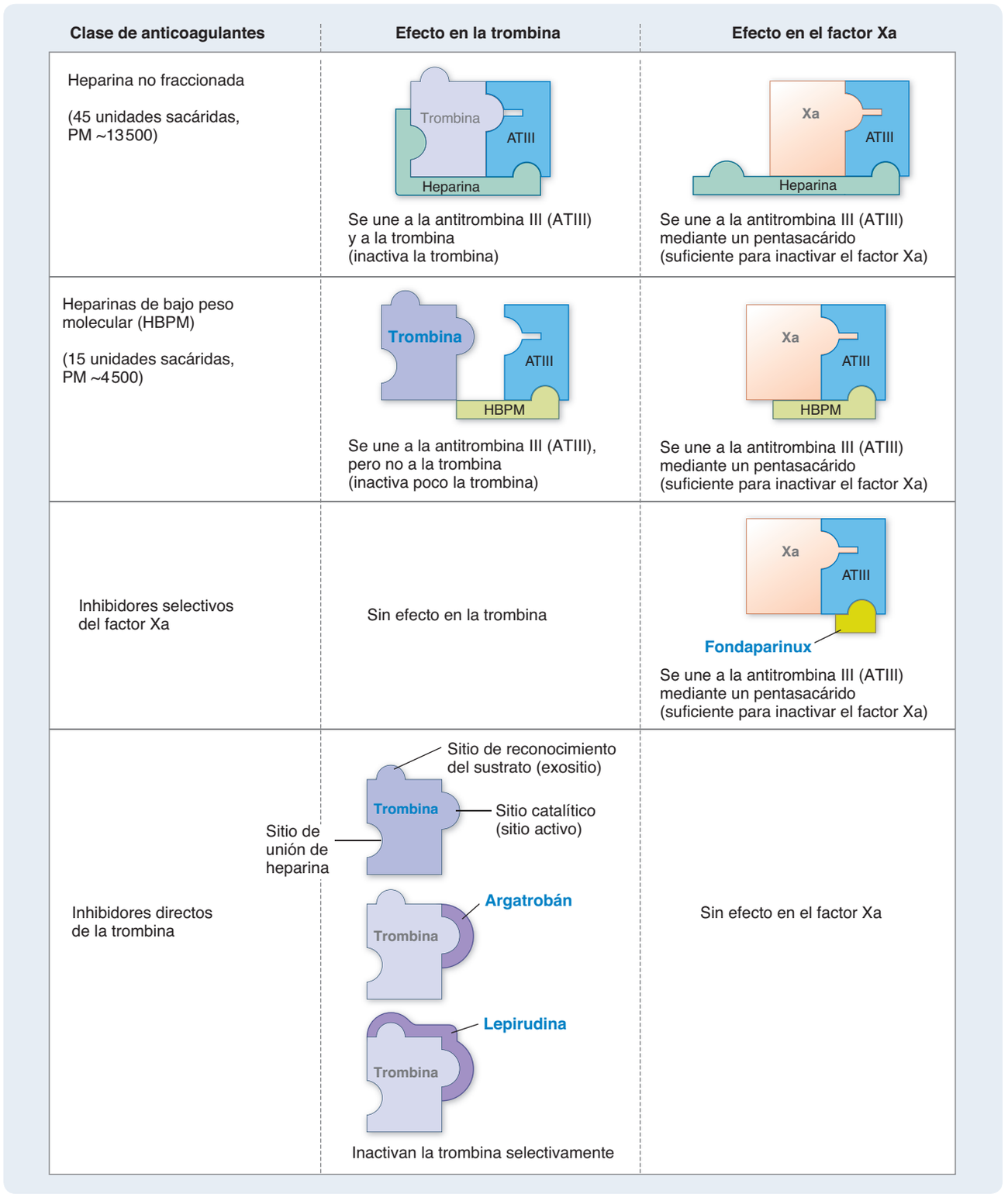


FIGURA 22-15. Efectos diferenciales de la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular, los inhibidores selectivos del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina en la inactivación de los factores de la coagulación. *Efecto en la trombina:* para catalizar la inactivación de la trombina, la heparina debe unirse a la antitrombina III, por una unidad pentasacárida de alta afinidad, y a la trombina, por otra unidad de 13 sacáridos. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) no contiene un número suficiente de unidades sacáridas para unir la trombina y, por tanto, es un mal catalizador de la inactivación de la trombina. Los inhibidores selectivos del factor Xa no inactivan la trombina, mientras que los inhibidores directos de la trombina inactivan selectivamente la trombina. Argatrobán y dabigatrán *(no mostrados)* se unen sólo al sitio activo (catalítico) de la trombina, mientras que la lepirudina y la bivalirudina *(no mostrados)* se unen al sitio activo y al sitio de reconocimiento del sustrato de la trombina. *Efecto en el factor Xa:* la inactivación del factor Xa requiere sólo la unión de la antitrombina III a la unidad pentasacárida de alta afinidad. Dado que la heparina no fraccionada, la HBPM y el fondaparinux contienen este pentasacárido, todos estos fármacos pueden catalizar la inactivación del factor Xa. Los inhibidores directos de la trombina no tienen efecto en el factor Xa.

La **heparina no fraccionada** se utiliza con frecuencia combinada con antiplaquetarios para tratar los síndromes coronarios agudos. Por ejemplo, al señor S. se le trató con los antiplaquetarios AAS y eptifibatida y con heparina no fraccionada, en un intento de limitar la extensión del infarto de miocardio. Es importante controlar el tratamiento con heparina no fraccionada para mantener el efecto anticoagulante dentro del margen terapéutico, porque la administración excesiva de heparina aumenta significativamente el riesgo de hemorragia. El control suele realizarse con el **tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa),** una prueba sencilla de las vías intrínseca y común de la coagulación. El plasma del paciente se añade a un exceso de fosfolípido y se forma fibrina a una velocidad normal sólo si los factores de la vía intrínseca y común están a concentraciones normales. El aumento de las cantidades de heparina no fraccionada en el plasma prolonga el tiempo necesario para la formación de un coágulo de fibrina.

Igual que los otros anticoagulantes, el principal efecto adverso de la heparina es la hemorragia. Por tanto, es básico mantener el efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada dentro del margen terapéutico para prevenir la hemorragia intracraneal, un efecto adverso raro y devastador. Además, una pequeña fracción de los pacientes tratados con heparina desarrolla **trombocitopenia inducida por heparina (TIH).** En este síndrome, los pacientes desarrollan anticuerpos contra un hapteno creado cuando las moléculas de heparina se unen a la superficie plaquetaria. En la TIH de tipo 1, el objetivo es eliminar las plaquetas recubiertas de anticuerpos de la circulación y el recuento plaquetario disminuye un 50-75 % en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento con heparina. La trombocitopenia del TIH de tipo 1 es transitoria y revierte rápidamente al retirar la heparina. Sin embargo, en la TIH de tipo 2, los anticuerpos inducidos por la heparina no sólo se dirigen contra las plaquetas para su destrucción, sino que también actúan como agonistas para *activar* las plaquetas, provocando agregación plaquetaria, lesión endotelial y potencialmente una trombosis mortal. Existe una incidencia más alta de TIH en pacientes tratados con heparina no fraccionada que en los tratados con HBPM.

Enoxaparina, dalteparina y **tinzaparina** son heparinas fraccionadas de bajo peso molecular. Como se ha explicado anteriormente, son fármacos con actividad anti-Xa relativamente selectiva en comparación con la actividad anti-IIa (antitrombina). Todas las HBPM están autorizadas para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Además, la enoxaparina y la dalteparina se han estudiado en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y como complementos en intervenciones coronarias percutáneas. Las HBPM tienen un índice terapéutico mayor que la heparina no fraccionada, especialmente en profilaxis. Por esta razón, en general no es necesario controlar el grado de actividad sanguínea de las HBPM. La medición exacta del efecto anticoagulante de las HBPM requiere un análisis especializado de la actividad antifactor Xa. Debido a que las HBPM se excretan por vía renal, debe evitarse una anticoagulación excesiva en pacientes con insuficiencia renal.

Inhibidores selectivos del factor Xa

El **fondaparinux** es un pentasacárido sintético que contiene la secuencia de cinco hidratos de carbono esenciales necesarios para la unión a la antitrombina III y la inducción del cambio conformacional en la antitrombina necesario para su conjugación con el factor Xa (fig. 22-15; v. anteriormente). Por tanto, es un inhibidor indirecto específico del Xa, con actividad anti-IIa (antitrombina) insignificante. Está autorizado para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda y se comercializa como inyección subcutánea administrada una vez al día. Se excreta por vía renal y no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal.

Los inhibidores del factor Xa actualmente en desarrollo clínico incluyen idraparinux, rivaroxabán y apixabán. El idraparinux, un inhibidor indirecto del factor Xa, es un derivado hipermetilado del fondaparinux que se une a la antitrombina con una alta afinidad; se administra por vía subcutánea y produce una respuesta anticoagulante previsible. El rivaroxabán y el apixabán inhiben directamente el factor Xa por unión con su sitio activo e inhibición competitiva de la enzima; ambos unen factor Xa que forma un complejo con el factor Va y los iones de calcio en las superficies fosfolipídicas. Ambos se administran por vía oral.

Inhibidores directos de la trombina

Como se ha explicado anteriormente, la trombina desempeña varios papeles fundamentales en la hemostasia (v. fig. 22-8). Entre otros, este factor de la coagulación: *1)* convierte proteolíticamente el fibrinógeno en fibrina, *2)* activa el factor XIII, que entrelaza polímeros de fibrina para formar un coágulo estable, *3)* activa las plaquetas e *4)* induce la secreción endotelial de PGI_2, tPA y PAI-1.

Por tanto, se espera que los inhibidores directos de la trombina tengan efectos importantes en la coagulación. Los inhibidores directos de la trombina actualmente autorizados son lepirudina, desirudina, bivalirudina, argatrobán y dabigatrán. Son inhibidores específicos de la trombina, con actividad antifactor Xa insignificante (fig. 22-15).

La **lepirudina,** un polipéptido de 65 aminoácidos recombinante derivado de la proteína **hirudina** de la sanguijuela medicinal es el inhibidor directo de la trombina prototípico. Durante años, los cirujanos han utilizado sanguijuelas medicinales para prevenir la trombosis en los vasos finos de dedos reimplantados. La lepirudina se une con gran afinidad a dos sitios de la molécula de trombina: el sitio enzimático activo y el «exositio», una región de la trombina que orienta las proteínas sustrato. La unión de la lepirudina a la trombina impide la activación de fibrinógeno y factor XIII mediada por la trombina. La lepirudina es un anticoagulante muy eficaz porque puede inhibir la trombina libre y la *unida a fibrina* en los coágulos en desarrollo y porque la unión de la lepirudina a la trombina es básicamente irreversible. Es una indicación autorizada para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina. Tiene una semivida corta, se administra por vía parenteral y se excreta por vía renal. Puede administrarse con relativa seguridad a pacientes con insuficiencia hepática. Igual que todos los inhibidores directos de la trombina, la hemorragia es el principal efecto adverso de la lepirudina, y es necesario controlar atentamente los tiempos de coagulación. Un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos antihirudina, limitando la eficacia a largo plazo de este fármaco como anticoagulante. Otra formulación recombinante de hirudina, la **desirudina,** se ha autorizado como profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a una artroplastia de cadera.

La **bivalirudina** es un péptido sintético de 20 aminoácidos que, igual que la lepirudina y la desirudina, se une al sitio activo y al exositio de la trombina y, por tanto, inhibe la actividad de la trombina. La trombina rompe lentamente un enlace arginina-prolina de la bivalirudina, provocando la reactivación de la trombina. Se ha autorizado para anticoagular a pacientes sometidos a angiografía y angioplastia coronaria y puede reducir la incidencia de hemorragias en esta indicación en comparación con la heparina. El fármaco se excreta por vía renal y tiene una semivida corta (25 min).

El **argatrobán** es una pequeña molécula inhibidora de la trombina, autorizada para el tratamiento de pacientes con trombocito-

penia inducida por heparina. A diferencia de otros inhibidores directos de la trombina, el argatrobán se une sólo al sitio activo de la trombina (es decir, no interacciona con el exositio). Además, y a diferencia de otros inhibidores directos de la trombina, el argatrobán se excreta por vía biliar y, por tanto, puede administrarse con relativa seguridad a pacientes con insuficiencia renal. Tiene una semivida corta y se administra por perfusión intravenosa continua.

El **dabigatrán** es un inhibidor directo de la trombina disponible por vía oral que recientemente se ha autorizado para la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (es decir, fibrilación auricular no relacionada con estenosis mitral ni prótesis valvular cardíaca). Es un profármaco que se metaboliza a un derivado activo que, igual que el argatrobán, se une competitivamente al sitio activo de la trombina. Igual que otros anticoagulantes, el dabigatrán puede causar una hemorragia significativa. Una ventaja respecto a la warfarina es que no es necesario controlar las concentraciones plasmáticas del dabigatrán.

Proteína C activada recombinante

Como se ha descrito anteriormente, la PCA endógenamente ejerce el efecto anticoagulante al escindir proteolíticamente los factores Va y VIIIa. También reduce la cantidad de PAI-1 circulante, aumentando la fibrinólisis. Por último, reduce la inflamación al inhibir la liberación de (TNF-α por los monocitos. Debido a que el aumento de la coagulabilidad y la inflamación son las dos características más destacadas del shock séptico, la PCA se ha estudiado en modelos animales de este trastorno y en humanos. Se ha observado que la **proteína C activada recombinante (PCA-r)** reduce significativamente la mortalidad en pacientes con alto riesgo de muerte por shock séptico, y la Food and Drug Administration (FDA) la ha autorizado para el tratamiento de pacientes con sepsis grave y signos de disfunción orgánica aguda, shock, oliguria, acidosis e hipoxemia. Sin embargo, la PCA-r no está indicada para el tratamiento de pacientes con sepsis grave y un menor riesgo de muerte. Igual que otros anticoagulantes, la PCA-r aumenta el riesgo de hemorragia. Por tanto, está contraindicada en pacientes sometidos recientemente a una intervención quirúrgica y en pacientes con insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal o trombocitopenia.

Trombolíticos

Aunque la warfarina, las heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular, los inhibidores selectivos del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina son eficaces en la prevención de la formación y propagación de trombos, generalmente son ineficaces frente a los coágulos preexistentes. Los trombolíticos se utilizan para lisar coágulos ya formados y, por tanto, restablecer la permeabilidad de un vaso obstruido antes de que se produzca una necrosis tisular distal. Los trombolíticos actúan al convertir el zimógeno plasminógeno inactivo en la proteasa activa plasmina (v. fig. 22-10). Como se ha observado antes, la plasmina es una proteasa relativamente inespecífica que digiere la fibrina generando productos de degradación de la fibrina. Por desgracia, el tratamiento trombolítico tiene potencial para disolver no sólo los trombos patológicos, sino también los coágulos de fibrina fisiológicos que se han formado en respuesta a una lesión vascular (fibrinólisis sistémica). Por tanto, el uso de trombolíticos puede causar una hemorragia de intensidad variable.

Estreptoquinasa

Estreptoquinasa es la denominación farmacológica (DCI) de la estreptocinasa, una proteína producida por los estreptococos β-hemolíticos, como componente de la maquinaria destructora de tejido de este microorganismo. La acción farmacológica de la estreptoquinasa incluye dos pasos: formación de complejos y escisión. En la formación de complejos, la estreptoquinasa forma un complejo estable, no covalente 1:1 con el plasminógeno. Esta reacción produce un cambio conformacional en el plasminógeno que expone el sitio proteolíticamente activo de esta proteína. El complejo estreptoquinasa:plasminógeno, con el sitio activo expuesto y disponible, puede escindir proteolíticamente *otras* moléculas de plasminógeno originando plasmina. De hecho, el complejo estreptoquinasa:plasminógeno termodinámicamente estable es el activador del plasminógeno más catalíticamente eficaz *in vitro*.

Aunque la estreptoquinasa ejerce sus efectos más espectaculares y potencialmente beneficiosos en trombos recientes, su uso se ha limitado por dos factores. Primero, la estreptoquinasa es una proteína extraña capaz de producir respuestas antigénicas en humanos por la administración repetida. La administración previa de estreptoquinasa es una contraindicación para su empleo, por el riesgo de anafilaxia. Segundo, las acciones trombolíticas de la estreptoquinasa son relativamente inespecíficas y pueden provocar una fibrinólisis sistémica. En la actualidad, la estreptoquinasa está autorizada para el tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST y de la embolia pulmonar potencialmente mortal.

Activador del plasminógeno tisular recombinante

El trombolítico ideal debería ser no antigénico y causar una fibrinólisis local sólo en el lugar de un trombo patológico. El tPA se aproxima a estos objetivos. Es una serina proteasa producida por células endoteliales humanas; por tanto, no es antigénico. El tPA tiene una elevada afinidad por trombos recién formados, causando la fibrinólisis en el lugar del trombo. Una vez unido al trombo reciente, el tPA sufre un cambio conformacional que lo convierte en un potente activador del plasminógeno. Por el contrario, el tPA es un mal activador del plasminógeno en ausencia de unión a la fibrina.

La tecnología del ADN recombinante ha permitido producir **tPA recombinante,** conocido genéricamente como **alteplasa.** El tPA recombinante es eficaz en la recanalización de arterias coronarias ocluidas, en la limitación de la disfunción cardíaca y en la reducción de la mortalidad después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Sin embargo, a dosis farmacológicas, el tPA recombinante puede crear un estado lítico sistémico y (como sucede con otros trombolíticos) causar una hemorragia no deseada, como una hemorragia cerebral. Por tanto, está contraindicado en pacientes con un ictus hemorrágico reciente. Igual que la estreptoquinasa, el tPA está autorizado para tratar a los pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST o una embolia pulmonar potencialmente mortal. También está autorizada para el tratamiento del ictus isquémico agudo.

Tenecteplasa

La **tenecteplasa** es una variante genomanipulada del tPA. Las modificaciones moleculares de la tenecteplasa aumentan su especificidad por la fibrina respecto al tPA y la hacen más resistente al PAI-1. En ensayos extensos se ha observado que la tenecteplasa tiene la misma eficacia que el tPA, con un riesgo de hemorragia similar (y posiblemente menor). Además, tiene una semivida más larga que el tPA. Esta propiedad farmacocinética permite que se administre en bolo único según el peso, simplificando su administración.

Reteplasa

Similar a la tenecteplasa, la **reteplasa** es una variante genomanipulada del tPA, con una semivida más larga y una mayor especificidad por la fibrina. Tiene una eficacia y un perfil de efectos adversos similares a la estreptoquinasa y al tPA. Debido a su semivida más larga, la reteplasa puede administrarse como un «bolo doble» (dos bolos con 30 min de diferencia).

Inhibidores de la anticoagulación y de la fibrinólisis

Protamina

La **protamina,** una proteína policatiónica de bajo peso molecular, es un antagonista químico de la heparina. Forma rápidamente un complejo estable con la molécula de heparina de carga negativa mediante múltiples interacciones electrostáticas. Se administra por vía intravenosa para invertir los efectos de la heparina en situaciones de hemorragia potencialmente mortal o de un gran exceso de heparina (p. ej., al finalizar la revascularización coronaria). Es más activa frente a las moléculas grandes de heparina de la heparina no fraccionada y puede invertir parcialmente los efectos anticoagulantes de las HBPM, aunque es inactiva frente al fondaparinux.

Inhibidores de la serina proteasa

La **aprotinina**, un polipéptido natural, es un inhibidor de las serina proteasas plasmina, tPA y trombina. Al inhibir la fibrinólisis, la aprotinina potencia la estabilización del coágulo. La inhibición de la trombina también favorece la actividad plaquetaria al impedir la hiperestimulación plaquetaria. A dosis más altas, también puede inhibir la calicreína y, por tanto (y paradójicamente), inhibir la cascada de la coagulación. En ensayos clínicos se ha observado un descenso del sangrado perioperatorio y de la necesidad de transfusión de eritrocitos en pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía cardíaca. Sin embargo, estos resultados positivos se han visto empañados por las pruebas recientes que indican que, en comparación con otros antifibrinolíticos, la aprotinina puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda postoperatoria.

Análogos de la lisina

El **ácido aminocaproico** y el **ácido tranexámico** son análogos de la lisina que se unen e inhiben el plasminógeno y la plasmina. Igual que la aprotinina, estos fármacos se utilizan para reducir la hemorragia perioperatoria durante la revascularización coronaria. A diferencia de la aprotinina, pueden no aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda postoperatoria.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La hemostasia es un proceso muy regulado que mantiene la fluidez de la sangre en los vasos normales e inicia la rápida formación de un coágulo de fibrina estable en respuesta a una lesión vascular. La trombosis patológica se debe a una lesión endotelial, a una alteración del flujo sanguíneo y a una hipercoagulabilidad. Los antiplaquetarios, los anticoagulantes y los trombolíticos están dirigidos hacia diferentes fases de la trombosis y trombólisis. Los antiplaquetarios interfieren en la adhesión plaquetaria, la reacción de liberación de las plaquetas y la agregación plaquetaria; pueden ofrecer una potente profilaxis contra la trombosis en individuos predispuestos. Los anticoagulantes se centran principalmente en los factores de la coagulación del plasma y alteran la cascada de la coagulación al inhibir intermediarios fundamentales. Una vez formado el coágulo de fibrina, los trombolíticos intervienen en su disolución al favorecer la conversión de plasminógeno en plasmina. Estas clases de fármacos pueden administrarse solos o combinados, para prevenir o alterar la trombosis y restablecer la permeabilidad de los vasos sanguíneos ocluidos por un trombo.

Deberán seguir desarrollándose nuevos antiplaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos para hacer frente a dos grandes limitaciones. Primero, para muchas indicaciones clínicas de este campo ya se dispone de fármacos muy eficaces, biodisponibles por vía oral, y económicos, entre los que se incluyen el AAS antiplaquetario y la warfarina anticoagulante. Segundo, prácticamente todos los antitrombóticos y trombolíticos van asociados a hemorragia debido a su mecanismo de acción, y es probable que este efecto adverso siga afectando a los nuevos fármacos en desarrollo. No obstante, se mantienen las oportunidades para el desarrollo de tratamientos más seguros y más eficaces. Es probable que las técnicas de farmacogenómica (v. cap. 6) puedan identificar a personas de la población con un riesgo genético alto de trombosis y que puedan beneficiarse del tratamiento antitrombótico a largo plazo. Las combinaciones de antiplaquetarios, HBPM, inhibidores directos de la trombina biodisponibles por vía oral y nuevos fármacos dirigidos a componentes de la hemostasia actualmente no explotados (como inhibidores de la vía del factor VIIa/factor tisular) podrían ser útiles en estos casos. En el otro extremo del espectro sigue existiendo una gran necesidad de nuevos fármacos que puedan provocar una lisis rápida, no invasiva, práctica y selectiva de trombosis agudas asociadas a urgencias potencialmente mortales como el infarto de miocardio con elevación del segmento ST y el ictus. Los ensayos clínicos diseñados de forma cuidadosa serán básicos para optimizar las indicaciones, dosis y duración del tratamiento con estos fármacos y combinaciones de fármacos.

Lecturas recomendadas

Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009; 103(3 Suppl):40A–51A. *(Revisión de los nuevos fármacos antiplaquetarios, incluyendo prasugrel, cangrelor, ticagrelor y SCH530348.)*

Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268–277. *(Revisión de las opciones terapéuticas para tratar la trombosis venosa profunda.)*

Brass LF. The molecular basis for platelet activation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. *(Descripción detallada y mecanística de la activación plaquetaria.)*

Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028–1040. *(Revisión del mecanismo de acción y las indicaciones clínicas de los inhibidores directos de la trombina.)*

Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, et al. Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006;43:249–290. *(Revisión de la epidemiología, la fisiopatología y el tratamiento de los estados de hipercoagulabilidad.)*

Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938–949. *(Revisión de los mecanismos de hemostasia y trombosis.)*

Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4–15. *(Revisión de los efectos de la inhibición de la COX-2 en estudios celulares, animales y humanos.)*

Levy JH. Hemostatic agents. *Transfusion* 2004;44:58S–62S. *(Revisión de la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico.)*

Golan3e_CH22_cast.indd 394

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la hemostasia y la trombosis

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIPLAQUETARIOS **Inhibidores de la ciclooxigenasa** *Mecanismos: inhiben la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria, bloqueando, por tanto, la formación de tromboxano A_2 e inhibiendo la liberación de gránulos plaquetarios y la agregación plaquetaria*				
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Profilaxis frente a accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio y trastornos tromboembólicos Tratamiento de síndromes coronarios agudos Prevención de reoclusión en intervenciones de revascularización coronaria e implantación de endoprótesis vasculares Artritis, artritis juvenil, fiebre reumática Dolor leve o fiebre	*Hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, hepatitis, angioedema, asma, síndrome de Reye* Acúfenos, dispepsia, hemorragia oculta, tiempo de sangría prolongado, erupción cutánea	Reacciones de sensibilidad inducidas por AINE Niños con varicela o síndromes gripales Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Trastornos hemorrágicos como hemofilia, enfermedad de von Willebrand o trombocitopenia inmunitaria	Inhibe la COX-1 y la COX-2 no selectivamente Utilizar con precaución en pacientes con lesiones gastrointestinales, alteración de la función renal, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K, púrpura trombocitopénica trombótica o alteración hepática La coadministración con aminoglucósidos, bumetanida, capreomicina, cisplatino, eritromicina, ácido etacrínico, furosemida o vancomicina puede potenciar los efectos ototóxicos La coadministración con cloruro amónico u otros acidificantes de la orina puede causar toxicidad por AAS El AAS antagoniza los efectos uricosúricos de la fenilbutazona, el probenecid y la sulfinpirazona; evitar la coadministración con estos fármacos
Inhibidores de la fosfodiesterasa *Mecanismo: inhiben la degradación del AMPc plaquetario y, por tanto, disminuyen la agregabilidad plaquetaria*				
Dipiridamol	Profilaxis contra trastornos tromboembólicos Alternativa al esfuerzo en técnicas de perfusión miocárdica con talio	*Exacerbación de angina (vía i.v.), infarto de miocardio raro, arritmia ventricular rara, broncoespasmo raro* ECG anómalo, hipotensión (vía i.v.), molestias abdominales (v.o.), vértigo, cefalea	Hipersensibilidad al dipiridamol	Efecto antiplaquetario débil Suele administrarse en combinación con warfarina o AAS Tiene propiedades vasodilatadoras; paradójicamente puede inducir una angina al causar el fenómeno de robo coronario
Inhibidores de la vía del receptor de ADP *Mecanismo: modifican de forma covalente el receptor de ADP plaquetario, evitando, por tanto, la señalización del receptor e inhibiendo de forma irreversible la vía de activación plaquetaria dependiente del ADP*				
Ticlopidina	Prevención secundaria de ictus trombóticos en pacientes con intolerancia al AAS Prevención de trombosis de endoprótesis vasculares (combinado con AAS)	*Anemia aplásica, neutrocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica* Prurito, erupción cutánea, dispepsia, pruebas de función hepática anómalas, mareo	Trastorno hemorrágico activo Neutrocitopenia, trombocitopenia Disfunción hepática grave	Uso limitado por la mielotoxicidad asociada Requiere una dosis de carga para alcanzar el efecto antiplaquetario inmediato Sustituido en gran medida por el clopidogrel

18/03/12 20:01

Golan3e_CH22_cast.indd 395

Clopidogrel	Prevención secundaria de episodios ateroescleróticos en pacientes con infarto de miocardio reciente, ictus o vasculopatía periférica Síndromes coronarios agudos Prevención de trombosis de endoprótesis vasculares (combinado con AAS)	*Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal (combinado con AAS), anemia o neutrocitopenia muy raras, hemorragia intracraneal rara, función renal anómala* Dolor torácico, edema, hipertensión, púrpura, pruebas de función hepática anómalas raras, molestias gastrointestinales, artralgia, mareo	Trastorno hemorrágico activo	Perfil de efectos adversos más favorable que con ticlopidina; significativamente menos mielotóxico que la ticlopidina Requiere una dosis de carga para alcanzar el efecto antiplaquetario inmediato
Prasugrel	Síndromes coronarios agudos Intervención coronaria percutánea Profilaxis de trombosis	*Fibrilación auricular, bradicardia, hemorragia, leucocitopenia* Hipertensión, hiperlipidemia, dolor lumbar, cefalea, epistaxis	Trastorno hemorrágico agudo Accidente isquémico transitorio Ictus	Utilizado en combinación con AAS Comparado con clopidogrel, prasugrel se metaboliza más eficazmente y consigue una inhibición plaquetaria más completa, pero también aumenta el riesgo de hemorragia
Antagonistas de la GPIIb-IIIa *Mecanismo: se unen al receptor GPIIb-IIIb plaquetario y, por tanto, impiden la unión del fibrinógeno y otros ligandos adhesivos*				
Eptifibatida	Síndromes coronarios agudos Intervención coronaria percutánea	*Hemorragia mayor, hemorragia intracraneal, trombocitopenia* Hipotensión, hemorragia	Historia de diátesis hemorrágica o reciente hemorragia anómala Administración concomitante de un segundo antagonista de la GPIIb-IIIa Cirugía mayor reciente Ictus reciente o historia de ictus hemorrágico Hemorragia intracraneal, tumor o malformación arteriovenosa Hipertensión grave no controlada	Evitar la coadministración con un segundo antagonista de la GPIIb-IIIa Minimizar el uso de punciones arteriales y venosas, sondas urinarias y sondas nasotraqueales y nasogástricas La eptifibatida es un péptido sintético de uso parenteral
Abciximab	Complemento de la intervención coronaria percutánea o aterectomía para prevenir las complicaciones isquémicas cardíacas agudas Angina inestable que no responde al tratamiento convencional en pacientes programados para intervención coronaria percutánea	*Igual que la eptifibatida*	Igual que la eptifibatida	Mismas consideraciones terapéuticas que la eptifibatida, excepto que el abciximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano La adición de abciximab al tratamiento antitrombótico convencional reduce los episodios isquémicos a corto y a largo plazo en pacientes sometidos a angioplastia coronaria de alto riesgo
Tirofibán	Síndromes coronarios agudos en pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía o en tratamiento conservador	*Igual que la eptifibatida; además, raramente se observa una disección de la arteria coronaria*	Igual que la eptifibatida	Mismas consideraciones terapéuticas que la eptifibatida, excepto que el tirofibán es un análogo no peptídico de la tirosina

Continúa

18/03/12 20:01

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la hemostasia y la trombosis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTICOAGULANTES **Warfarina** *Mecanismo: inhiben la epóxido reductasa hepática que cataliza la regeneración de vitamina K reducida, necesaria para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X biológicamente activos y las proteínas C y S anticoagulantes*				
Warfarina	Profilaxis y tratamiento de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia sistémica después de infarto de miocardio, o embolia sistémica asociada a fibrilación auricular, cardiopatía reumática con lesión valvular o prótesis valvular mecánica	*Síndrome de embolización por colesterol, necrosis cutánea y de otros tejidos, hemorragia, hepatitis, reacción de hipersensibilidad*	Embarazo Tendencia hemorrágica o discrasia sanguínea Tendencia hemorrágica asociada a ulceración activa o hemorragia por lesiones mucosas, hemorragia intracraneal, aneurisma cerebral o aórtico, pericarditis y derrame pericárdico, endocarditis bacteriana Reciente cirugía ocular, cerebral o medular Hipertensión grave no controlada Amenaza de aborto, eclampsia, preeclampsia Bloqueo anestésico regional o lumbar Antecedentes de necrosis cutánea inducida por warfarina Pacientes no supervisados con psicosis, senilidad, alcoholismo o falta de cooperación, y especialmente aquellos con riesgo de caídas	Es necesario controlar el tiempo de protrombina (TP), expresado como el índice internacional normalizado (INR) Considerar atentamente las interacciones farmacológicas de la warfarina (v. tablas 22-2 y 22-3 para ejemplos de interacciones importantes); la coadministración de la warfarina con otros fármacos unidos a albúmina puede aumentar las concentraciones plasmáticas libres (no unidas) de ambos fármacos; la coadministración de fármacos que inducen y/o compiten por el metabolismo P450 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos La warfarina nunca debe administrarse a embarazadas porque puede causar un trastorno hemorrágico y/o defectos congénitos en el feto La warfarina puede causar necrosis cutánea por trombosis diseminada en la microvasculatura En caso de hemorragia grave por warfarina, los pacientes deben recibir urgentemente plasma recién congelado
Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) *Mecanismo: heparina no fraccionada: se combina con la antitrombina III e inhibe la hemostasia secundaria por inactivación no selectiva de trombina (factor IIa), factor Xa, factor IXa, XIa y XIIa; HBPM: se combinan con la antitrombina III e inhiben la hemostasia secundaria por inactivación relativamente (tres veces) selectiva del factor Xa*				
Heparina no fraccionada	Prevención y tratamiento de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis cerebral o trombo ventricular izquierdo Prevención de embolia sistémica asociada a infarto de miocardio Angina inestable Cirugía a corazón abierto Coagulación intravascular diseminada Mantener la permeabilidad de los catéteres intravenosos	*Hemorragia, trombocitopenia inducida por heparina, reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilactoides* Tiempo de coagulación claramente prolongado, ulceración mucosa, hematoma	Trombocitopenia inducida por heparina Hemorragia mayor activa Tendencias hemorrágicas como hemofilia, trombocitopenia o enfermedad hepática con hipoprotrombinemia Sospecha de hemorragia intracraneal Heridas ulcerativas abiertas, denudación extensa de la piel Trastornos que aumentan la permeabilidad capilar Endocarditis bacteriana Hipertensión grave	La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina es más alta en pacientes tratados con heparina no fraccionada que con HBPM Antihistamínicos, glucósidos cardíacos, nicotina y tetraciclinas pueden contrarrestar parcialmente el efecto anticoagulante Cefalosporinas, penicilinas, anticoagulantes orales e inhibidores plaquetarios pueden aumentar el efecto anticoagulante Desaconsejar el uso concomitante de plantas medicinales como dong quai *(Angelica sinensis),* ajo, jengibre, ginkgo, agripalma y trébol rojo por el mayor riesgo de hemorragia

Golan3e_CH22_cast.indd 396 18/03/12 20:01

HBPM: **Enoxaparina** **Dalteparina** **Tinzaparina**	Prevención y tratamiento de trombosis venosa profunda (todas las HBPM) Tratamiento de síndromes coronarios agudos y complemento de la intervención coronaria percutánea (enoxaparina y dalteparina)	*Hemorragia, trombocitopenia, pruebas de función hepática anómalas, reacción anafilactoide, hematoma medular* Edema, diarrea, náuseas, hematoma, anemia normocítica hipocrómica, confusión, dolor, disnea, fiebre, irritación local	Trombocitopenia inducida por heparina Hipersensibilidad a heparina o productos derivados del cerdo Insuficiencia renal (contraindicación relativa)	Administradas en inyección subcutánea; dosis ajustada al peso Evitar anticoagulación excesiva en pacientes con insuficiencia renal
Inhibidores selectivos del factor Xa *Mecanismo: se combinan con la antitrombina III e inhiben la hemostasia secundaria por inactivación muy selectiva del factor Xa*				
Fondaparinux	Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda Profilaxis y tratamiento de la embolia pulmonar	*Hemorragia, trombocitopenia, pruebas de función hepática anómalas, reacción anafilactoide, hematoma medular* Edema, diarrea, náuseas, hematoma, anemia normocítica hipocrómica, confusión, dolor, disnea, fiebre, irritación local	Hemorragia mayor activa Insuficiencia renal grave Endocarditis bacteriana	El fondaparinux es un pentasacárido formado por los cinco hidratos de carbono esenciales necesarios para unirse a la antitrombina III; es un inhibidor específico indirecto del factor Xa, con actividad antitrombina (anti-IIa) insignificante Evitar la anticoagulación excesiva en pacientes con insuficiencia renal El fondaparinux no se ha asociado con trombocitopenia inducida por heparina
Inhibidores directos de la trombina *Mecanismo: se unen directamente a la trombina y, por tanto, inhiben la hemostasia secundaria*				
Fármacos relacionados con hirudina: **Lepirudina** **Desirudina** **Bivalirudina**	Trombocitopenia inducida por heparina (lepirudina) Profilaxis frente a trombosis venosa profunda (desirudina) Anticoagulación en pacientes sometidos a angiografía coronaria y angioplastia (bivalirudina)	*Insuficiencia cardíaca, hemorragia gastrointestinal, pruebas de función hepática anómalas, anafilaxia, hipertensión, hipotensión, isquemia cerebral, hemorragia intracraneal, parálisis nerviosa periférica, parálisis del nervio facial, hematuria, insuficiencia renal, enfermedad respiratoria alérgica extrínseca, neumonía, sepsis* Hipersensibilidad cutánea, anemia, fiebre	Hemorragia mayor activa Embarazo Hipertensión grave no controlada Insuficiencia renal grave	Polipéptidos recombinantes basados en hirudina de sanguijuela medicinal; se unen al sitio activo y al exositio de la trombina La lepirudina inhibe la trombina libre y unida a fibrina Después de la unión de bivalirudina a trombina, la trombina lentamente rompe un enlace arginina-prolina en la bivalirudina, consiguiendo reactivar la trombina Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal porque estos fármacos se excretan por vía renal
Argatrobán	Trombosis de arteria coronaria Profilaxis en intervención coronaria percutánea Trombocitopenia inducida por heparina	*Parada cardíaca, trastorno cerebrovascular, taquicardia ventricular, sepsis, hipertensión*	Hemorragia mayor activa Insuficiencia hepática grave	Se une al sitio activo pero no al exositio de la trombina Es necesario ajustar la dosis en pacientes con hepatopatía porque el argatrobán se excreta por la bilis

Continúa

Golan3e_CH22_cast.indd 397 18/03/12 20:01

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la hemostasia y la trombosis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Dabigatrán	Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular	*Hemorragia, reacción de hipersensibilidad grave*	Hemorragia mayor activa	Profármaco disponible por vía oral; el metabolito activo se une al sitio activo pero no al exositio de la trombina Evitar la coadministración con rifampicina, que induce la glucoproteína P y aumenta la eliminación hepática del dabigatrán
Proteína C activada recombinante (PCA-r) *Mecanismo: inactiva proteolíticamente los factores Va y VIIIa; también puede ejercer un efecto antiinflamatorio por inhibición de la producción de factor de necrosis tumoral y bloqueo de la adhesión leucocitaria a las selectinas*				
Proteína C activada recombinante	Sepsis grave con disfunción orgánica y elevado riesgo de muerte	*Hemorragia*	Hemorragia interna activa Masa intracraneal Ictus hemorrágico en 3 meses Cirugía intracraneal o intramedular reciente o traumatismo craneal grave en 2 meses Presencia de catéter epidural Traumatismo mayor con riesgo aumentado de hemorragia potencialmente mortal	Prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), pero tiene poco efecto en el tiempo de protrombina (TP)
TROMBOLÍTICOS *Mecanismo: activan proteolíticamente el plasminógeno para formar plasmina, que digiere la fibrina originando productos de degradación de la fibrina*				
Estreptoquinasa	Infarto de miocardio con elevación ST Trombosis arterial Trombosis venosa profunda Embolia pulmonar Oclusión de catéter intraarterial o intravenoso	*Arritmia cardíaca, síndrome de embolización por colesterol, hemorragia mayor, reacción anafilactoide, polineuropatía, edema pulmonar no cardiógeno, hipotensión* Fiebre, escalofríos	Hemorragia interna activa o diátesis hemorrágica conocida Cirugía o traumatismo intracraneal o intramedular en 2 meses Ictus en 2 meses Masa intracraneal Hipertensión grave no controlada	La estreptoquinasa es una proteína bacteriana extraña que puede producir respuestas antigénicas en humanos por administración repetida; la administración previa de estreptoquinasa es una contraindicación del uso por el riesgo de anafilaxia Las acciones trombolíticas de la estreptoquinasa son relativamente inespecíficas y pueden causar una fibrinólisis sistémica
Activador del plasminógeno tisular recombinante (tPA) (alteplasa)	Infarto agudo de miocardio Trombosis cerebrovascular aguda Embolia pulmonar Oclusión de catéter venoso central	*Arritmia cardíaca, síndrome de embolización por colesterol, hemorragia gastrointestinal, reacción alérgica rara, hemorragia intracraneal, sepsis*	Igual que la estreptoquinasa	Se une a trombos recién formados con alta afinidad, causando fibrinólisis en la zona del trombo Igual que otros trombolíticos, el tPA puede generar un estado lítico sistémico y causar una hemorragia no deseada
Tecneteplasa **Reteplasa**	Infarto agudo de miocardio	*Arritmia cardíaca, síndrome de embolización por colesterol, hemorragia mayor, reacción alérgica, anafilaxia, accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal*	Igual que la estreptoquinasa	Variantes genomanipuladas de tPA con mayor especificidad por la fibrina Semivida más prolongada que el tPA; la tenecteplasa se administra en bolo único según el peso; la reteplasa se administra en bolo doble

Golan3e_CH22_cast.indd 398 18/03/12 20:01

Golan3e_CH22_cast.indd 399

INHIBIDORES DE LA ANTICOAGULACIÓN Y DE LA FIBRINÓLISIS **Protamina** *Mecanismo: inactiva la heparina al formar un complejo estable 1:1 protamina:heparina*				
Protamina	Sobredosis de heparina	*Bradiarritmia, hipotensión, reacción anafilactoide, colapso circulatorio, efusión capilar, edema pulmonar no cardiógeno* Rubefacción, náuseas, vómitos, dispepsia	Hipersensibilidad a la protamina	La protamina también puede invertir parcialmente el efecto anticoagulante de una HBPM, pero no el efecto anticoagulante del fondaparinux
Inhibidor de la serina proteasa *Mecanismo: inhibe las serina proteasas, como la plasmina,el tPA y la trombina*				
Aprotinina	Reduce la hemorragia perioperatoria durante la revascularización coronaria	*Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock, trastorno trombótico, anafilaxia con reexposición, oclusión de arteria cerebral, insuficiencia renal*	Hipersensibilidad a la aprotinina	A dosis más altas, la aprotinina también puede inhibir la calicreína y, por tanto, inhibir paradójicamente la cascada de la coagulación La aprotinina puede aumentar el riesgo postoperatorio de insuficiencia renal aguda respecto de otros antifibrinolíticos
Análogos de la lisina *Mecanismo: análogos de la lisina que se unen e inhiben el plasminógeno y la plasmina*				
Ácido aminocaproico **Ácido tranexámico**	Trastorno que afecta al sistema fibrinolítico Hemorragia por aumento de la fibrinólisis	*Bradiarritmia, hipotensión, trastorno trombótico, miopatía medicamentosa (ácido aminocaproico), insuficiencia renal rara*	Coagulación intravascular diseminada Hipersensibilidad al ácido aminocaproico	Puede causar menos insuficiencia renal aguda que la aprotinina

18/03/12 20:01

23

Farmacología del ritmo cardíaco

Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong y David E. Clapham

INTRODUCCIÓN Y CASO 400-401
FISIOLOGÍA ELÉCTRICA DEL CORAZÓN 400
Células marcapasos y no marcapasos 400
Potenciales de acción cardíacos 401
Determinación de la frecuencia de descarga 404
FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ELÉCTRICA 405
Defectos en la formación del impulso (nódulo sinoauricular) 405
Automatismo anormal 405
Actividad desencadenada 405
Defectos en la conducción del impulso 406
Reentrada 406
Bloqueo de la conducción 406
Vías accesorias 406
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 407
Mecanismos de acción generales de los antiarrítmicos . . 407
Clases de antiarrítmicos 408
Antiarrítmicos de clase I: bloqueadores del canal rápido de sodio 409
Antiarrítmicos de clase II: antagonistas adrenérgicos β 412
Antiarrítmicos de clase III: inhibidores de la repolarización 413
Antiarrítmicos de clase IV: bloqueadores de los canales de calcio 414
Otros antiarrítmicos 415
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 415
Lecturas recomendadas 416

INTRODUCCIÓN

El corazón humano es un órgano mecánico y eléctrico. Para perfundir con sangre adecuadamente todo el cuerpo, los dos componentes (mecánico y eléctrico) del corazón deben funcionar de forma totalmente coordinada. El componente mecánico bombea la sangre; el eléctrico, controla el ritmo de la bomba. Cuando falla el primero, puede producirse una insuficiencia cardíaca, aun con un ritmo normal (v. cap. 25). Cuando falla el segundo (llamado arritmia), los cardiomiocitos no se contraen de manera sincrónica y se altera el bombeo eficaz. Los cambios en el potencial de membrana de las células cardíacas alteran directamente el ritmo cardíaco y la mayoría de antiarrítmicos modulan la actividad de los canales iónicos en la membrana plasmática. En este capítulo se explican la base iónica de la formación y conducción del ritmo eléctrico en el corazón, la fisiopatología de la disfunción eléctrica y los fármacos utilizados para restablecer el ritmo cardíaco normal.

FISIOLOGÍA ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

La actividad eléctrica del corazón, que produce una contracción cardíaca rítmica, es una manifestación del exquisito control de la despolarización celular y la conducción del impulso cardíaco. Una vez iniciado, un potencial de acción cardíaco es un acontecimiento espontáneo que se produce por las características respuestas de los canales iónicos a cambios en el voltaje de la membrana. Al finalizar un ciclo, la despolarización espontánea de las células marcapasos garantiza que el proceso se repita sin interrupción.

Células marcapasos y no marcapasos

El corazón contiene dos tipos de cardiomiocitos: los que pueden iniciar los potenciales de acción de manera espontánea y los que no. Las células capaces de iniciar los potenciales de acción espontáneos se llaman **células marcapasos.** Todas estas células poseen **automatismo,** la capacidad de despolarizarse por encima del voltaje umbral de forma rítmica. El automatismo da lugar a la formación de potenciales de acción espontáneos. Se encuentran células marcapasos en el nódulo sinoauricular (SA), el nódulo auriculoventricular (AV) y el sistema de conducción ventricular (haz de His, ramas del haz y fibras de Purkinje). Juntas, estas células marcapasos forman el sistema de conducción especializado que dirige la actividad eléctrica del corazón. El segundo tipo de células cardíacas, las **células no marcapasos,** incluye los miocitos auriculares y ventriculares. Estas células se contraen en respuesta a la despolarización y se encargan de la mayor parte de la contracción cardíaca. En condiciones *patológicas,* estas células no marcapasos pueden adquirir automatismo y actuar también como células marcapasos.

Golan3e_CH23_cast.indd 400 18/03/12 20:01

CASO

Una mañana de invierno, el doctor J., profesor de 56 años, está dando una clase sobre el tratamiento de las miocardiopatías a estudiantes de segundo curso de medicina. Nota que su corazón late de manera irregular y tiene náuseas. Puede acabar la clase, pero sigue notando que le falta el aire durante toda la mañana. Sus persistentes síntomas le llevan a ir hasta el servicio de urgencias.

La exploración física revela un latido cardíaco irregular, de 120 lat/min a 140 lat/min. La presión arterial es estable (132/76 mm Hg) y la saturación de oxígeno, del 100 % en aire ambiente. El ECG confirma que el doctor J. tiene una fibrilación auricular, sin signos de isquemia. Se le administran varios bolos intravenosos de diltiazem y la frecuencia cardíaca disminuye hasta entre 80 lat/min y 100 lat/min, pero su ritmo sigue siendo irregular. Otros análisis, un ECG y una radiografía de tórax no muestran la causa subyacente de la fibrilación auricular.

Durante las siguientes 12 h de observación, el doctor J. sigue estando en fibrilación auricular. Aunque su frecuencia cardíaca está mejor controlada, sigue teniendo palpitaciones. En monitorización electrocardiográfica continua, un cardiólogo le administra una perfusión intravenosa de ibutilida. A los 20 min de la administración, el ECG del doctor J. muestra el retorno al ritmo sinusal normal. Por su edad y el buen estado general, se le envía a casa con una prescripción de ácido acetilsalicílico y se le indica que contacte con su médico si presenta más síntomas de fibrilación auricular.

Al principio, el doctor J. se encuentra bien, pero presenta palpitaciones recurrentes en las 3 semanas siguientes al episodio inicial. Después de comentarlo con el cardiólogo, elige iniciar un tratamiento con amiodarona a una dosis de mantenimiento de 200 mg/día, además de continuar con el ácido acetilsalicílico. El doctor J. tolera bien la amiodarona y no tiene dificultad respiratoria. Se mantiene asintomático durante el resto de las clases de cardiología.

Preguntas

1. ¿Por qué fueron eficaces la ibutilida y la amiodarona en la conversión del ritmo cardíaco del doctor J. al ritmo sinusal normal?
2. ¿Por qué la ibutilida debe administrarse sólo bajo atenta monitorización?
3. ¿Qué efectos adversos de la amiodarona podrían desarrollarse a dosis diarias más altas?
4. ¿Por qué el diltiazem retrasó la frecuencia cardíaca del doctor J. sin alterar su ritmo cardíaco subyacente, la fibrilación auricular?

Potenciales de acción cardíacos

Los iones no se distribuyen por igual a ambos lados de las membranas celulares. Los transportadores (bombas) llevan K^+ al interior de las células al mismo tiempo que expulsan Na^+ y Ca^{2+}, creando un gradiente eléctrico y químico a ambos lados de la membrana. Estos gradientes determinan al final el potencial de membrana de una célula cardíaca. El **potencial de equilibrio de Nernst** de cada ion (E_{Na} = +70 mV, E_K = 94 mV y E_{Ca} = +150 mV) depende de las concentraciones relativas de los iones dentro y fuera de la célula. La diferencia entre el potencial de Nerst del ion y el potencial de membrana de la célula determina la fuerza de conducción para la entrada y salida de iones de la célula. Véase el capítulo 7 para más detalles sobre el potencial de equilibrio de Nernst.

Cuando se abre un canal iónico selectivo, el potencial de membrana se acerca al potencial de equilibrio para ese ion. Por ejemplo, la apertura de un canal selectivo de potasio conduce el potencial de membrana hacia E_K (94 mV). Cuando se abre un canal selectivo de sodio, el potencial de membrana se dirige hacia E_{Na} (+70 mV), y la apertura de un canal selectivo de calcio conduce el potencial de membrana hacia E_{Ca} (+150 mV). Nótese que el potencial inverso de un canal iónico no selectivo (p. ej., un canal por el que pasan todos los cationes de forma no selectiva) es de 0 mV. El potencial de membrana final depende del número de canales de cada tipo, de sus conductancias (es decir, la capacidad de paso de iones de cada canal) y del tiempo que se mantiene abierto cada canal. *La membrana en reposo del cardiomiocito es relativamente permeable al K^+ (porque algunos tipos de canales selectivos de potasio están abiertos), pero no al Na^+ o Ca^{2+}*; por tanto, el **potencial de membrana en reposo** está cerca del potencial de equilibrio del K^+. (El potencial de membrana real del cardiomiocito es algo más alto que el potencial de equilibrio del K^+, por la contribución de otros canales iónicos en el potencial de membrana en reposo.)

El cambio en el potencial de membrana requiere el movimiento de relativamente pocos iones a través de la membrana. Por tanto, a pesar de la apertura y el cierre de los canales iónicos, los gradientes de concentración iónicos a través de la membrana se mantienen parcialmente estables y el potencial de Nernst de cada ion permanece relativamente constante.

Los potenciales de acción cardíacos son sorprendentemente más largos que los nerviosos o del músculo esquelético; duran casi medio segundo. Los potenciales de acción cardíacos prolongados proporcionan la despolarización sostenida y la contracción necesarias para vaciar las cámaras cardíacas. Las células del nódulo SA marcan el ritmo del corazón a unas frecuencias cardíacas en reposo normales de entre 60 lat/min y 100 lat/min, mientras que los miocitos ventriculares organizan la contracción que expulsa la sangre del corazón (fig. 23-1).

Las células del nódulo SA descargan de manera espontánea en un ciclo definido por tres fases, conocidas como *fase 4, fase 0 y fase 3* (fig. 23-2 y tabla 23-1). La **fase 4** consiste en una despolarización espontánea y lenta causada por una corriente marcapasos de entrada (I_f). Esta despolarización espontánea es responsable del automatismo del nódulo SA. Los canales que llevan la corriente I_f se activan durante la fase de repolarización del potencial de acción previo. Los canales I_f son catiónicos y relativamente no selectivos. La **fase 0** consiste en una despolarización más rápida mediada por canales de calcio dependientes de voltaje muy selectivos que, al abrirse, conducen el potencial de membrana hacia E_{Ca}. En la **fase 3** se cierran lentamente los canales de cal-

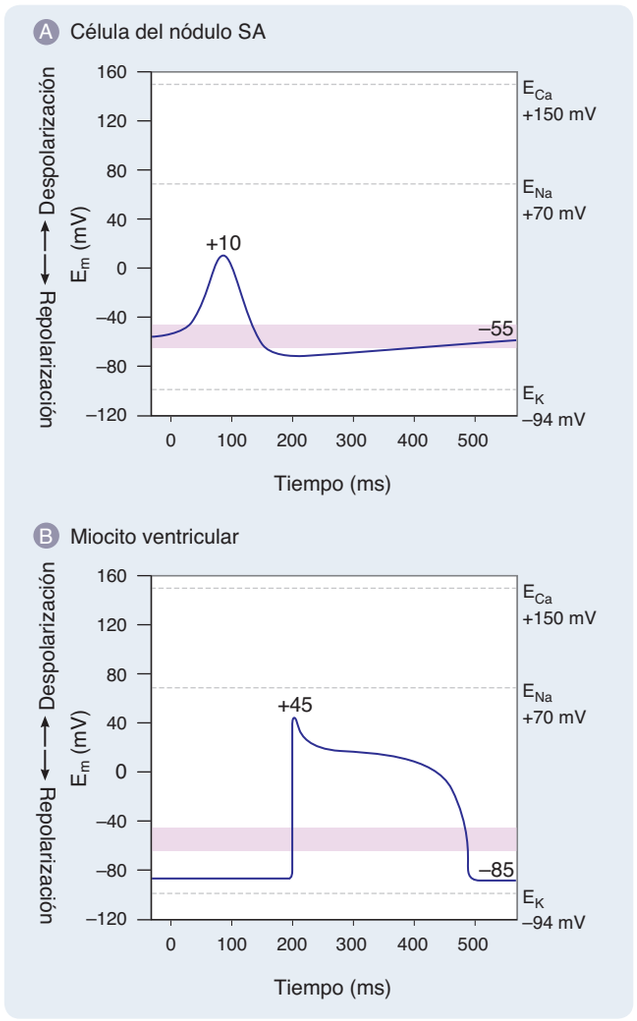


FIGURA 23-1. Potenciales de acción de las células del nódulo sinoauricular y de los miocitos ventriculares. El potencial de membrana en reposo de una célula del nódulo sinoauricular (SA) es de aproximadamente –55 mV, mientras que la de un miocito ventricular es de –85 mV. Las áreas sombreadas representan la despolarización aproximada necesaria para desencadenar un potencial de acción en cada tipo celular. Juntos, los potenciales de acción cardíacos duran aproximadamente medio segundo. Las células del nódulo SA **(A)** se despolarizan a un máximo de +10 mV, y los miocitos ventriculares **(B),** a un máximo de +45 mV. Nótese que el potencial de acción ventricular tiene una fase de meseta mucho más larga. Esta larga meseta garantiza que los miocitos ventriculares tengan el tiempo necesario para contraerse antes de iniciarse el siguiente potencial de acción. Los potenciales de equilibrio de Nernst de los principales iones (E_{Ca}, E_{Na}, E_K) se representan como *líneas discontinuas horizontales.* E_m, potencial de membrana.

cio y se abren los canales selectivos de potasio, produciéndose la repolarización de la membrana. Cuando el potencial de membrana se repolariza a aproximadamente 60 mV, se desencadena la apertura de los canales I_f y el ciclo vuelve a empezar.

Aunque la corriente I_f (marcapasos de entrada) se encarga de la lenta despolarización espontánea de la fase 4 del potencial de acción del nódulo SA, la cinética de esta despolarización está modulada por canales de sodio dependientes de voltaje, también expresados en el nódulo. Existen gradientes de expresión de los canales I_f y de los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje más selectivos en el nódulo SA, de forma que las células en el límite del nódulo expresan un número relativamente mayor de canales de sodio dependientes de voltaje, y las células que están en el centro expresan un número relativamente mayor de canales I_f y de calcio dependientes de voltaje. La expresión de canales de sodio dependientes de voltaje en el nódulo SA es, en parte, responsable del efecto de ciertos antiarrítmicos en el automatismo de las células del nódulo SA (v. a continuación).

A diferencia de las células del nódulo SA, los miocitos ventriculares no se despolarizan de manera espontánea en condiciones fisiológicas. En consecuencia, el potencial de membra-

Fases del potencial de acción en el nódulo SA	Principales corrientes
Fase 4	I_f = corriente marcapasos, relativamente no selectiva. I_{K1} = corriente rectificadora de entrada y de salida de K^+
Fase 0	I_{Ca} = corriente de entrada de Ca^{2+}
Fase 3	I_K = corriente rectificadora tardía de salida de K^+

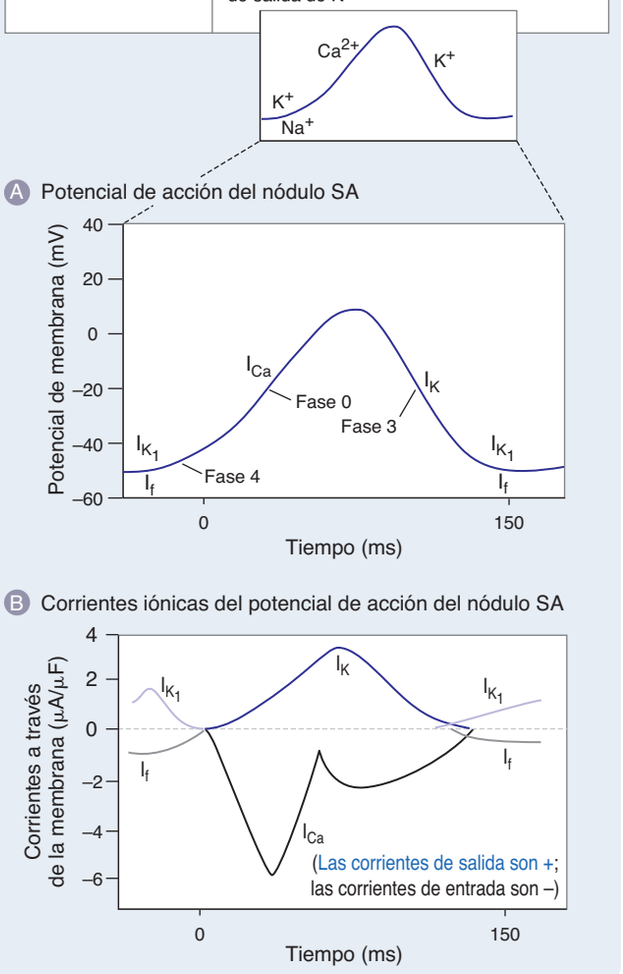


FIGURA 23-2. Potencial de acción del nódulo sinoauricular y corrientes iónicas. A) Las células del nódulo sinoauricular (SA) se despolarizan lentamente por la corriente marcapasos (I_f) (fase 4), que consiste en un flujo de entrada de iones de Na^+ (principalmente) y Ca^{2+}. La despolarización hasta el potencial umbral abre los canales de calcio dependientes de voltaje muy selectivos, que conducen el potencial de membrana hacia E_{Ca} (fase 0). A medida que se cierran los canales de calcio y se abren los canales de potasio (fase 3), el potencial de membrana se repolariza. **B)** El flujo de cada especie iónica se correlaciona aproximadamente con cada fase del potencial de acción. Las corrientes positivas indican un flujo de salida de iones *(azul y morado)*, mientras que las corrientes negativas son de entrada *(gris y negro).*

TABLA 23-1. Principales características de las fases del potencial de acción de las células del nódulo sinoauricular y los miocitos ventriculares

CÉLULAS DEL NÓDULO SINOAURICULAR

SEGMENTO	CARACTERÍSTICAS	PRINCIPAL CORRIENTE SUBYACENTE
Fase 4	Despolarización lenta	Corriente de entrada I_f (principalmente de iones Na^+)
Fase 0	Ascenso del potencial de acción	Corriente de entrada de Ca^{2+} por canales de calcio dependientes de voltaje (I_{Ca})
Fase 3	Repolarización	Corriente de salida de K^+ a través de canales de potasio (I_K)

MIOCITOS VENTRICULARES

SEGMENTO	CARACTERÍSTICAS	PRINCIPAL CORRIENTE SUBYACENTE
Fase 4	Potencial de membrana en reposo	Las corrientes de entrada y salida son iguales
Fase 0	Despolarización rápida	Corriente de entrada de Na^+ a través de canales de sodio (I_{Na})
Fase 1	Fase temprana de la repolarización	Descenso de la corriente de entrada de Na^+ y salida de iones K^+ a través de canales de potasio (I_{to})
Fase 2	Meseta	Equilibrio entre la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio ($I_{Ca.T}$, $I_{Ca.L}$) y la corriente de salida de K^+ a través de canales de potasio (I_K, I_{K1}, I_{to})
Fase 3	Fase tardía de la repolarización rápida	Descenso en la corriente de entrada de Ca^{2+} y gran aumento de la corriente de salida de K^+

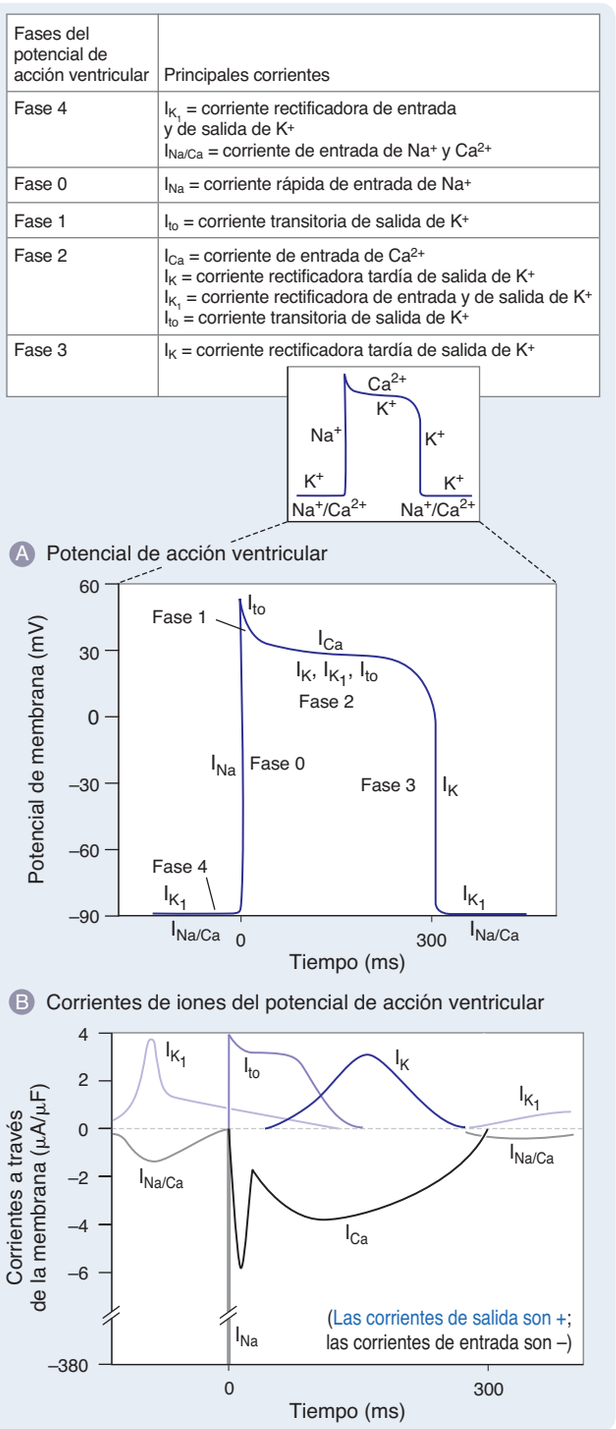


FIGURA 23-3. Potencial de acción ventricular y corrientes iónicas. A) En el potencial de membrana en reposo (fase 4), las corrientes de entrada y salida son iguales y el potencial de membrana se aproxima al potencial de equilibrio del K^+ (E_K). Durante el ascenso del potencial de acción (fase 0) se produce un gran aumento transitorio en la conductancia del Na^+. Este evento es seguido por un breve período de repolarización inicial (fase 1), mediada por una corriente de salida de K^+ transitoria. La meseta del potencial de acción (fase 2) se debe a la oposición de una corriente de entrada de Ca^{2+} y una corriente de salida de K^+. La membrana se repolariza (fase 3) cuando la corriente de entrada de Ca^{2+} disminuye y predomina la corriente de salida de K^+. **B)** Los flujos iónicos que dan lugar al potencial de acción ventricular consisten en un patrón complejo de cambio de permeabilidades iónicas separadas en el tiempo. Nótese especialmente que la corriente de Na^+ en la fase 0 es muy grande, pero muy breve.

na de los miocitos ventriculares en reposo se mantiene cerca de E_K hasta que la célula es estimulada por una onda de despolarización iniciada por las células marcapasos cercanas. Las cinco fases del potencial de acción de los miocitos ventriculares se deben a una compleja cascada entretejida de aperturas y cierres de canales; las fases se enumeran del 0 al 4 (fig. 23-3 y tabla 23-1).

En la **fase 0,** un aumento transitorio en la corriente de entrada de Na^+ a través de los canales de sodio dependientes de voltaje causa un ascenso del potencial de acción de despolarización muy rápida. (Nótese que, en la fase 0 de los potenciales de acción del nódulo SA y de los miocitos ventriculares, las corrientes son de diferentes iones, Ca^{2+} y Na^+, respectivamente.) La apertura de los canales de sodio comporta una rápida entrada de Na^+ (I_{Na}), que es responsable de la despolarización y conduce el potencial de membrana hacia E_{Na} (+70 mV). Aunque importante, el aumento en la conductancia de Na^+ durante la fase 0 dura sólo de 1 ms a 2 ms, porque los canales de sodio se inactivan en fun-

ción del tiempo y del voltaje. La inactivación de los canales rápidos de sodio produce un descenso espectacular en la corriente de entrada de Na^+. El tiempo que tardan los canales de sodio en recuperarse de la inactivación dependiente del tiempo y del voltaje determina el *período refractario* del miocito. Este período es el tiempo durante el cual no puede desencadenarse otro potencial de acción. Es un mecanismo protector para asegurar que el corazón tiene tiempo suficiente para expulsar la sangre de las cámaras. El período refractario dura desde el inicio del ascenso del potencial de acción hasta la fase de repolarización. La I_{Na} es el principal determinante de la velocidad de conducción del impulso a través del ventrículo.

La activación de I_{Na} dependiente del umbral despolariza rápidamente la membrana. Sin embargo, el ascenso termina antes de alcanzar E_{Na} y va seguido de una fase temprana de repolarización rápida hasta los +20 mV aproximadamente. La **fase 1** de repolarización es el resultado de dos acontecimientos: *1)* la rápida inactivación dependiente de voltaje de I_{Na} y *2)* la activación de corrientes transitorias de K^+ (I_{to}; salida transitoria [*transient outward*]).

La **fase 2,** la fase de meseta del potencial de acción ventricular, es exclusiva de la electrofisiología de las células cardíacas. La meseta se mantiene por un equilibrio bien sintonizado entre una corriente de entrada de Ca^{2+} por dos tipos de canales de calcio ($I_{Ca.T}$, $I_{Ca.L}$) y una corriente de salida de K^+ a través de varios tipos de canales de potasio (I_K, I_{K1}, I_{to}). Es de señalar que sólo se utilizan unos pocos centenares de canales por célula para mantener este delicado equilibrio. Debido a que sólo se abre un pequeño número de canales, la conductancia total de la membrana es baja. La elevada resistencia de la membrana durante la fase de meseta aísla las células cardíacas eléctricamente, permitiendo la rápida propagación del potencial de acción, con poca disipación de la corriente.

Durante la fase de meseta, dos corrientes de Ca^{2+} distintas –la corriente transitoria de Ca^{2+} ($I_{Ca.T}$) y la corriente de larga duración de Ca^{2+} ($I_{Ca.L}$)– intervienen en la entrada del Ca^{2+} necesario para iniciar la contracción. Los canales de calcio de tipo T se inactivan con el tiempo y son insensibles al bloqueo por dihidropiridinas como el nifedipino. La corriente a través de los canales de calcio de tipo L ($I_{Ca.L}$) proporciona la corriente dominante de Ca^{2+} en prácticamente todas las células cardíacas. La $I_{Ca.L}$ se activa a 30 mV y se inactiva de forma lenta (cientos de milisegundos). Es sensible al bloqueo por dihidropiridinas **(nifedipino),** benzodiazepinas **(diltiazem)** y fenilalquilaminas **(verapamilo),** como se explica a continuación. Los canales de calcio de tipo L llevan la corriente de entrada durante la fase de meseta; debido a que el Ca^{2+} estimula la contracción de los cardiomiocitos, estos canales son básicos para acoplar la excitabilidad de la membrana a la contracción miocárdica.

En el lado opuesto de las corrientes de entrada de Ca^{2+} se encuentran las corrientes de salida por los canales de potasio que se activan durante la fase de meseta. A medida que se inactivan las corrientes de entrada de Ca^{2+} dependientes del tiempo, las corrientes de salida de K^+ (principalmente I_K) conducen rápidamente el potencial de membrana hacia E_K, repolarizando la célula en **fase 3.** Sin embargo, estos canales no pueden conducir el potencial de membrana todo el tiempo hasta E_K porque se desactivan a 40 mV. En la **fase 4,** el potencial de membrana en reposo se restablece por activación de las corrientes de K^+ independientes del tiempo (I_{K1}), que dirigen el potencial de membrana cerca del potencial de equilibrio del K^+.

En la práctica clínica, se mide la actividad eléctrica global del corazón, en vez de los cambios iónicos que se producen a nivel unicelular. Esta actividad general se detecta en el electrocardiograma (ECG) (cuadro 23-1 y fig. 23-4).

Determinación de la frecuencia de descarga

El sistema de conducción especializado del corazón está formado por el nódulo SA, el nódulo AV, el haz de His y el sistema de Purkinje. Estas diferentes poblaciones de células tienen frecuencias de descarga intrínseca diferentes. La frecuencia de descarga está determinada por tres factores. Primero, a medida que aumenta la velocidad de despolarización espontánea de la fase 4, la frecuencia de descarga aumenta porque el potencial umbral (el potencial mínimo necesario para desencadenar un potencial de acción) se alcanza más rápidamente al final de la fase 4. Segundo, si el potencial umbral se vuelve más negativo, la frecuencia de descarga aumenta porque el potencial umbral se alcanza más rápidamente al final de la fase 4. Tercero, si el potencial diastólico máximo (el potencial de membrana en reposo) se vuelve más positivo, la frecuencia de descarga aumenta porque se necesita menos tiempo para repolarizar por completo la membrana al final de la fase 3.

Debido a que las diversas poblaciones de células marcapasos poseen diferentes frecuencias de descarga intrínseca, la población de marcapasos con frecuencias de descarga más rápidas determina la frecuencia cardíaca. El nódulo SA tiene la frecuencia de descarga intrínseca más rápida (de 60 a 100 veces por minuto) y es el **marcapasos natural** del corazón. Las células del nódulo

CUADRO 23-1. El electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) se utiliza para deducir los cambios de los impulsos cardíacos al registrar los potenciales eléctricos en varios lugares de la superficie del organismo. Un trazado del ECG refleja cambios en la excitación del miocardio. Es útil tener un conocimiento básico del ECG para explicar las aplicaciones clínicas de los diversos antiarrítmicos.

Un ECG normal contiene tres formas de onda eléctricas: la onda P, el complejo QRS y la onda T (fig. 23-4). La **onda P** representa la *despolarización auricular*, el **complejo QRS,** la *despolarización ventricular,* y la **onda T,** la *repolarización ventricular.* El ECG no muestra explícitamente la repolarización auricular, porque es «ahogada» por el complejo QRS. El ECG también contiene dos intervalos y un segmento: el intervalo PR, el intervalo QT y el segmento ST. El **intervalo PR** abarca desde el inicio de la onda P (despolarización inicial de las aurículas) al inicio de la onda Q (despolarización inicial de los ventrículos). Por tanto, la longitud del intervalo PR varía según la velocidad de conducción a través del nódulo AV. Por ejemplo, si un paciente tiene un bloqueo eléctrico en el nódulo AV, la velocidad de conducción por el nódulo AV disminuye y el intervalo PR aumenta. El **intervalo QT** abarca desde el inicio de la onda Q al final de la onda T y representa toda la secuencia de despolarización y repolarización ventricular. El **segmento ST** se extiende del final de la onda S al inicio de la onda T; este segmento, que representa el período de despolarización ventricular, se corresponde con la fase de meseta del potencial de acción ventricular.

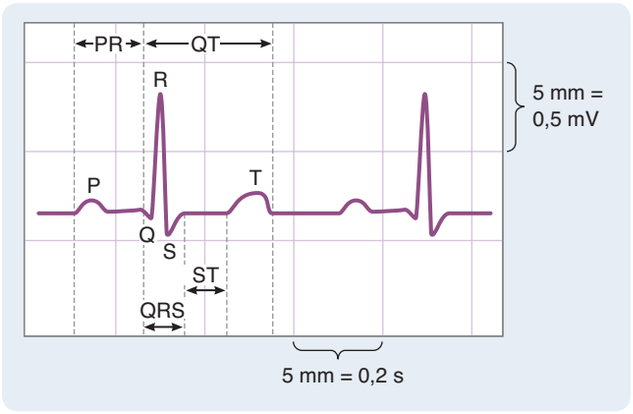


FIGURA 23-4. Electrocardiograma. El electrocardiograma mide los potenciales de la superficie corporal inducidos por la actividad eléctrica cardíaca. La **onda P** refleja la *despolarización auricular,* el **complejo QRS** representa la *despolarización ventricular* y la **onda T** indica la *repolarización ventricular.* El **intervalo PR** abarca desde el inicio de la onda P (despolarización inicial de las aurículas) al inicio de la onda Q (despolarización inicial de los ventrículos). El **intervalo QT** abarca desde el inicio de la onda Q al final de la onda T y representa todo el intervalo de despolarización y repolarización ventricular. El **segmento ST** se extiende del final de la onda S al inicio de la onda T y representa el período de despolarización ventricular (es decir, la fase de meseta del potencial de acción).

AV y del haz de His descargan intrínsecamente entre 50 y 60 veces por minuto, y el sistema de células de Purkinje tiene la frecuencia de descarga intrínseca más lenta (de 30 a 40 veces por minuto). Las células del nódulo AV, el haz de His y el sistema de Purkinje se llaman **marcapasos latentes** porque su ritmo intrínseco es anulado por el automatismo más rápido del nódulo SA. En un mecanismo llamado **supresión por sobreestimulación,** el nódulo SA suprime el ritmo intrínseco de otras poblaciones de células marcapasos y los lleva a seguir su frecuencia de descarga.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ELÉCTRICA

Las causas de la disfunción eléctrica del corazón pueden dividirse en defectos en la formación del impulso y defectos en la conducción del impulso. En el primer caso, el automatismo del nódulo SA está interrumpido o alterado, provocando latidos ausentes o ectópicos, respectivamente. En el segundo caso, la conducción del impulso está alterada (p. ej., en el caso de ritmos de reentrada) y pueden producirse arritmias sostenidas.

Defectos en la formación del impulso (nódulo sinoauricular)

Como marcapasos natural del corazón, el nódulo SA tiene un papel básico en la formación del impulso normal. Los acontecimientos eléctricos que alteran la función del nódulo SA o trastornan la supresión por sobreestimulación pueden alterar la formación del impulso. Los dos mecanismos asociados con frecuencia a la alteración de la formación del impulso son el automatismo anormal y la actividad desencadenada.

Automatismo anormal

Algunos mecanismos que alteran el automatismo del nódulo SA son fisiológicos. En concreto, el sistema nervioso autónomo a menudo modula el automatismo del nódulo SA como parte de una respuesta fisiológica. En la estimulación simpática que se produce durante el esfuerzo, el aumento de las concentraciones de catecolaminas incrementa la activación de los receptores adrenérgicos β_1, que causa la apertura de un mayor número de canales marcapasos (canales I_f); después se produce una mayor corriente marcapasos a través de estos canales y la despolarización de la fase 4 es más rápida. La estimulación simpática también causa la apertura de un mayor número de canales de calcio y, por tanto, cambia el potencial umbral a potenciales más negativos. Los dos mecanismos aumentan la frecuencia cardíaca. El nervio vago parasimpático altera el nódulo SA por varios mecanismos que se oponen a la regulación simpática de la frecuencia cardíaca. La liberación de acetilcolina por el nervio vago desencadena una cascada de señalización intracelular que: *1)* reduce la corriente marcapasos al disminuir la apertura de canales marcapasos, *2)* cambia los potenciales umbrales a potenciales más positivos al reducir la apertura de los canales de calcio y *3)* hace que el potencial diastólico máximo (análogo al potencial de membrana en reposo en estas células de descarga espontánea) sea más negativo al aumentar la apertura de los canales de potasio. El nódulo SA, las aurículas y el nódulo AV están muy inervados y, por tanto, son más sensibles a los efectos de la estimulación vagal que el sistema de conducción ventricular.

En condiciones patológicas, el automatismo puede alterarse cuando las células marcapasos latentes adoptan el papel del nódulo SA como marcapasos del corazón. *Cuando la frecuencia de descarga del nódulo SA se vuelve patológicamente lenta* o cuando se altera la conducción del impulso SA, puede producirse un **latido de escape** cuando un marcapasos latente inicia un impulso. La disfunción prolongada del nódulo SA puede dar lugar a una serie de latidos de escape, conocido como **ritmo de escape.** Por otro lado, se produce un **latido ectópico** *cuando las células marcapasos latentes desarrollan una frecuencia de descarga intrínseca más rápida que la frecuencia del nódulo SA,* en algunos casos a pesar de la presencia de un nódulo SA que funciona con normalidad. La isquemia, las anomalías electrolíticas o el aumento del tono simpático pueden dar lugar a una serie de latidos ectópicos, llamado **ritmo ectópico.**

La lesión tisular directa (como la que se produce después de un infarto de miocardio) también altera el automatismo. La lesión tisular puede causar un trastorno estructural de la membrana celular. Las membranas alteradas no pueden mantener los gradientes iónicos, básicos para mantener los potenciales de membrana adecuados. Si el potencial de membrana en reposo se vuelve lo bastante positivo (más positivo que 60 mV), las células no marcapasos pueden empezar a despolarizarse espontáneamente. Otro mecanismo por el que la lesión tisular altera el automatismo es por la pérdida de conectividad de las uniones intercelulares comunicantes. La conectividad eléctrica directa es importante para la liberación eficaz de la supresión por sobreestimulación del nódulo SA al resto de los cardiomiocitos. Cuando se altera la conectividad por una lesión tisular, la supresión por sobreestimulación no se transmite eficazmente y las células no suprimidas pueden iniciar su propio ritmo. Este ritmo anormal puede causar una arritmia cardíaca.

Actividad desencadenada

Las **posdespolarizaciones** se producen cuando un potencial de acción *normal* desencadena despolarizaciones extras *anormales.* Es decir, el primer potencial de acción (normal) desencadena oscilaciones adicionales del potencial de membrana, que pueden producir una arritmia. Existen dos tipos de posdespolarizaciones: tempranas y tardías.

Si la posdespolarización se produce *durante un potencial de acción estimulante,* se denomina **posdespolarización tem-**

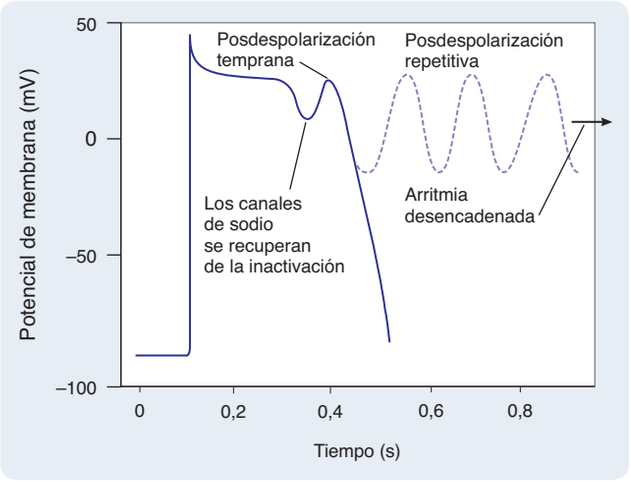


FIGURA 23-5. Posdespolarización temprana. Las posdespolarizaciones tempranas generalmente se producen durante la fase de repolarización del potencial de acción, aunque también pueden producirse durante la fase de meseta. Las posdespolarizaciones repetitivas pueden desencadenar una arritmia.

prana (fig. 23-5). *Las condiciones que prolongan el potencial de acción (p. ej., fármacos que prolongan el intervalo QT, como la procainamida y la ibutilida) tienden a desencadenar posdespolarizaciones tempranas*. En concreto, puede producirse una posdespolarización temprana durante la fase de meseta (fase 2) o la fase de despolarización rápida (fase 3). Durante la fase de meseta, debido a que la mayoría de canales de sodio están inactivados, la corriente de entrada de Ca^{2+} es la responsable de la posdespolarización temprana. Por otro lado, durante la fase de repolarización rápida, los canales de sodio recuperados parcialmente pueden dirigir una corriente de entrada de Na^{+} que contribuye a la posdespolarización temprana. Si es sostenida, puede causar un tipo de arritmia ventricular llamada ***torsades de pointes*** («torsión de las puntas» en francés), que se caracteriza por complejos QRS de amplitud variable a medida que se «tuercen» a lo largo de la línea basal; este ritmo es una emergencia médica que puede resultar mortal de no tratarse inmediatamente con antiarrítmicos y/o desfibrilación.

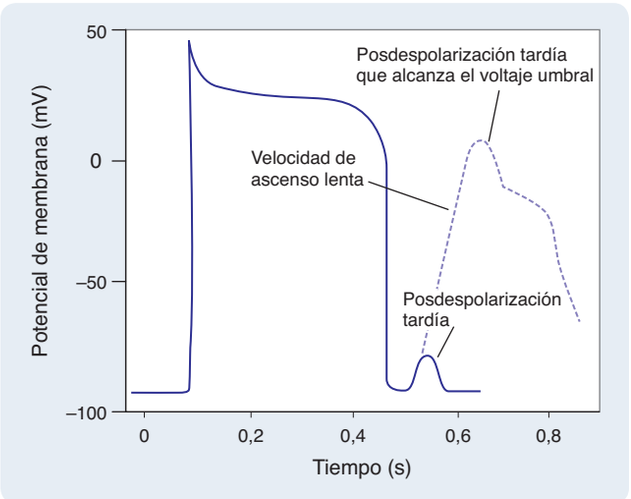


FIGURA 23-6. Posdespolarización tardía. Las posdespolarizaciones tardías se producen poco después de la repolarización. Aunque no se ha aclarado bien el mecanismo, parece que la acumulación intracelular de Ca^{2+} activa el intercambiador Na^{+}/Ca^{2+}, y la entrada electrógena resultante de 3 Na^{+} por cada Ca^{2+} expulsado despolariza la célula.

A diferencia de las posdespolarizaciones tempranas, las **despolarizaciones tardías** se producen poco *después de finalizar la repolarización* (fig. 23-6). No se conoce con exactitud el mecanismo de las posdespolarizaciones tardías; se ha propuesto que unas concentraciones intracelulares altas de Ca^{2+} llevan a una corriente de entrada de Na^{+} que, a su vez, desencadena la posdespolarización tardía.

Defectos en la conducción del impulso

El segundo tipo de alteración eléctrica del corazón incluye defectos en la conducción del impulso. La función cardíaca normal requiere la propagación de un impulso eléctrico, sin obstáculos y a la velocidad adecuada, a través de los cardiomiocitos. En condiciones patológicas, la alteración de la conducción del impulso puede deberse a uno o más de tres mecanismos combinados: reentrada, bloqueo de la conducción y vías accesorias.

Reentrada

La conducción cardíaca normal se inicia en el nódulo SA y se propaga al nódulo AV, el haz de His, el sistema de Purkinje y el miocardio de forma ordenada. El período refractario celular asegura que las regiones estimuladas del miocardio se despolaricen sólo una vez durante la propagación de un impulso. En la figura 23-7 A se representa la conducción de un impulso normal, en la que un impulso que llega al punto *a* desciende sincrónicamente hacia dos vías paralelas, 1 y 2.

La **reentrada** de un impulso eléctrico se produce cuando un circuito eléctrico automantenido estimula un área del miocardio de forma repetida y rápida. Para que se produzca un circuito eléctrico de reentrada deben darse dos condiciones: *1)* un *bloqueo unidireccional* (la conducción anterógrada está prohibida, pero se permite la retrógrada) y *2)* una *velocidad de conducción retrógrada retrasada*. En la figura 23-7 B se muestra un circuito eléctrico de reentrada. Cuando el impulso llega al punto *a*, puede descender sólo por la vía 1 (la rama izquierda), porque la vía 2 (la rama derecha) está bloqueada *unidireccionalmente* en sentido anterógrado. El impulso se desplaza por la vía 1 y hasta el punto *b*. En esta unión, el impulso asciende de forma *retrógrada* por la vía 2 hacia el punto *a*. El tiempo de conducción del punto *b* al punto *a* se retrasa por la lesión celular o por la presencia de células que aún están en estado refractario. Cuando el impulso llega al punto *a*, las células de la vía 1 han tenido el tiempo necesario para repolarizarse y se estimulan para seguir dirigiendo el potencial de acción hacia el punto *b*. De esta manera, las taquiarritmias son el resultado de la combinación de un bloqueo unidireccional y un descenso de la velocidad de conducción en la vía anómala.

Bloqueo de la conducción

El bloqueo de la conducción se produce cuando un impulso no se propaga por la presencia de un área de tejido cardíaco no excitable, un área que estaría formada por tejido normal aún refractario o por un tejido que ha sufrido una lesión por traumatismo, isquemia o cicatrización. En cualquier caso, el miocardio no puede transmitir un impulso. Debido a que el bloqueo de la conducción elimina la supresión por sobreestimulación del nódulo SA, los cardiomiocitos son libres para latir a su frecuencia intrínseca más lenta. Por esta razón, el bloqueo de la conducción puede manifestarse desde el punto de vista clínico como una bradicardia.

Vías accesorias

Durante el ciclo cardíaco normal, el nódulo SA inicia un impulso que se transmite rápidamente por el miocardio auricular y

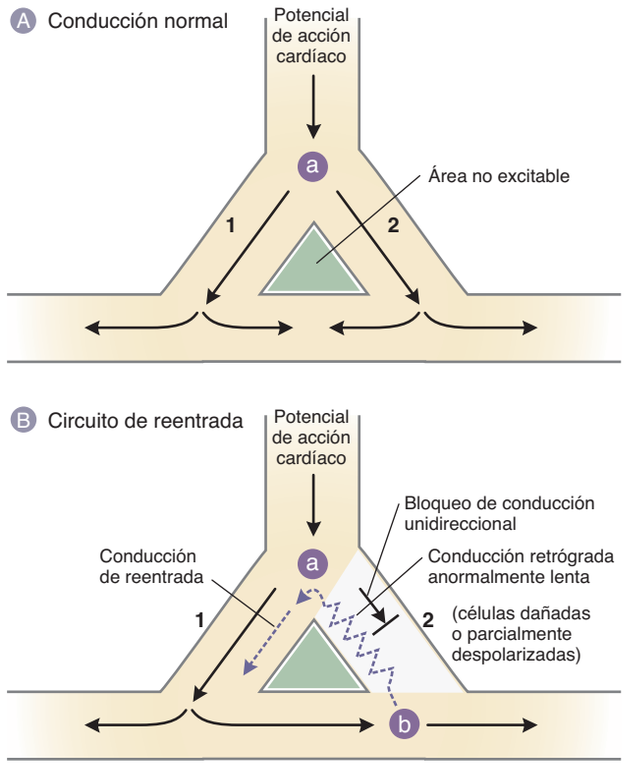


FIGURA 23-7. Vías eléctricas normal y de reentrada. En la conducción normal del impulso, un impulso que desciende por la vía llega al punto *a*, donde puede descender por dos vías alternas, 1 y 2. En ausencia de reentrada, los impulsos continúan y despolarizan diferentes áreas del ventrículo. **B)** Puede desarrollarse un circuito de reentrada si una de las vías está alterada patológicamente. Cuando el impulso llega al punto *a*, puede descender sólo por la vía 1 porque la 2 está bloqueada *unidireccionalmente* (es decir, el período refractario eficaz de las células de la vía 2 se prolonga hasta el punto que se prohíbe la conducción anterógrada). El impulso se conduce por la vía 1 y continúa hasta el punto *b*. En este punto, las células de la vía 2 ya no son refractarias y el impulso se conduce de forma retrógrada ascendente por la vía 2 hacia el punto *a*. Cuando el impulso retrógrado llega al punto *a*, puede iniciar la reentrada. La reentrada puede dar lugar a un patrón sostenido de despolarizaciones rápidas que desencadenan taquiarritmias. Este mecanismo puede producirse en regiones pequeñas o grandes del corazón.

llega al nódulo AV. La conducción del impulso se retrasa luego a través del nódulo AV, dejando tiempo suficiente al llenado de sangre de los ventrículos antes de iniciarse la contracción ventricular. Una vez ha pasado el impulso por el nódulo AV, vuelve a propagarse rápidamente por los ventrículos para desencadenar la contracción ventricular.

Algunos individuos tienen vías eléctricas accesorias que evitan el nódulo AV. Una vía accesoria común es el **haz de Kent,** una banda de miocardio que transmite impulsos de manera directa de las aurículas a los ventrículos, evitando el nódulo AV (fig. 23-8). En estos casos, un impulso que se origina en el nódulo SA se transmite a través del haz de Kent hacia los ventrículos más rápidamente de lo que tardaría el mismo impulso en pasar por el nódulo AV. Debido a que el haz de Kent es una vía *accesoria,* el tejido ventricular recibe impulsos de la vía de conducción normal y de la vía accesoria. En consecuencia, los ECG de estos individuos suelen mostrar un complejo QRS más ancho de lo normal y un ascenso ventricular más temprano de lo normal. Más importante, debido a que las dos vías de conducción tienen diferentes velocidades, la presencia de una vía accesoria puede determinar las condiciones para un bucle de reentrada y, por tanto, predisponer a que el individuo sufra taquiarritmias.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Las corrientes iónicas a través de la membrana plasmática inducen cambios en el potencial de membrana de las células. Los cambios en el potencial de membrana de las células marcapasos cardíacas determinan la contracción de los cardiomiocitos al ritmo adecuado. Los defectos en la formación del impulso y la alteración de la conducción de éste pueden alterar el ritmo cardíaco. Los antiarrítmicos se utilizan para restablecer el ritmo cardíaco normal al actuar en regiones arritmógenas del corazón.

Mecanismos de acción generales de los antiarrítmicos

Aunque existen muchos antiarrítmicos diferentes, sorprendentemente existen pocos mecanismos de acción antiarrítmica. En general, los fármacos que afectan al ritmo cardíaco actúan al alterar: *1)* el potencial diastólico máximo en las células marcapasos (y/o el potencial de membrana en reposo de las células ventriculares), *2)* la velocidad de despolarización de la fase 4, *3)* el potencial umbral o *4)* la duración del potencial de acción. El efecto específico de un bloqueador concreto de los canales se deduce directamente del papel de la corriente de ese canal en el potencial de acción cardíaco. Por ejemplo, los bloqueadores de canales de sodio y calcio suelen alterar el potencial umbral, mientras que los de potasio tienden a prolongar la duración del potencial de acción. Estos fármacos generalmente bloquean el poro del interior de la célula; pueden acceder a los sitios de acción atravesando el poro del canal o difundiéndose por la bicapa lipídica en la que está incrustado el canal.

El **bloqueo de los canales iónicos dependientes del estado** es un concepto importante en la acción de los antiarrítmicos. Los canales iónicos pueden pasar por diversos estados confor-

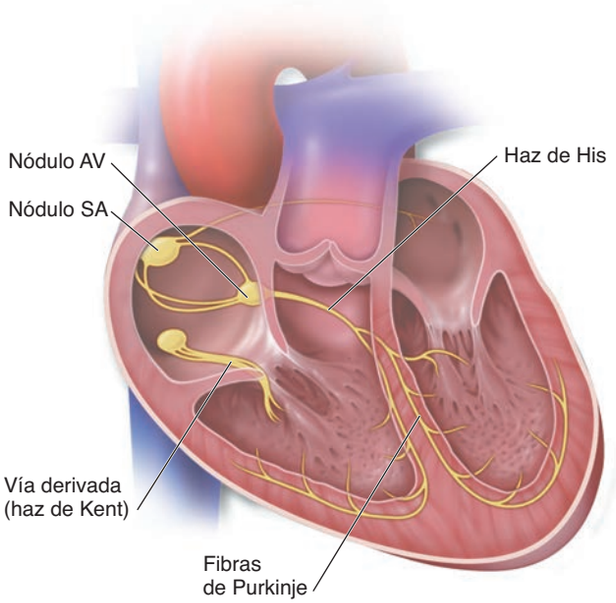


FIGURA 23-8. Haz de Kent. El haz de Kent es una vía eléctrica accesoria que conduce impulsos directamente de las aurículas a los ventrículos, evitando el nódulo AV. La conducción del impulso por esta vía accesoria es más rápida que a través del nódulo AV, fijando las condiciones para las taquiarritmias de reentrada.

macionales, y en los cambios de permeabilidad de la membrana a un ion concreto intervienen los cambios conformacionales en los canales por los que pasa ese ion. Los antiarrítmicos con frecuencia tienen diferentes afinidades por diferentes estados conformacionales del canal iónico; es decir, estos fármacos se unen a una conformación del canal con mayor afinidad que a otras. Este tipo de unión se conoce como «dependiente de estado».

Los bloqueadores del canal de sodio son un excelente ejemplo para ilustrar el concepto de bloqueo de un canal iónico dependiente de estado. El canal de sodio sufre tres grandes cambios de estado (abierto-cerrado-inactivado) durante un potencial de acción. Durante el ascenso, el canal está en la conformación abierta. El canal se inactiva durante la fase de meseta y vuelve a cambiar a la conformación de reposo (cerrada) a medida que se repolariza la membrana hasta el potencial de reposo. La mayoría de bloqueadores de canales de sodio se unen con preferencia a los estados abierto e inactivado, no al estado de reposo (cerrado) del canal. De esta forma, los fármacos tienden a bloquear los canales durante el potencial de acción (sístole cardíaca) y a disociarse de los canales durante la diástole.

La velocidad de desbloqueo (velocidad de disociación) de los diferentes antagonistas del Na^+ es un determinante importante del grado de equilibrio del bloqueo de los canales de sodio. Por ejemplo, cuando aumenta la frecuencia cardíaca, el tiempo disponible para desbloquear (disociación del fármaco de su sitio de unión en el canal) disminuye y el grado de equilibrio del bloqueo del canal de sodio aumenta. La acción de los bloqueadores de los canales de sodio en el tejido isquémico ilustra la utilidad terapéutica del bloqueo dependiente de estado. Se ha observado que los bloqueadores de los canales de sodio deprimen la conducción de Na^+ en el tejido isquémico en mayor grado que en el tejido sano. En el tejido isquémico, los cardiomiocitos se despolarizan durante un período de tiempo más largo. Este aumento en la duración del potencial de acción prolonga el estado de inactivación de los canales de sodio, haciendo accesibles los canales de sodio inactivados a los bloqueadores de los canales de sodio durante un período más prolongado. La velocidad de recuperación del bloqueo de los canales también está reducida en los miocitos isquémicos despolarizados por el potencial de acción prolongado. Por tanto, *la mayor afinidad de los bloqueadores de los canales de sodio por los estados abierto e inactivado del canal permite que estos fármacos actúen con preferencia en el tejido isquémico y, por tanto, bloqueen un foco arritmógeno en su origen.* Véase el capítulo 11 para una explicación más detallada del concepto de bloqueo de los canales de sodio dependiente de estado.

El desarrollo y la utilización de tratamientos antiarrítmicos eficaces con frecuencia se complican por la posibilidad de que el antiarrítmico también pueda causar arritmias. Por ejemplo, se han dedicado muchos esfuerzos al tratamiento de la reentrada, un mecanismo responsable de un gran número de arritmias. Una forma de tratarla es bloquear la propagación del potencial de acción. Si el impulso retrógrado en el circuito de reentrada es *totalmente extinguido* por un antiarrítmico, entonces el impulso no podrá despolarizar repetidamente el tejido cardíaco en el circuito de reentrada. Sin embargo, si el impulso no se extingue por completo, entonces el retraso de la conducción inducido por el antiarrítmico realmente puede favorecer una arritmia de reentrada. El impulso «superviviente» puede utilizar la vía de reentrada original para propagar la arritmia o encontrar otras vías y crear nuevos circuitos de reentrada.

Clases de antiarrítmicos

Los antiarrítmicos se han dividido tradicionalmente en cuatro clases según el mecanismo de acción. Los antiarrítmicos de clase I son bloqueadores de los canales de sodio; los antiarrítmicos de clase II son antagonistas de los receptores adrenérgicos β; los antiarrítmicos de clase III son bloqueadores de los canales de potasio y los antiarrítmicos de clase IV son bloqueadores de los canales de calcio. *Sin embargo, es importante señalar que muchos antiarrítmicos no son bloqueadores totalmente selectivos de los canales de sodio, potasio o calcio, sino que muchos bloquean más de un tipo de canal.* En este apartado se presentan algunas definiciones útiles de las alteraciones eléctricas cardíacas comunes (cuadro 23-2) y se describe el mecanismo de acción de cada clase de antiarrítmicos.

CUADRO 23-2. Definiciones de las alteraciones eléctricas cardíacas más habituales

Para entender las aplicaciones clínicas de los diversos antiarrítmicos, es útil comprender las definiciones básicas de los términos que describen las anomalías eléctricas más habituales del corazón.

Período refractario eficaz: período durante el cual una región de tejido cardíaco no puede excitarse por un impulso eléctrico.

Taquicardia sinusal: el nódulo SA descarga entre 100 y 180 veces por minuto y el ECG muestra ondas P y complejos QRS normales. La taquicardia sinusal puede ser una respuesta fisiológica normal (p. ej., durante el ejercicio) o un trastorno patológico por un alteración del automatismo del nódulo SA.

Taquicardia supraventricular paroxística (TSVP): la TSVP se caracteriza por frecuencias de descarga auriculares de 140 lat/min a 250 lat/min, pero suele ser transitoria y autolimitada. En el 90 % de los casos está causada por una reentrada que afecta al nódulo AV, al nódulo SA o al tejido auricular.

Aleteo auricular: la frecuencia auricular es de 280 lat/min a 300 lat/min y el ECG muestra un aspecto en «sierra dentada» de actividad eléctrica auricular. Debido a que la frecuencia de descarga auricular es tan rápida, algunos impulsos de las aurículas llegan al nódulo AV durante el período refractario. Estos impulsos no se transmiten a los ventrículos y, por tanto, la frecuencia ventricular es más lenta que la auricular. La relación entre la frecuencia de descarga auricular y ventricular suele ser de 2:1.

Fibrilación auricular o ventricular: estas arritmias se caracterizan por una conducción de impulsos caótica, de reentrada a través de la aurícula o el ventrículo. La fibrilación ventricular siempre es mortal si la arritmia no se resuelve, mientras que la auricular puede tolerarse durante muchos años.

Taquicardia ventricular (TV): una serie de tres o más extrasístoles ventriculares a frecuencias de entre 100 lat/min y 250 lat/min.

Torsades de pointes: esta arritmia se genera con frecuencia por posdespolarizaciones en individuos con síndrome del intervalo QT largo. Las variadas amplitudes del complejo QRS se describen como una «torsión de puntas» a lo largo de la línea basal del trazado del ECG. Suelen ser transitorias y autolimitadas, pero pueden dar lugar a arritmias con peor pronóstico vital.

Antiarrítmicos de clase I: bloqueadores del canal rápido de sodio

Los bloqueadores de los canales de sodio disminuyen el automatismo en las células del nódulo SA al: *1) cambiar el potencial umbral a potenciales más positivos* y *2) disminuir la pendiente de la despolarización de la fase 4* (fig. 23-9). El bloqueo de los canales de sodio deja menos canales disponibles para abrirse en respuesta a la despolarización de la membrana, por lo que aumenta el umbral de descarga del potencial de acción y retrasa la velocidad de despolarización. Los dos efectos amplían la duración de la fase 4 y, por tanto, disminuyen la frecuencia cardíaca. Además, el cambio en el potencial umbral significa que, en pacientes con desfibriladores implantados y tratados con antagonistas del Na^+, se necesita un voltaje más alto para desfibrilar el corazón. Por tanto, es importante tener en cuenta el efecto de los bloqueadores de los canales de sodio al elegir los parámetros correspondientes de los desfibriladores implantados.

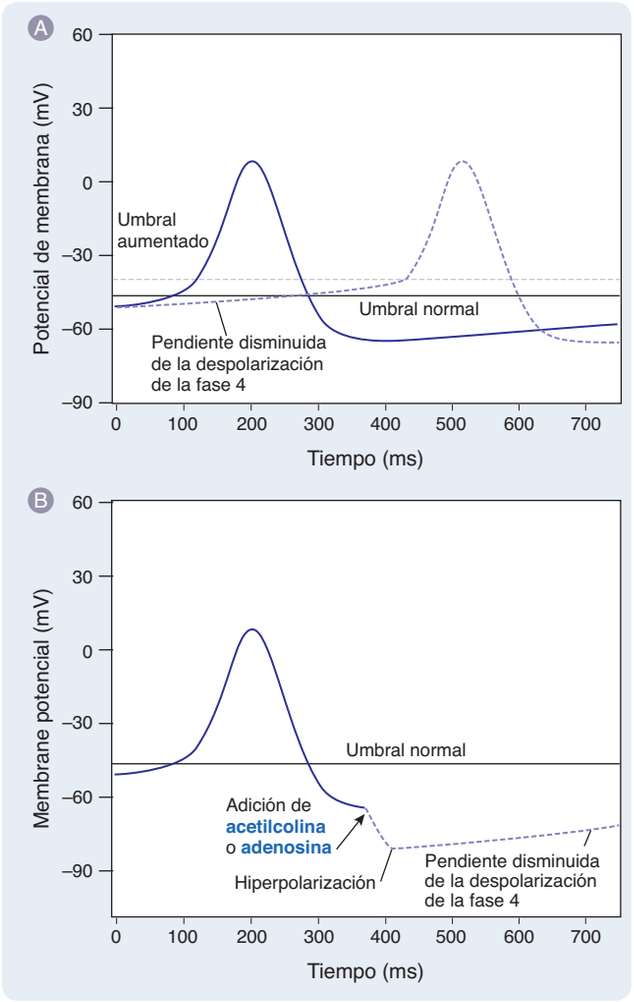


FIGURA 23-9. Efectos de los antiarrítmicos de clase I y los agonistas naturales en el potencial de acción del nódulo sinoauricular. A) El potencial de acción normal del nódulo sinoauricular (SA) se muestra como una curva continua. Los antiarrítmicos de clase I (bloqueadores de los canales de sodio) afectan al automatismo del nódulo SA al alterar dos aspectos del potencial de acción del nódulo SA: *1)* el umbral se desvía a potenciales más positivos y *2)* la pendiente de la despolarización de la fase 4 disminuye. **B)** La acetilcolina y la adenosina lentifican la frecuencia de descarga del nódulo SA abriendo los canales de potasio que hiperpolarizan la célula y disminuyen la pendiente de la despolarización de la fase 4.

Además de disminuir el automatismo del nódulo SA, los bloqueadores de los canales de sodio actúan sobre los miocitos ventriculares para disminuir la reentrada. Esto se consigue principalmente por una reducción de la velocidad de ascenso de la fase 0 y, en algunos bloqueadores de los canales de sodio, por una prolongación de la repolarización (fig. 23-10). Al disminuir la velocidad de ascenso de la fase 0, los bloqueadores de los canales de sodio disminuyen la velocidad de conducción en el tejido cardíaco. Idealmente, la velocidad de conducción se reduce hasta el punto de extinguir la propagación del frente de onda antes de que pueda reestimular a los miocitos en la vía de reentrada. Sin embargo, si la velocidad de conducción no se disminuye suficientemente y el impulso no se extingue, el impulso retrasado puede favorecer la reentrada al llegar a células que ya no son refractarias (v. anteriormente) y desencadenar una arritmia. Además de disminuir la velocidad de ascenso de la fase 0, los bloqueadores de los canales de sodio de clase I prolongan la repolarización que aumenta el período refractario eficaz, de forma que las células de un circuito de reentrada no pueden despolarizarse por el potencial de acción de reentrada. En resumen, *los bloqueadores de los canales de sodio disminuyen la probabilidad de reentrada y, por tanto, evitan la arritmia al: 1) disminuir la velocidad de conducción y 2) aumentar el período refractario de los miocitos ventriculares.*

Aunque las tres subclases de antiarrítmicos de clase I (clase IA, IB y IC) tienen efectos similares en el potencial de acción en el nódulo SA, existen diferencias importantes de sus efectos en el potencial de acción ventricular.

Antiarrítmicos de clase IA

Los antiarrítmicos de clase IA bloquean de forma moderada los canales de sodio y prolongan la repolarización de las células del nódulo SA y los miocitos ventriculares. Al bloquear dichos canales, estos fármacos reducen la velocidad de ascenso de la fase 0, que disminuye la velocidad de conducción a través del miocardio. Estos fármacos también bloquean los canales de potasio y, por tanto, reducen la corriente de salida de K^+ encargada de la repolarización de la membrana. Esta prolongación de la repolarización aumenta el período refractario eficaz de las células. El descenso de la velocidad de conducción y el aumento del período refractario eficaz disminuyen la reentrada.

Con frecuencia se considera que la **quinidina** es el prototipo de los antiarrítmicos de clase IA, aunque se utiliza cada vez menos por sus efectos adversos. Además de las acciones farmacológicas descritas antes para todos los antiarrítmicos de clase IA, la quinidina ejerce un efecto anticolinérgico (vagolítico), muy probablemente al bloquear los canales de potasio que se abren por la estimulación vagal de los receptores muscarínicos M_2 en el nódulo AV (v. figs. 9-1 y 23-9 B). *El efecto anticolinérgico es significativo desde el punto de vista clínico porque puede aumentar la velocidad de conducción a través del nódulo AV.* El aumento de la conducción del nódulo AV puede tener efectos potencialmente perjudiciales en pacientes con aleteo auricular. Estos pacientes tienen una velocidad media de descarga auricular de 280-300 lat/min. Debido a que algunos de estos impulsos alcanzan el nódulo AV cuando aún está refractario, no todos los impulsos se transmiten a los ventrículos. Por tanto, las aurículas se descargan mucho más deprisa que los ventrículos –suele existir un cociente 2:1 o 4:1 de las frecuencias de descarga auricular/ventricular. Cuando se administra quinidina a pacientes con aleteo auricular, la frecuencia de descarga auricular disminuye por la acción farmacológica de la quinidina de retrasar la velocidad de conducción en el miocardio. Sin embargo, y al mismo tiempo, la velocidad de conducción del nódulo AV aumenta por

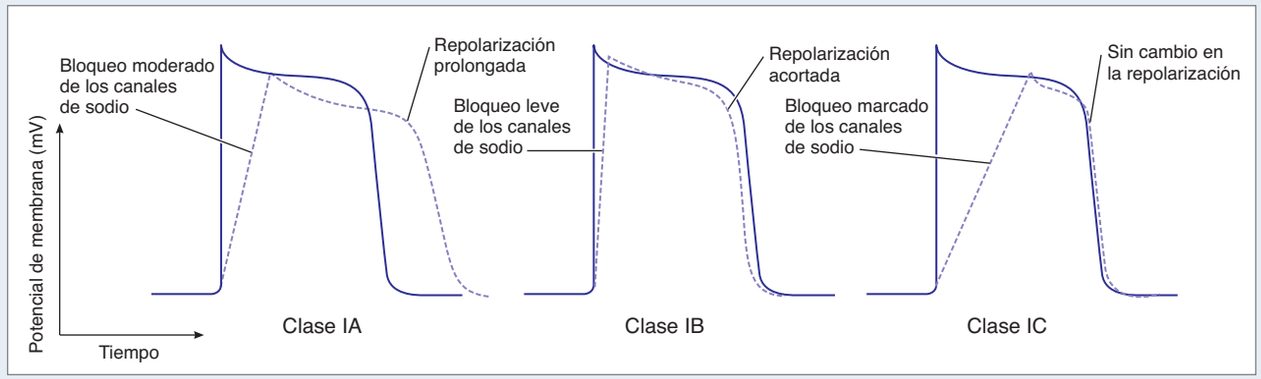


FIGURA 23-10. Efectos de los antiarrítmicos de clase IA, IB y IC en el potencial de acción ventricular. Los antiarrítmicos de clase I (bloqueadores de los canales de sodio) actúan sobre los miocitos ventriculares para disminuir la reentrada. Todas las subclases de antiarrítmicos de clase I bloquean el canal de sodio hasta cierto punto; los fármacos de clase IA muestran un bloqueo moderado de los canales de sodio, los fármacos de clase IB se unen rápidamente a (bloquean) y se disocian (desbloquean) de los canales de sodio, y los fármacos de clase IC producen un bloqueo importante de dichos canales. Los fármacos de clase IA, IB y IC también difieren en el grado de afectación de la duración del potencial de acción ventricular.

los efectos vagolíticos del fármaco. El aumento de la velocidad de conducción del nódulo AV anula el cociente 2:1 o 4:1 de las frecuencias de descarga auricular/ventricular y, con frecuencia, se establece un *cociente 1:1*. Por ejemplo, con una frecuencia de aleteo auricular de 300 y un «bloqueo A-V» de 2:1, los ventrículos tienen una frecuencia de 150, tolerada por la mayoría de personas. Sin embargo, si la frecuencia del aleteo se reduce a 200 y la conducción AV aumenta a 1:1, los ventrículos tienen una frecuencia de 200, demasiado rápida para el bombeo ventricular eficaz. Por esta razón, un fármaco que retrase la conducción del nódulo AV –como un antagonista adrenérgico β o verapamilo (bloqueador de los canales de calcio)– debe combinarse con la quinidina para prevenir una respuesta ventricular excesivamente rápida en pacientes con un aleteo auricular.

Los efectos adversos más comunes de la quinidina son diarrea, náuseas, cefalea y mareo. Estos efectos dificultan que los pacientes toleren el tratamiento crónico. La quinidina está contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QT y en los que toman medicaciones que predisponen a la prolongación de dicho intervalo, por el riesgo aumentado de *torsades de pointes*. Las contraindicaciones relativas al empleo de la quinidina son el síndrome de disfunción sinusal, el bloqueo de rama, la miastenia grave (por la acción anticolinérgica de la quinidina) y la insuficiencia hepática.

La quinidina se administra por vía oral y es metabolizada en el hígado por enzimas del citocromo P450. Aumenta las concentraciones plasmáticas de la digoxina (un inótropo), probablemente por competición con las enzimas P450 que metabolizan la digoxina. Debido al estrecho índice terapéutico de la digoxina (v. cap. 24), en una proporción significativa de pacientes se produce toxicidad por digoxina inducida por la quinidina. En pacientes tratados con quinidina deben controlarse atentamente las concentraciones plasmáticas de potasio, porque la hipopotasemia disminuye la eficacia de la quinidina, exacerba la prolongación del intervalo QT y, sobre todo, predispone a las *torsades de pointes. Se ha planteado la hipótesis de que las* torsades de pointes *son el mecanismo más probable del síncope inducido por quinidina.* Debido a los numerosos efectos adversos y contraindicaciones de la quinidina, este fármaco ha sido sustituido en gran medida por fármacos de clase III –como ibutilida y amiodarona– para la conversión farmacológica del aleteo o fibrilación auricular al ritmo sinusal normal.

La **procainamida** es un antiarrítmico de clase IA eficaz para el tratamiento de muchos tipos de arritmias supraventriculares y ventriculares. Se usa con frecuencia en la conversión farmacológica de la fibrilación auricular de nuevo inicio a ritmo sinusal normal, aunque es menos eficaz que la ibutilida intravenosa. Puede utilizarse con seguridad para disminuir la probabilidad de arritmias de reentrada en caso de infarto agudo de miocardio, incluso en presencia de un descenso del gasto cardíaco. También puede administrarse en infusión intravenosa lenta para tratar la taquicardia ventricular aguda.

A diferencia de la quinidina, la procainamida tiene pocos efectos anticolinérgicos y no altera las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Puede causar una vasodilatación periférica por inhibición de la neurotransmisión en los ganglios simpáticos. En tratamiento crónico, casi todos los pacientes desarrollan un síndrome similar al lupus, con anticuerpos antinucleares positivos; se desconoce el mecanismo exacto de esta reacción, pero remite si se retira el fármaco. La procainamida es acetilada en el hígado a N-acetil-procainamida (NAPA); este metabolito activo produce los efectos puros de los antiarrítmicos de clase III de prolongar el período refractario y el intervalo QT. La NAPA no parece causar los efectos adversos similares al lupus de la procainamida.

La **disopiramida** tiene efectos antiarrítmicos y electrofisiológicos similares a la quinidina; la diferencia entre los dos fármacos se encuentra en los efectos adversos. La disopiramida causa menos problemas gastrointestinales, pero tiene unos efectos anticolinérgicos incluso más importantes que la quinidina, como retención urinaria y sequedad bucal. Estos efectos anticolinérgicos de la disopiramida parecen relacionados con la acción del fármaco como antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos. Está contraindicada en pacientes con uropatía obstructiva o glaucoma. También está contraindicada en pacientes con un bloqueo de la conducción AV y pacientes con una disfunción del nódulo sinusal. La disopiramida tiene el efecto importante, aunque inexplicado, de deprimir la contractilidad cardíaca, lo que ha llevado a utilizarla en el tratamiento de la miocardiopatía obstructiva hipertrófica y el síncope vasovagal. Debido a sus efectos inótropos negativos, está absolutamente contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. La disopiramida oral está autorizada sólo para el tratamiento de las arritmias ventriculares potencialmente mortales; a veces se utiliza por vía oral o intravenosa para convertir la taquicardia supra-

ventricular en ritmo sinusal normal. Sin embargo, la tendencia actual en el tratamiento de las arritmias potencialmente mortales se aleja de los antiarrítmicos de clase I y se acerca a los fármacos de clase III y a los dispositivos eléctricos.

Antiarrítmicos de clase IB

Los antiarrítmicos de clase IB incluyen la **lidocaína,** la **mexiletina** y la **fenitoína.** La lidocaína es el prototipo de la clase IB. Estos fármacos alteran el potencial de acción ventricular al bloquear los canales de sodio y, a veces, al acortar la repolarización; este último efecto puede estar mediado por la capacidad de los fármacos de bloquear los pocos canales de sodio que se inactivan tarde durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco (fig. 23-10). En comparación con los antiarrítmicos de clase IA, que se unen con preferencia a los canales de sodio abiertos, *los fármacos de clase IB se unen a los canales de sodio abiertos e inactivados.* Por tanto, cuanto más tiempo estén estos canales en estado abierto o inactivado, más bloqueo pueden ejercer los antiarrítmicos de clase IB. La principal característica distintiva de los antiarrítmicos de clase IB es su *disociación rápida* de los canales de sodio. Debido a que los canales de sodio se recuperan con rapidez del bloqueo por fármacos de la clase IB, estos fármacos son más eficaces en el bloqueo de tejidos despolarizados o impulsados rápidamente, que tienen una probabilidad más alta de que los canales de sodio estén en estado abierto o inactivado. Por tanto, estos antiarrítmicos muestran un *bloqueo dependiente de uso* en el miocardio enfermo, en el que las células tienden a descargarse con mayor frecuencia; estos antiarrítmicos tienen un efecto relativamente pequeño en el tejido cardíaco normal.

La isquemia miocárdica es un ejemplo de la utilidad terapéutica del bloqueo dependiente de uso ejercido por los antiarrítmicos de clase IB. El aumento de la concentración extracelular de H^+ en el tejido isquémico activa las bombas de membrana que producen un aumento de la concentración extracelular de K^+, aumento que cambia el E_K a un valor más despolarizado (más positivo); por ejemplo, el E_K puede cambiar de 94 mV a 85 mV. El gradiente electroquímico de K^+ alterado proporciona una fuerza impulsora *menor* de la salida del K^+ de las células, y la despolarización de la membrana aumenta la probabilidad de descarga del potencial de acción. Debido a que los cardiomiocitos isquémicos tienden a descargarse con mayor frecuencia, los canales de sodio pasan más tiempo en estado abierto o inactivado, el mejor objetivo para el bloqueo de los antiarrítmicos de la clase IB.

La **lidocaína** suele utilizarse para tratar arritmias ventriculares en situaciones de emergencia. No es eficaz en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. En pacientes hemodinámicamente estables, la lidocaína se reserva para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares o las contracciones ventriculares prematuras frecuentes que son molestas o hemodinámicamente significativas.

La lidocaína tiene una semivida plasmática corta (20 min aproximadamente) y es desetilada en el hígado. El metabolismo está dirigido por dos factores, el flujo sanguíneo hepático y la actividad del citocromo P450 hepático. En pacientes con un descenso del flujo sanguíneo hepático por la edad avanzada o una insuficiencia cardíaca, o con una inhibición aguda de las enzimas P450, por ejemplo, por la cimetidina (v. cap. 4), debe considerarse reducir la dosis de lidocaína. En pacientes con una inducción de las enzimas P450 por fármacos como los barbitúricos, la fenitoína o la rifampicina, la dosis de lidocaína debe aumentarse.

Debido a que la lidocaína acorta la repolarización, posiblemente por un bloqueo de los pocos canales de sodio que se inactivan tarde durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, no prolonga el intervalo QT. Por tanto, el fármaco es seguro para su uso en pacientes con síndrome de QT largo. Sin embargo, debido a que la lidocaína también bloquea los canales de sodio en el sistema nervioso central (SNC), puede tener efectos adversos en éste, como confusión, mareo y convulsiones. Además de utilizarse como tratamiento intravenoso agudo para las arritmias ventriculares, la lidocaína se utiliza como anestésico local (v. cap. 11).

La **mexiletina,** un análogo de la lidocaína, está disponible como formulación oral. Si bien tiene una eficacia similar a la de la quinidina, la mexiletina no prolonga el intervalo QT y carece de efectos vagolíticos. Además, produce poca depresión hemodinámica. La principal indicación de la mexiletina es la arritmia ventricular potencialmente mortal. Sin embargo, en la práctica se utiliza con frecuencia como complemento de otros antiarrítmicos. Por ejemplo, se utiliza combinada con **amiodarona** en pacientes con desfibriladores cardioversores implantables y en pacientes con taquicardia ventricular recurrente. También se utiliza combinada con **quinidina** o **sotalol** para aumentar la eficacia antiarrítmica, además de reducir los efectos adversos. No hay datos que confirmen la reducción de la mortalidad por el uso de la mexiletina o de cualquier otro arrítmico de clase IB. Los principales efectos adversos de la mexiletina son las náuseas y el temblor relacionados con la dosis, que pueden mejorar si se toma con alimentos. Se metaboliza en el hígado, y sus concentraciones plasmáticas pueden alterarse por los inductores de las enzimas P450 hepáticas, como la fenitoína y la rifampicina.

Aunque suele considerarse que la **fenitoína** es un antiepiléptico, sus efectos en el miocardio también permiten clasificarla como antiarrítmico de clase IB. Las propiedades farmacológicas de la fenitoína se explican con detalle en el capítulo 15. Aunque el uso de la fenitoína como antiarrítmico es limitado, se ha observado que es eficaz en la taquicardia ventricular infantil. En concreto, se ha utilizado para tratar el síndrome de QT largo congénito cuando ha fallado el tratamiento sólo con antagonistas adrenérgicos β; también se utiliza para tratar la taquicardia ventricular después de cirugía cardíaca congénita. La fenitoína mantiene la conducción AV en arritmias por toxicidad de la digoxina y es especialmente útil en el raro paciente que tiene epilepsia y arritmia cardíaca concurrentes. Es un inductor de las enzimas hepáticas, como el P450 3A4 y, por tanto, altera las concentraciones plasmáticas de otros antiarrítmicos, como la mexiletina, la lidocaína y la quinidina.

Antiarrítmicos de clase IC

Los antiarrítmicos de clase IC son los bloqueadores de los canales de sodio más potentes, con poco o ningún efecto en la duración del potencial de acción (fig. 23-10). Al disminuir notablemente la velocidad de ascenso de la fase 0 de las células ventriculares, estos fármacos suprimen las contracciones ventriculares prematuras. También evitan la taquicardia supraventricular paroxística y la fibrilación auricular. Sin embargo, estos fármacos tienen notables efectos depresores de la función cardíaca y, por tanto, deben utilizarse con precaución. Además, en el estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) y en otros estudios llamaron la atención los efectos arritmógenos de estos fármacos.

La **flecainida** es el prototipo de la clase IC; otros fármacos de esta clase son la **encainida,** la **moricizina** y la **propafenona.** La flecainida ilustra el principio de que los antiarrítmicos también pueden causar arritmia. Cuando se administra a pacientes con taquiarritmias ventriculares preexistentes y a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, la arritmia puede empeorar incluso a dosis normales. En la actualidad, está autorizada sólo para situaciones potencialmente mortales; por ejemplo, cuando la arritmia supraventricular paroxística o ventricular no responde a otras medidas. Se elimina muy lentamente del organismo;

tiene una semivida plasmática de 12 h a 30 h. Debido al importante bloqueo de los canales de sodio y a los efectos supresores de la función cardíaca, el uso de la flecainida va acompañado de efectos adversos, como una disfunción del nódulo sinusal, un descenso notable de la velocidad de conducción y un bloqueo de la conducción.

Antiarrítmicos de clase II: antagonistas adrenérgicos β

Los antiarrítmicos de clase II son antagonistas adrenérgicos β (también llamados bloqueantes β). Actúan al inhibir la estimulación simpática en las regiones marcapasos del corazón. (Los antagonistas adrenérgicos β se explican con mayor detalle en el capítulo 10.) Aunque el corazón puede latir por sí mismo sin inervación del sistema nervioso autónomo, las fibras simpáticas y parasimpáticas inervan el nódulo SA y el nódulo AV y, por tanto, alteran la frecuencia del automatismo. La estimulación simpática libera noradrenalina, que se une a los receptores adrenérgicos β_1 de los tejidos nodulares. (Los receptores adrenérgicos β_1 son el subtipo adrenérgico expresado con preferencia en el tejido cardíaco.) La activación de los receptores adrenérgicos β_1 en el nódulo SA desencadena un aumento en la corriente marcapasos (I_f), que aumenta la velocidad de despolarización de la fase 4 y, por consiguiente, provoca una descarga más frecuente del nódulo. La estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 en el nódulo AV aumenta las corrientes de Ca^{2+} y K^+, elevando la velocidad de conducción y disminuyendo el período refractario del nódulo.

Los antagonistas β_1 bloquean la estimulación simpática de los receptores adrenérgicos β_1 en los nódulos SA y AV (fig. 23-11). El nódulo AV es más sensible que el nódulo SA a los efectos de los antagonistas β_1. Los antagonistas β_1 alteran los potenciales de acción de las células de los nódulos SA y AV al: *1)* disminuir la velocidad de despolarización de la fase 4 y *2)* prolongar la repolarización. El descenso de la velocidad de despolarización de la fase 4 disminuye el automatismo que, a su vez, reduce la demanda miocárdica de oxígeno. La repolarización prolongada en el nódulo AV aumenta el período refractario eficaz que disminuye la incidencia de reentrada.

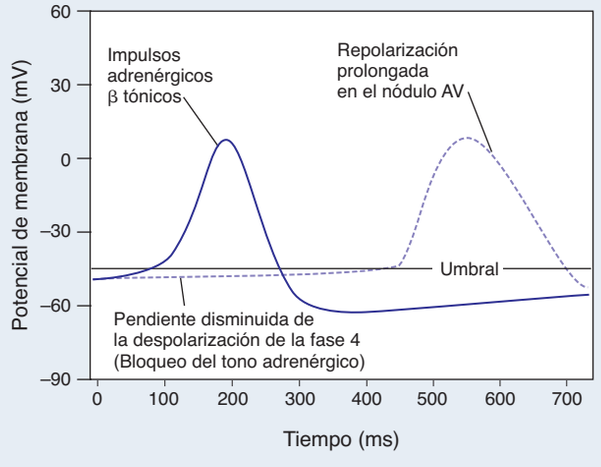


FIGURA 23-11. Efectos de los antiarrítmicos de clase II sobre los potenciales de acción de las células marcapasos. Los antiarrítmicos de clase II (antagonistas β) invierten la estimulación simpática tónica de los receptores cardíacos adrenérgicos β_1. Al bloquear los efectos adrenérgicos en los potenciales de acción de los nódulos SA y AV, estos fármacos disminuyen la pendiente de la despolarización de la fase 4 (especialmente importante en el nódulo SA) y prolongan la repolarización (especialmente importante en el nódulo AV). Estos fármacos son útiles en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares desencadenadas por estimulación simpática.

Los antagonistas β_1 son los fármacos más utilizados en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares desencadenadas por estimulación simpática. Se ha observado que los antagonistas adrenérgicos β_1 reducen la mortalidad después del infarto de miocardio, incluso en pacientes con contraindicaciones relativas al tratamiento, como la diabetes mellitus o el asma. Por su amplio espectro de aplicación clínica y el perfil de seguridad establecido, son los antiarrítmicos más útiles disponibles en la actualidad.

Existen varias generaciones de antagonistas β, cada una caracterizada por propiedades farmacológicas ligeramente diferentes. Los antagonistas β de primera generación, como el **propranolol,** son antagonistas adrenérgicos β no selectivos que antagonizan los receptores adrenérgicos β_1 y β_2. Se utilizan ampliamente para tratar las taquiarritmias causadas por la estimulación colinérgica durante el ejercicio o el estrés emocional. Debido a que el propranolol no prolonga la repolarización en el tejido ventricular, puede utilizarse en pacientes con síndrome de QT largo. Los fármacos de segunda generación, como el **atenolol,** el **metoprolol,** el **acebutolol** y el **bisoprolol,** son relativamente selectivos de los receptores adrenérgicos β_1 cuando se administran a dosis bajas. Los antagonistas β de tercera generación causan vasodilatación, además de antagonizar los receptores β_1. El **labetalol** y el **carvedilol** inducen una vasodilatación al antagonizar la vasoconstricción mediada por los receptores adrenérgicos α; el **pindolol** es un agonista parcial de los receptores adrenérgicos β_2 y el **nebivolol** estimula la producción endotelial de óxido nítrico.

Las diferentes generaciones de antagonistas β producen efectos adversos de diferente grado, en los que intervienen tres mecanismos generales. Primero, el antagonismo de los receptores adrenérgicos β_2 causa espasmo del músculo liso, que produce broncoespasmo, extremidades frías e impotencia. Estos efectos están causados con mayor frecuencia por los antagonistas β de primera generación no selectivos. Segundo, la exageración de los efectos terapéuticos de los antagonistas β_1 puede producir efectos inótropos negativos excesivos, bloqueo cardíaco y bradicardia. Tercero, la penetración del fármaco en el SNC puede producir insomnio y depresión.

Antiarrítmicos de clase III: inhibidores de la repolarización

Los antiarrítmicos de clase III bloquean los canales de potasio. Dos tipos de corrientes determinan la duración de la fase de meseta del potencial de acción cardíaco: las corrientes de entrada de Ca^{2+} despolarizantes y las corrientes de salida de K^+ hiperpolarizantes. Durante un potencial de acción normal, acaban dominando las corrientes de K^+ hiperpolarizantes, devolviendo el potencial de membrana a unos valores más hiperpolarizados. Las corrientes de K^+ hiperpolarizantes más extensas acortan la duración de la meseta, devolviendo el potencial de membrana a su valor de reposo más rápidamente, mientras que las corrientes de K^+ hiperpolarizantes más pequeñas alargan la duración de la meseta y retrasan el retorno del potencial de membrana al valor de reposo.

Cuando se bloquean los canales de potasio, se genera una corriente de K^+ hiperpolarizante más pequeña. Por tanto, los bloqueadores de los canales de potasio prolongan la meseta y la repolarización (fig. 23-12). La capacidad de éstos de alargar la duración de la meseta es la responsable de las indicaciones farmacológicas y los efectos adversos. En cuanto al beneficio, la prolongación de la duración de la meseta aumenta el período refractario eficaz que, a su vez, disminuye la incidencia de reentrada. En el lado tóxico, la prolongación de la duración de la meseta aumenta la probabilidad de desarrollar posdespolarizaciones

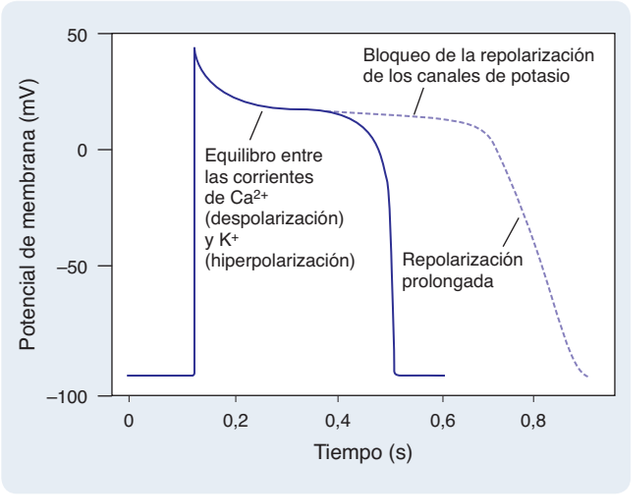


FIGURA 23-12. Efectos de los antiarrítmicos de clase III en el potencial de acción ventricular. Los antiarrítmicos de clase III (bloqueadores de los canales de potasio) disminuyen la magnitud de las corrientes repolarizantes de K^+ durante la fase 2 del potencial de acción y, por tanto, prolongan la duración de dicho potencial. Esta prolongación de la fase de meseta disminuye la reentrada, pero también puede predisponer a las posdespolarizaciones tempranas.

tempranas y *torsades de pointes.* Con la excepción de la amiodarona, los bloqueadores de los canales de potasio también tienen la propiedad indeseable de «invertir la dependencia de uso»: la prolongación del potencial de acción es más pronunciada a frecuencias lentas (indeseable) y menos pronunciada a frecuencias rápidas (deseable). Los bloqueadores de los canales de potasio tienen poco o ningún efecto en la fase de ascenso o la velocidad de conducción del impulso.

La **ibutilida** es un fármaco de clase III que prolonga la repolarización al inhibir la corriente rectificadora tardía de K^+. También aumenta la corriente de entrada lenta de Na^+ que prolonga aún más la repolarización. Se utiliza para poner fin a la fibrilación y el aleteo auricular, como se explica en el caso introductorio. El principal efecto adverso de la ibutilida se debe a la prolongación del intervalo QT; pueden producirse *torsades de pointes,* una arritmia grave que requiere cardioversión eléctrica (aplicar un shock eléctrico para resincronizar el corazón) en casi el 2 % de los pacientes que toman el fármaco. Por esta razón, el doctor J. fue controlado atentamente por un cardiólogo durante la perfusión de ibutilida. En general no se administra a pacientes con síndrome de QT largo preexistente.

La **dofetilida** es un fármaco de clase III sólo disponible por vía oral. Inhibe exclusivamente el componente rápido de la corriente rectificadora tardía de K^+ y no tiene efecto en la corriente de entrada de Na^+. Aumenta la duración del potencial de acción y prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Debido a que la dofetilida tiene el potencial de inducir arritmias ventriculares, se reserva para pacientes con fibrilación y/o aleteo auricular muy sintomáticos. Se utiliza en la cardioversión de la fibrilación y el aleteo auricular a ritmo sinusal normal, y es eficaz para mantener el ritmo sinusal en estos pacientes después de la cardioversión. Debido a que carece de efectos inótropos negativos, puede utilizarse en pacientes con depresión de la función de eyección. Igual que la ibutilida, el principal efecto adverso de la dofetilida son las *torsades de pointes,* que se producen en un 1 % a 3 % de los pacientes. Debido a que se excreta por vía renal, la dosis de fármaco debe reducirse según el aclaramiento de creatinina en pacientes con disfunción renal.

El **sotalol** es un antiarrítmico mixto de clase II y III. Antagoniza de forma no selectiva los receptores adrenérgicos β (acción de clase II) y también aumenta la duración del potencial de acción al bloquear los canales de potasio (acción de clase III). Existen dos formas isoméricas de sotalol, el *l*-isómero y el *d*-isómero. Sin bien las dos formas son equipotentes en el bloqueo de los canales de potasio, la forma *l* es un antagonista β más potente. El sotalol se utiliza para tratar arritmias ventriculares graves, especialmente en pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de la amiodarona. También se utiliza para prevenir el aleteo o la fibrilación auricular recurrente y, por tanto, para mantener el ritmo sinusal normal. Igual que otros antagonistas β, puede causar cansancio y bradicardia e, igual que otros antiarrítmicos de clase III, puede inducir *torsades de pointes.*

El **bretilio** actúa como antihipertensor y antiarrítmico de clase III. Igual que la guanetidina (v. cap. 10), este fármaco se concentra en las terminaciones de las neuronas simpáticas, causando una secreción inicial de noradrenalina, pero después inhibiéndola. En efecto, el bretilio realiza una «simpatectomía química» y, por tanto, tiene un efecto antihipertensor. También aumenta la duración del potencial de acción en las células cardíacas normales e isquémicas. Ejerce la actividad antiarrítmica principalmente en las fibras de Purkinje y de forma secundaria en los miocitos ventriculares; no tiene efecto en el tejido auricular. El bretilio está indicado sólo en pacientes con taquicardia o fibrilación ventricular recurrente tras el fracaso de la lidocaína y de las medidas de desfibrilación. Por sus efectos simpaticolíticos, puede causar una hipotensión importante.

La **amiodarona** es sobre todo un antiarrítmico de clase III, pero también actúa como antiarrítmico de clase I, II y IV. La capacidad de la amiodarona de ejercer este variado rango de efectos puede explicarse por su mecanismo de acción: *la alteración de la membrana lipídica donde se encuentran los canales iónicos y los receptores.* En todos los tejidos cardíacos, la amiodarona alarga el período refractario eficaz al bloquear los canales de potasio responsables de la repolarización; esta prolongación de la duración del potencial de acción disminuye la reentrada. Como potente fármaco de clase I, la amiodarona bloquea los canales de sodio y, por tanto, disminuye la frecuencia de descarga en las células marcapasos; muestra un bloqueo de los canales de sodio dependiente de uso al unirse con preferencia a los canales en estado inactivado. La amiodarona tiene actividad antiarrítmica de clase II al antagonizar de forma no competitiva los receptores adrenérgicos α y β. Por último, como bloqueador de los canales de calcio (clase IV), la amiodarona puede causar un bloqueo significativo del nódulo AV y bradicardia, aunque por fortuna se asocia a una incidencia relativamente baja de *torsades de pointes.*

En los últimos años, los resultados de varios ensayos clínicos han hecho aumentar la popularidad de la amiodarona, de un fármaco de último recurso a uno que se utiliza con frecuencia para tratar las arritmias. La gravedad de la arritmia dicta la dosis de amiodarona. Debido a que a dosis altas tiene una toxicidad sustancial, el fármaco se utiliza a dosis plenas sólo en pacientes con taquicardia o fibrilación hemodinámica inestable después del fracaso de otros antiarrítmicos. Sin embargo, a dosis reducidas, es uno de los fármacos más eficaces en la prevención de las arritmias ventriculares graves en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o antecedentes de infarto de miocardio reciente. La amiodarona también es muy eficaz en la prevención del aleteo o la fibrilación auricular paroxística recurrente, como se ejemplifica en el caso introductorio.

El amplio espectro de acción de la amiodarona va acompañado de un conjunto de efectos adversos graves cuando se utiliza durante largos períodos o a dosis altas. Entre ellos destacan

TABLA 23-2. Principales efectos adversos de la amiodarona, especialmente a dosis altas

CATEGORÍA	EFECTO ADVERSO
Cardiovascular	↓ Función del nódulo SA o AV ↓ Contractilidad cardíaca Hipotensión
Pulmonar	Neumonía que produce fibrosis pulmonar
Tiroidea	Hiper- o hipotiroidismo
Hepática	Aumento de las enzimas hepáticas
Neurológica	Neuropatía periférica, cefalea, ataxia, temblores
Otras	Microdepósitos corneales Disfunción testicular Pigmentación cutánea

complicaciones cardíacas, pulmonares, tiroideas, hepáticas, neurológicas e idiosincrásicas (tabla 23-2). En el corazón, la amiodarona puede disminuir la función del nódulo AV o SA al bloquear los canales de calcio. Como antagonista adrenérgico α, la amiodarona puede causar hipotensión. Es posible que tenga un efecto inótropo negativo al inhibir los receptores adrenérgicos β, en especial con el uso crónico. Pueden producirse complicaciones pulmonares graves en pacientes que toman dosis altas de amiodarona (400 mg/día). La neumonía que produce fibrosis pulmonar es la complicación más temida asociada al uso de amiodarona. Por suerte, estas complicaciones rara vez se producen en pacientes que toman dosis profilácticas (200 mg/día) como prevención de arritmias ventriculares o auriculares. Debido a su similitud estructural con la tiroxina, la amiodarona afecta al metabolismo de las hormonas tiroideas al inhibir la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3). Como consecuencia de esta disregulación del metabolismo de las hormonas tiroideas puede producirse un hiper- o hipotiroidismo (v. cap. 27). Del 10 % al 20 % de los pacientes que toman amiodarona muestran un aumento anormal de las enzimas hepáticas, aunque este efecto es reversible si se reduce la dosis del fármaco. Los síntomas neurológicos pueden incluir neuropatía periférica, cefalea, ataxia y temblores. En los pacientes que toman amiodarona deben controlarse las funciones pulmonar, tiroidea y hepática. Está contraindicada en pacientes con shock cardiógeno, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado o disfunción grave del nódulo SA, con marcada bradicardia sinusal o síncope.

La **dronedarona** se ha autorizado recientemente como fármaco de clase III, que desde el punto de vista estructural es similar a la amiodarona. Se desarrolló en un intento de crear un fármaco con los efectos antiarrítmicos de la amiodarona, pero limitando los efectos adversos. En comparación con la amiodarona, la dronedarona es menos lipófila (por lo que tiene una semivida más corta) y carece de yodo en su estructura (por tanto, reduce la incidencia de toxicidad tiroidea). En estudios clínicos de pacientes con fibrilación auricular, la dronedarona redujo la incidencia de fibrilación auricular recurrente en comparación con el placebo, con relativamente pocos efectos adversos. Sin embargo, en otro estudio se sugirió que la dronedarona se asocia a un aumento de la mortalidad en un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. Por tanto, debe utilizarse con precaución, o no utilizarse, en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. En artículos recientes también se ha sugerido una asociación entre dronedarona y hepatoxicidad, rara, pero grave. Por tanto, deben realizarse pruebas de función hepática de manera periódica.

Antiarrítmicos de clase IV: bloqueadores de los canales de calcio

Los fármacos que inhiben los canales de calcio cardíacos actúan con preferencia en los *tejidos del nódulo SA y AV*, porque estos tejidos marcapasos dependen de las corrientes de Ca^{2+} para la fase de despolarización del potencial de acción (v. fig. 23-2). Por contra, los bloqueadores de los canales de calcio tienen poco efecto en los tejidos dependientes de los canales rápidos de sodio, como las fibras de Purkinje y el músculo auricular y ventricular. *La principal acción terapéutica de los antiarrítmicos de clase IV es retrasar el ascenso del potencial de acción en las células del nódulo AV, enlenteciendo la velocidad de conducción en el nódulo AV* (fig. 23-13). También se bloquean las arritmias de reentrada en las que el nódulo AV es parte del circuito de reentrada. Sin embargo, en el caso introductorio, el circuito de reentrada responsable de la fibrilación auricular estaba aislado en las aurículas. Por este motivo, el diltiazem, un bloqueador de los canales de calcio, retrasó la frecuencia cardíaca del doctor J. pero no cambió su ritmo cardíaco subyacente. (V. cap. 21 para una explicación más amplia de los bloqueadores de los canales de calcio.)

Debido a que diferentes tejidos expresan distintos subtipos de canales de calcio y diferentes subclases de bloqueadores de los canales de calcio interaccionan con preferencia con diferentes subtipos de canales de calcio, los diversos bloqueadores de los canales de calcio tienen efectos distintos en diferentes tejidos. Las dihidropiridinas (como el **nifedipino**) tienen un efecto relativamente mayor en la corriente de Ca^{2+} en el *músculo liso vascular,* mientras que el **verapamilo** y el **diltiazem** son más eficaces en los *tejidos cardíacos.* El **verapamilo** y el **diltiazem** se utilizan para tratar las taquicardias supraventriculares paroxísticas

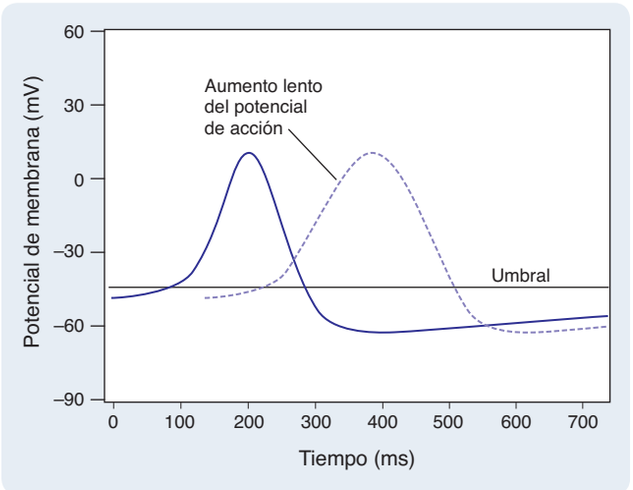


FIGURA 23-13. Efectos de los antiarrítmicos de clase IV en los potenciales de acción de las células marcapasos. Los antiarrítmicos de clase IV (bloqueadores de los canales de calcio) disminuyen la excitabilidad de las células del nódulo SA y prolongan la conducción del nódulo AV, principalmente al retrasar el ascenso del potencial de acción en el tejido nodular. Los antiarrítmicos de clase IV son útiles para el tratamiento de las arritmias que presentan reentrada a través del nódulo AV, pero dosis altas de bloqueadores de los canales de calcio pueden prolongar la conducción por el nódulo AV hasta el punto de producir un bloqueo cardíaco.

de reentrada porque, con frecuencia, son arritmias de reentrada que afectan al nódulo AV. *Rara vez* se utilizan en la taquicardia ventricular. De hecho, las únicas indicaciones de estos fármacos en las arritmias ventriculares son la taquicardia idiopática del infundíbulo del ventrículo derecho y las taquicardias fasciculares. El verapamilo también se utiliza para tratar la hipertensión y la angina vasoespástica (de Prinzmetal). Los fármacos de clase IV pueden causar un bloqueo del nódulo AV al reducir excesivamente la velocidad de conducción. La administración intravenosa de verapamilo a pacientes que toman antagonistas adrenérgicos puede desencadenar una insuficiencia cardíaca grave y provocar una disociación electromecánica irreversible. El verapamilo y el diltiazem aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina al competir con la digoxina en la excreción renal.

Otros antiarrítmicos

La **adenosina** y el **potasio,** si bien no son antiarrítmicos clásicos, tienen efectos importantes en la electrofisiología cardíaca. La adenosina puede utilizarse para tratar arritmias debidas a una conducción aberrante en el nódulo AV. Deben mantenerse las concentraciones fisiológicas de K^+ para prevenir las arritmias. La **ranolazina** es un fármaco autorizado recientemente para el tratamiento de la angina estable crónica; su mecanismo de acción parece comportar la inhibición de la corriente tardía de Na^+.

Adenosina

El nucleósido **adenosina** se encuentra de forma natural en el organismo. Al estimular los receptores purinérgicos de clase P1, la adenosina abre el canal de potasio acoplado a la proteína G (I_{KACh}) y, por tanto, inhibe la conducción en el nódulo SA, las aurículas y el nódulo AV (v. fig. 23-9 B). El nódulo AV es más sensible a los efectos de la adenosina que el nódulo SA. La adenosina también inhibe la potenciación de la actividad de los canales de calcio por el AMPc y, por tanto, suprime los potenciales de acción dependientes de Ca^{2+}. La adenosina tiene una semivida plasmática inferior a 10 s y se utiliza con frecuencia como fármaco de elección para convertir la taquicardia supraventricular paroxística de complejo estrecho a ritmo sinusal normal. Para esta indicación, es eficaz en el 90 % de los casos. La mayoría de efectos adversos de la adenosina son transitorios, como la cefalea, el rubor, el dolor torácico y la inhibición excesiva del nódulo AV o SA. La adenosina también puede producir broncoconstricción de hasta 30 min en pacientes con asma. En el 65 % de los pacientes se produce una nueva arritmia *transitoria* al inicio de la administración de la adenosina.

Potasio

La hipo- y la hiperpotasemia pueden ser arritmógenas y, por tanto, deben controlarse atentamente las concentraciones plasmáticas de K^+. La hipopotasemia puede causar posdespolarizaciones tempranas y tardías, así como latidos ectópicos en células no marcapasos. La hiperpotasemia puede producir un enlentecimiento marcado de la velocidad de conducción, porque las concentraciones extracelulares elevadas de K^+ reducen el E_K y, por tanto, despolarizan las membranas celulares. Los efectos cardíacos potencialmente mortales de la hiperpotasemia son el principal motivo para iniciar la diálisis en pacientes con insuficiencia renal.

La corrección de las concentraciones plasmáticas de potasio tiene efectos antiarrítmicos. Las concentraciones séricas de K^+ fuera del intervalo fisiológico (3,5-5 mM) pueden ser un factor importante en el inicio y el mantenimiento de las arritmias. La sola corrección de la hipo- o hiperpotasemia puede ser suficiente para acabar con algunas arritmias. También es posible utilizar las concentraciones séricas supra- o subfisiológicas de K^+ en un intento de interrumpir las arritmias. Sin embargo, esto *rara vez* se realiza en la práctica clínica porque es difícil cambiar con fiabilidad las concentraciones de K, y los cambios inducidos de forma exógena son rápidamente corregidos por mecanismos renales.

Ranolazina

Muchos pacientes con angina estable crónica tienen dolor torácico de esfuerzo a pesar de la revascularización mecánica y el uso de antagonistas adrenérgicos β o bloqueadores de los canales de calcio. La **ranolazina** es un fármaco autorizado recientemente que mejora la capacidad de esfuerzo y reduce los episodios anginosos en pacientes con angina estable crónica. A pesar de su extensa evaluación, no está claro su mecanismo de acción exacto. Los mecanismos de acción propuestos incluyen la inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos en los cardiomiocitos, la inhibición de la corriente rectificadora tardía de K^+ y la inhibición de la corriente tardía de Na^+. La inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos puede mejorar la utilización cardíaca del ATP, mientras que la inhibición de la actividad de los canales de sodio puede reducir la energía necesaria para la repolarización miocárdica.

La ranolazina generalmente ha sido bien tolerada en los ensayos clínicos; los efectos adversos más comunes son náuseas, estreñimiento y mareo. También prolonga el intervalo QT. En la actualidad se ha autorizado como tratamiento de segunda línea para pacientes con angina estable crónica.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Las arritmias cardíacas nacen de defectos en la formación del impulso y/o de defectos en la conducción del impulso. Debido a que las alteraciones en la conductancia de los iones producen arritmias, los antiarrítmicos actúan directa o indirectamente para alterar los estados conformacionales de los canales iónicos y, por tanto, cambiar la permeabilidad de la membrana a los iones. La propiedad farmacológica del bloqueo de los canales iónicos

TABLA 23-3. Identidad molecular de las corrientes iónicas cardíacas conocidas

CORRIENTE IÓNICA	PROTEÍNA DEL CANAL
I_{Na}	$Na_v1.5$
$I_{Ca.L}$ (sensible a las dihidropiridinas)	$Ca_v1.2$
$I_{Ca.T}$	$Ca_v3.1$
I_f	HCN2, HCN4
I_{to}	$K_v4.3$
I_{Ks}*	$K_v7.1$ (KvLQT1)
I_{Kr}*	K_v11, HERG
I_{K1}	Kir2.1 (rectificadora de entrada)
I_{KACh}	Kir3.1 + Kir3.4 (dependiente de la proteína G)

*Conocidos colectivamente como I_K.

dependiente del uso permite que muchos antiarrítmicos se centren con preferencia en los tejidos cardíacos enfermos, basándose en la electrofisiología alterada de estos tejidos. En general, los antiarrítmicos de clase I inhiben los canales de sodio; los antiarrítmicos de clase II (bloqueantes β) inhiben la estimulación simpática y, por tanto, disminuyen el automatismo; los fármacos de clase III inhiben los canales de potasio, y los de clase IV inhiben los canales de calcio. A pesar de los continuos avances en los antiarrítmicos, continúa la paradoja de que los antiarrítmicos también pueden generar arritmias. No obstante, el uso prudente de los antiarrítmicos puede reducir la mortalidad en ciertas circunstancias clínicas y la atenta adecuación del régimen farmacológico según el estado clínico del paciente puede reducir los efectos adversos de estos fármacos.

Las vías de investigación más importantes en la farmacología del ritmo cardíaco incluyen identificar genes específicos de los canales iónicos en el corazón humano (tabla 23-3). En la actualidad, se utilizan modelos animales en gran parte de las investigaciones de los canales iónicos; se conoce relativamente poco sobre la farmacología clínica de los canales iónicos expresados en humanos. Ahora, con la secuenciación completa de los genomas de ratón y humano, los investigadores podrán estudiar la posibilidad de que los productos genéticos recién identificados puedan servir de objetivos selectivos de nuevos fármacos. La identificación de la expresión génica de los canales iónicos en varios tejidos del corazón humano (nódulo SA, nódulo AV, vías de conducción auriculares, endocardio, vías de conducción ventricular, etc.) durante el desarrollo y en respuesta a la lesión, pueden aportar nuevas dianas, ahora desconocidas. Es probable que muchos de los genes codifiquen los canales para formar heteromultímeros y que existan muchas variantes genéticas en la población. Esta enorme complejidad probablemente será una gran ayuda para el desarrollo de fármacos porque permitirá utilizar estrategias más individualizadas. Por ejemplo, la investigación actual en fibrilación auricular se ha centrado en el desarrollo de antiarrítmicos selectivos de los canales iónicos expresados selectivamente en las aurículas. De forma paralela, el desarrollo de ordenadores, estimuladores y desfibriladores implantables será una estrategia alternativa para prevenir o interrumpir las arritmias.

Lecturas recomendadas

Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575–1586. *(Extensa revisión de los canales iónicos.)*

Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2006;354:1039–1051. *(Discusión de las indicaciones clínicas de los antiarrítmicos en el tratamiento de la taquicardia supraventricular.)*

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678. *(Ensayo sobre la seguridad de la dronedarona en pacientes con fibrilación auricular.)*

McBride BF. The emerging role of antiarrhythmic compounds with atrial selectivity in the management of atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2009;49:258–267. *(Futuras vías de investigación en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la fibrilación auricular.)*

Nash DT, Nash SBD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372:1335–1341. *(Revisión reciente de la ranolazina.)*

Rudy Y, Silva JR. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology. *Quarterly Rev Biophys* 2006;39:57–116. *(Resume los canales iónicos cardíacos conocidos en modelos de potenciales de acción cardíacos.)*

Golan3e_CH23_cast.indd 417

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del ritmo cardíaco

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IA *Mecanismo: bloqueo moderado de los canales de sodio dependientes de voltaje y bloqueo de los canales de potasio en los miocitos ventriculares (disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0 y prolongan la repolarización) y en las células del nódulo SA (cambia el umbral a potenciales más positivos y disminuye la pendiente de despolarización de la fase 4); la quinidina también bloquea los canales de potasio que se abren por estimulación vagal de los receptores muscarínicos en el nódulo AV (efecto vagolítico)*				
Quinidina	Conversión de aleteo o fibrilación auricular y mantenimiento de ritmo sinusal normal Taquicardia supraventricular paroxística Contracciones prematuras auriculares o ventriculares Ritmo de unión AV paroxístico o taquicardia auricular o ventricular	Torsades de pointes, *bloqueo AV completo, taquicardia ventricular, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatotoxicidad, crisis asmática aguda, parada respiratoria, angioedema, raramente lupus sistémico* Cansancio, cefalea, aturdimiento, ensanchamiento del complejo QRS y alargamiento de los intervalos QT y PR, hipotensión, contracciones ventriculares prematuras (CVP), taquicardia, diarrea, quininismo	Antecedentes de *torsades de pointes* o de intervalo QT largo Uso simultáneo de fármacos que prolongan el intervalo QT Defectos de conducción Miastenia grave	La coadministración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT (como tioridazina, ziprasidona) está contraindicada La quinidina inhibe la conversión de codeína en morfina, por lo que reduce el efecto analgésico de la codeína Se produce una toxicidad por digoxina inducida por la quinidina en una proporción significativa de pacientes La amiodarona, el amprenavir, los antimicóticos azólicos, la cimetidina y el ritonavir aumentan las concentraciones de quinidina La coadministración de anticolinérgicos da lugar a efectos anticolinérgicos aditivos La quinidina debe utilizarse con un fármaco que retrase la conducción del nódulo AV (un antagonista adrenérgico β o un bloqueador de los canales de calcio) para prevenir una respuesta ventricular excesivamente rápida en pacientes con aleteo auricular
Procainamida	CVP sintomáticas Taquicardia ventricular potencialmente mortal Mantenimiento del ritmo sinusal normal después de la conversión del aleteo auricular Hipertermia maligna	*Igual que la quinidina, pero con menos efectos anticolinérgicos; además puede producirse un síndrome similar al lupus después del uso prolongado*	Igual que la quinidina Las contraindicaciones adicionales incluyen lupus eritematoso sistémico	La coadministración de fármacos que prolongan el intervalo QT está contraindicada La procainamida no altera las concentraciones plasmáticas de digoxina La frecuencia ventricular puede acelerarse por los efectos vagolíticos en el nódulo AV; considerar el pretratamiento con un glucósido cardiotónico Determinación basal y periódica de anticuerpos antinucleares y controlar si se desarrolla un síndrome similar al lupus
Disopiramida	CVP Taquicardia ventricular Conversión de fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia auricular paroxística a ritmo sinusal normal	*Igual que la quinidina, pero con efectos anticolinérgicos más importantes y menos efectos gastrointestinales*	Igual que la quinidina	La coadministración de otros fármacos que prolongan el intervalo QT está contraindicada La rifampicina altera la actividad antiarrítmica de la disopiramida La frecuencia ventricular puede acelerarse por los efectos vagolíticos en el nódulo AV; considerar el pretratamiento con un glucósido cardiotónico La disopiramida se prescribe habitualmente a pacientes que no toleran la quinidina ni la procainamida

Continúa

18/03/12 20:01

Golan3e_CH23_cast.indd 418

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del ritmo cardíaco *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IB *Mecanismo: bloqueo dependiente de uso de los canales de sodio dependientes de voltaje en los miocitos ventriculares (disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0); también pueden acortar la repolarización*				
Lidocaína **Mexiletina (análogo oral de la lidocaína)**	Arritmias ventriculares en caso de infarto de miocardio, manipulación cardíaca o glucósidos cardiotónicos Estado epiléptico Anestesia local de piel o mucosas Dolor, quemazón o picor Neuralgia postherpética	*Convulsiones, asistolia, bradicardia, parada cardíaca, arritmias nuevas o agravadas, depresión respiratoria, anafilaxia, estado asmático* Agitación, estupor, temblor, hipotensión, visión borrosa o doble, acúfenos	Síndrome de Stokes-Adams Síndrome de Wolff-Parkinson-White Bloqueo SA, AV o intraventricular grave Las contraindicaciones para el bloqueo intrarraquídeo o epidural incluyen: inflamación o infección en la zona de punción, septicemia, hipertensión grave, deformidades de la columna, trastornos neurológicos	Es necesario ajustar la dosis de lidocaína y mexiletina cuando se coadministran con inhibidores (como cimetidina) e inductores (como barbitúricos, fenitoína o rifampicina) del P450 En pacientes muy enfermos, las convulsiones pueden ser el primer signo de toxicidad La inyección intramuscular de lidocaína puede causar un gran aumento de la creatina cinasa sérica
Fenitoína	Convulsiones tonicoclónicas generalizadas, estado epiléptico, convulsiones no epilépticas Convulsiones relacionadas con la eclampsia Neuralgia Arritmias ventriculares sin respuesta a la lidocaína o la procainamida Arritmias inducidas por glucósidos cardiotónicos	*Agranulocitosis, leucocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica* Ataxia, confusión, habla escandida, diplopía, nistagmo, hiperplasia gingival, náuseas, vómitos, hirsutismo	Hipersensibilidad a la hidantoína Bradicardia sinusal, bloqueo del nódulo SA, bloqueo AV de segundo o tercer grado Síndrome de Stokes-Adams	La fenitoína interacciona con numerosos fármacos por su metabolismo hepático La fenitoína es metabolizada por los citocromos P450 2C9/10 y 2C19 Otros fármacos metabolizados por estas enzimas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína También puede inducir diversas enzimas P450, como la 3A4, que pueden aumentar el metabolismo de los anticonceptivos orales y otros fármacos
ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IC *Mecanismo: bloqueo importante de los canales de sodio dependientes de voltaje en los miocitos ventriculares (disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0)*				
Encainida **Flecainida** **Moricizina** **Propafenona**	Taquicardia ventricular sostenida Taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular paroxística que no responde a otras medidas	*Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, arritmia nueva o agravada, disfunción del nódulo sinusal, descenso importante de la velocidad de conducción, bloqueo de conducción* Mareo, cefalea, síncope, alteraciones visuales, disnea	Shock cardiógeno Bloqueo AV de segundo o tercer grado, bloqueo de rama derecha con hemibloqueo izquierdo Efectos arritmógenos en pacientes con fibrilación o aleteo auricular	Asociado con mortalidad excesiva y parada cardíaca no mortal; limitar el uso a pacientes en quienes han fracasado otras medidas Pueden empeorar la arritmia en pacientes con taquiarritmias ventriculares preexistentes y en aquellos con antecedentes de infarto de miocardio Pueden aumentar el umbral marcapasos endocárdico agudo y crónico y suprimir los ritmos de escape ventriculares Controlar las concentraciones en pacientes con insuficiencia hepática significativa

18/03/12 20:01

Golan3e_CH23_cast.indd 419

ANTIARRÍTMICOS DE CLASE II: ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: antagonizan la estimulación simpática de los receptores adrenérgicos β_1 en las células de los nódulos SA y AV disminuyendo, por tanto, la despolarización de la fase 4 (importante en el nódulo SA) y prolongando la repolarización (importante en el nódulo AV)*				
Propranolol **Atenolol** **Metoprolol** **Acebutolol** **Bisoprolol** **Nebivolol** **Labetalol** **Carvedilol** **Pindolol**	V. tabla resumen de fármacos del capítulo 10			
ANTIARRÍTMICOS DE CLASE III: INHIBIDORES DE LA REPOLARIZACIÓN *Mecanismo: bloqueo de los canales de potasio, produciendo una meseta del potencial de acción más larga y una prolongación de la repolarización*				
Ibutilida	Conversión de fibrilación o aleteo auricular a ritmo sinusal normal	*Bloqueo AV, bradicardia, taquicardia ventricular sostenida; un 2% desarrolla* torsades de pointes *que requieren cardioversión eléctrica*	Antecedentes de taquicardia ventricular polimórfica, como *torsades de pointes* Síndrome de QT largo preexistente	Los antiarrítmicos de clase IA y III pueden aumentar el potencial de refractariedad prolongada Los fármacos que prolongan el intervalo QT (como los antihistamínicos, las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos) aumentan el riesgo de arritmia Monitorizar el intervalo QT durante la administración de ibutilida
Dofetilida	Conversión de fibrilación o aleteo auricular a ritmo sinusal normal Mantenimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con fibrilación o aleteo auricular sintomático	*Igual que la ibutilida*	Igual que la ibutilida Las contraindicaciones adicionales incluyen pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min	Sólo disponible por vía oral Por su potencial inducción de arritmias ventriculares, se reserva para pacientes con fibrilación y/o aleteo auricular muy sintomáticos Reducir las dosis en pacientes con disfunción renal
Sotalol	Arritmias ventriculares potencialmente mortales Mantenimiento del ritmo sinusal normal en pacientes con fibrilación o aleteo auricular sintomático	*Bradicardia,* torsades de pointes, *contracciones ventriculares prematuras, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo* Disnea, dolor torácico, cansancio	Disfunción grave del nódulo sinusal, bradicardia sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado Síndrome de QT largo Shock cardiógeno, insuficiencia cardíaca no controlada Asma	El sotalol es un antiarrítmico mixto de clase II y III que antagoniza no selectivamente los receptores adrenérgicos β y prolonga la duración del potencial de acción al bloquear los canales de potasio Utilizado con frecuencia en pacientes que no toleran los efectos adversos de la amiodarona Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o diabetes mellitus Evitar la coadministración con ziprasidona y esparfloxacino, que pueden prolongar el intervalo QT
Bretilio	Arritmias ventriculares potencialmente mortales	*Arritmia cardíaca* Hipotensión ortostática marcada, bradicardia, mareo, ansiedad, aumento de la temperatura corporal	Arritmias inducidas por los digitálicos	Fármaco antihipertensor y antiarrítmico de clase III

Continúa

18/03/12 20:01

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del ritmo cardíaco *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Amiodarona	Fibrilación ventricular recurrente, taquicardia ventricular inestable Fibrilación auricular Arritmias supraventriculares	*Arritmias, asistolia, bradicardia, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipotensión, parada sinusal, neutrocitopenia, pancitopenia, insuficiencia hepática, toxicidad pulmonar grave (neumonía, alveolitis, fibrosis), disfunción tiroidea* Cansancio, microdepósitos corneales, pigmentación cutánea de color azul gris, fotosensibilidad	Pacientes tratados con ritonavir Enfermedad grave del nódulo SA Bloqueo AV de segundo o tercer grado Bradicardia con síncope	La formulación i.v. contiene alcohol bencílico, que ha causado respiración boqueante y colapso cardiovascular («síndrome del jadeo») en recién nacidos La toxicidad pulmonar es más habitual a dosis altas La coadministración de antagonistas β o bloqueadores de los canales de calcio puede aumentar el riesgo de bradicardia sinusal, parada sinusal y bloqueo AV La coadministración de colestiramina aumenta la eliminación de la amiodarona La coadministración de ciclosporina, digoxina, flecainida, lidocaína, fenitoína, procainamida, quinidina o teofilina puede aumentar las concentraciones de estos fármacos La coadministración de fármacos que prolongan el intervalo QT, como disopiramida, tioridazina, fenotiazina, pimozida, quinidina, esparfloxacino o antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QT e inducir *torsades de pointes* La coadministración de fenitoína puede disminuir las concentraciones de amiodarona
Dronedarona	Fibrilación auricular, aleteo auricular	*Insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática* Intervalo QT prolongado, dolor abdominal, diarrea, indigestión, astenia, elevación de la creatinina sérica	Bradicardia, prolongación del intervalo QTc o PR, bloqueo AV Insuficiencia cardíaca Insuficiencia hepática Embarazo Uso concomitante de fármacos que prolongan el QT Uso concomitante de inhibidores de la CYP3A	La dronedarona es similar a la amiodarona, pero con una semivida más corta y una menor incidencia de toxicidad tiroidea Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica Aumenta la creatinina sin alterar la filtración glomerular
ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IV: BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO *Bloquean preferentemente los canales de calcio cardíacos; enlentecen la fase ascendente del potencial de acción en los tejidos nodales SA y AV*				
Verapamilo **Diltiazem**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 21			
OTROS ANTIARRÍTMICOS *Mecanismo: v. fármaco específico*				
Adenosina	Conversión de taquicardia supraventricular paroxística a ritmo sinusal normal	Rubor facial, broncoconstricción en pacientes con asma, presión torácica, diaforesis, inhibición excesiva del nódulo SA o AV	Bloqueo AV de segundo o tercer grado No utilizar adenosina para la fibrilación o el aleteo auricular	Abre el canal de potasio acoplado a la proteína G y suprime el potencial de acción dependiente del Ca^{2+}, y por tanto inhibe la conducción en el nódulo SA, las aurículas y el nódulo AV La coadministración de carbamazepina puede aumentar el grado de bloqueo cardíaco Puede producirse una arritmia transitoria al inicio de la perfusión de adenosina
Ranolazina	Angina de pecho crónica	*Prolonga el intervalo QT, síncope, disfunción renal aguda* Estreñimiento, mareo, cefalea	Uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT Síndrome de QT largo preexistente Uso concomitante de inhibidores moderadamente potentes de la P450 3A Disfunción hepática	Mecanismo de acción no claro: puede inhibir la oxidación de ácidos grasos, la corriente rectificadora tardía de K^+ o la corriente tardía de Na^+ Utilizada con frecuencia en combinación con antagonistas adrenérgicos β, amlodipino o nitratos en pacientes que no han obtenido una respuesta adecuada con otros antianginosos Evitar el uso concomitante de inhibidores moderadamente potentes de la P450 3A o fármacos que prolongan el intervalo QT Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal grave

Golan3e_CH23_cast.indd 420 18/03/12 20:01

24

Farmacología de la contractilidad cardíaca

Ehrin J. Armstrong y Thomas P. Rocco

INTRODUCCIÓN Y CASO 421-422
FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN CARDÍACA 421
Estructura de los miocitos 422
Contracción de los miocitos 422
Regulación de la contractilidad 423
La bomba de sodio y el intercambio de sodio-calcio . . 423
Almacenamiento y liberación de calcio 424
Señalización de los receptores adrenérgicos y el ciclo del calcio 425
Sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio . . . 426
FISIOPATOLOGÍA 426
Fisiopatología celular de la disfunción contráctil 428
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 428
Glucósidos cardíacos 428
Digoxina 428
Digitoxina 430
Agonistas de los receptores adrenérgicos β 430
Dopamina 431
Dobutamina 431
Epinefrina 431
Norepinefrina 431
Isoprenalina 432
Inhibidores de la fosfodiesterasa 432
Agentes sensibilizadores al calcio 432
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 432
Lecturas recomendadas 433

INTRODUCCIÓN

En 1785, el Dr. William Withering describió los beneficios cardiovasculares de un preparado denominado digital, elaborado a partir de la dedalera. Utilizó este preparado para tratar a pacientes que sufrían de «hidropesía», una enfermedad en la cual la acumulación de líquido extravascular provoca disnea (dificultad respiratoria) y edema periférico. Estos síntomas se reconocen ahora como manifestaciones características de la **insuficiencia cardíaca (IC),** un síndrome clínico debido con mayor frecuencia a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI). En esta enfermedad, el VI es incapaz de mantener el volumen sistólico adecuado, a pesar del volumen de llenado ventricular normal, y el volumen diastólico final ventricular izquierdo aumenta en un esfuerzo por preservar el volumen sistólico. Sin embargo, más allá de un cierto volumen diastólico final, la presión diastólica del VI comienza a aumentar, muchas veces de forma precipitada. Este incremento de la presión diastólica del VI tiene como resultado un aumento de la presión de la aurícula izquierda y de los capilares pulmonares que, a su vez, conduce a un edema pulmonar intersticial y alveolar y a un aumento de la presión del corazón derecho y de la arteria pulmonar. La elevada presión del corazón derecho da lugar a hipertensión venosa sistémica y edema periférico.

El empleo que el Dr. Withering dio a la digital presagiaba el actual uso de la **digoxina,** un fármaco de la familia de los glucósidos cardíacos, para tratar enfermedades en las que se deteriora la contractilidad miocárdica. Los glucósidos cardíacos son **inotrópicos positivos,** definidos como *agentes que aumentan la fuerza contráctil de los cardiomiocitos.* Desde la llegada de los digitálicos, la elucidación de los mecanismos moleculares de la contracción del músculo cardíaco ha facilitado el desarrollo de otros agentes inotrópicos. Después de revisar la fisiología de la contracción cardíaca y la fisiopatología celular del deterioro de la contractilidad, en este capítulo se describen cuatro clases de fármacos inotrópicos positivos que están autorizados para su empleo clínico o que se encuentran en fase de investigación en ensayos clínicos. La discusión integral de las estrategias terapéuticas para la IC puede consultarse en el capítulo 25.

FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN CARDÍACA

El corazón se encarga de recibir la sangre desoxigenada de la periferia, de impulsarla a través de la circulación pulmonar (donde la hemoglobina se reoxigena) y, finalmente, de enviar la sangre oxigenada a los tejidos periféricos. Para llevar a cabo esta última tarea, el VI tiene que desarrollar una tensión suficiente para superar la impedancia a la eyección que supone la circulación periférica. La relación entre la tensión generada durante la fase sistólica del ciclo cardíaco y el volumen de llenado del VI durante la diástole se conoce como el **estado contráctil** del miocardio. Junto con la **precarga** (volumen de sangre que hay en la cavidad ventricular), la **poscarga** (resistencia que debe vencer el VI para bombear la sangre) y la **frecuencia cardíaca**, la contractilidad miocárdica es un factor determinante del gasto cardíaco. El rendimiento de la impulsión cardíaca en relación con

Golan3e_CH24_cast.indd 421 18/03/12 20:01

CASO

G. W., un hombre de 68 años, con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca conocida, ingresó en el hospital con dificultad respiratoria y náuseas. Destacaban los antecedentes cardíacos del paciente, dos infartos de miocardio, el más reciente hacía aproximadamente 2 años. Desde el segundo infarto, el paciente había sufrido una limitación significativa de la capacidad de ejercicio. El ecocardiograma bidimensional mostró una fracción de eyección del VI del 25 % (normal, >55 %) y una regurgitación mitral moderada. A G. W. le administraron ácido acetilsalicílico, carvedilol (un antagonista adrenérgico β), captopril (un inhibidor de la ECA), digoxina (un glucósido cardíaco), furosemida (un diurético de asa), y espironolactona (un antagonista del receptor de aldosterona). También le implantaron un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) para evitar la arritmia ventricular persistente y la muerte súbita cardíaca.

Durante la exploración física llevada a cabo en el servicio de urgencias, el paciente presentó una presión arterial de 90/50 mm Hg y una frecuencia cardíaca irregular de 120 lat/min. El electrocardiograma indicaba que en el ritmo cardíaco de base había una fibrilación auricular. Primero se le administró amiodarona (un antiarrítmico de clase III), y la frecuencia cardíaca disminuyó hasta alrededor de 80 lat/min. Los análisis clínicos revelaron Na^+ sérico de 148 mEq/l (normal, de 135 mEq/l a 145 mEq/l), nitrógeno ureico (BUN) 56 mg/dl (normal, de 7 mg/dl a 19 mg/dl), K^+ 2,9 mEq/l (normal de 3,5 mEq/l a 5,1 mEq/l) y creatinina 4,8 mg/dl (normal de 0,6 mg/dl a 1,2 mg/dl). La concentración de digoxina en suero era de 3,2 ng/ml (concentración terapéutica, generalmente ~1 ng/ml).

Considerando estos datos, G. W. ingresó en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC). Se le retiró la digoxina y se le administró potasio por vía intravenosa para aumentar su concentración sérica. Dada la gravedad de esta descompensación clínica, se le colocó un catéter en la arteria pulmonar para controlar la presión arterial. También se inició el tratamiento con dobutamina, y se suspendió la administración de carvedilol. Tras el inicio del tratamiento con dobutamina por vía intravenosa, aumentó la producción de orina y el paciente comenzó a sentir una mejora de los síntomas. Permaneció en la UCIC durante 7 días, y su nivel de digoxina disminuyó hasta situarse dentro del margen terapéutico.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los principales mecanismos celulares que contribuyen a la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca sistólica?
2. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la digoxina?
3. ¿Qué factores (incluyendo las interacciones entre fármacos) contribuyeron a la toxicidad por digoxina de este paciente?
4. ¿Por qué se le administró a G. W. un antagonista adrenérgico β y un inotrópico positivo (digoxina) al mismo tiempo?
5. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la dobutamina?

cada órgano ha constituido un tema de preocupación central para los cardiólogos durante muchos años, pero en la actualidad se conocen los principales mecanismos celulares y moleculares de la contracción cardíaca.

Estructura de los miocitos

Al igual que el músculo esquelético, el músculo cardíaco se contrae cuando los potenciales de acción despolarizan las membranas plasmáticas de las células del músculo cardíaco. El proceso de acoplamiento **excitación-contracción,** en el cual la maquinaria intracelular convierte un impulso electroquímico en fuerza mecánica, consiste en los siguientes procesos: los canales de calcio dependientes de voltaje se abren, aumenta el calcio intracelular, las proteínas contráctiles se activan y las interacciones entre la actina y la miosina acortan los elementos contráctiles.

La estructura celular de los miocitos ventriculares está adaptada para cumplir las funciones de excitación y regulación de la contractilidad cardíaca (fig. 24-1). Los componentes especializados del miocito ventricular incluyen: el sarcolema o membrana celular del miocito; el retículo sarcoplásmico (RS), un gran sistema de la membrana interna que rodea las miofibrillas, y las propias miofibrillas. Éstas son una especie de cuerdas que contienen proteínas contráctiles organizadas de manera precisa; la interacción coordinada de estas proteínas es responsable del acortamiento físico del músculo cardíaco. Estas especializaciones anatómicas se muestran en las figuras 24-1 y 24-2, y se resumen en la tabla 24-1.

Contracción de los miocitos

El aumento de Ca^{2+} citosólico constituye el nexo entre la excitación y la contracción. Durante el potencial de acción ventricular (v. cap. 23), la entrada de Ca^{2+} en el sarcolema a través de canales de calcio de tipo L provoca un aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+}. Este «calcio desencadenante» estimula el receptor de rianodina en la membrana del RS, causando la liberación del Ca^{2+} almacenado en el RS hacia el citosol. Cuando la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma alcanza una concentración aproximada de 10^{-5} M, el calcio se une a la troponina C y produce un cambio conformacional en la tropomiosina que libera la troponina I, una proteína inhibidora. Esta liberación de troponina I descubre un sitio de unión para la miosina sobre los filamentos de actina, y la unión de la miosina con la actina inicia el ciclo de la contracción.

La figura 24-2 demuestra el ciclo por el cual las interacciones actina-miosina acortan físicamente la sarcómera. Cada filamento de miosina está tachonado de cabezas flexibles que sobresalen y forman entrecruzamientos reversibles con los filamentos de actina. La formación de los entrecruzamientos actina-miosina, el doblegamiento de las cabezas de miosina en sus puntos de flexión, y el desprendimiento de los entrecruzamientos, todo ello de forma conjunta, permiten al filamento de miosina «deslizarse» sobre el filamento de actina en ambas direcciones y, de ese modo, tirar de los dos extremos de la sarcómera al mismo tiempo.

La función normal del ciclo de entrecruzamiento sarcomérico depende críticamente del ATP. La actividad ATP hidrolasa (ATPasa) de la miosina proporciona la energía que se utiliza tanto

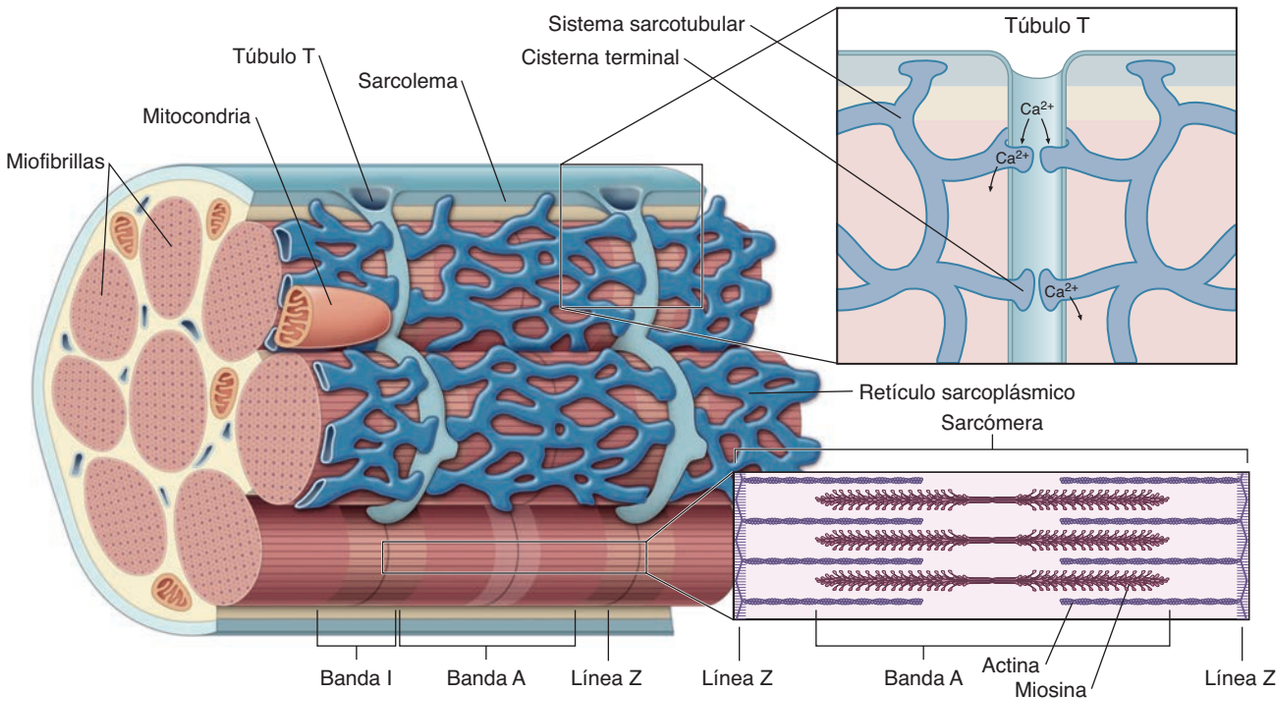


FIGURA 24-1. Estructura de los cardiomiocitos. Cada cardiomiocito contiene miofibrillas y mitocondrias rodeadas por una membrana plasmática especializada llamada *sarcolema*. Unas invaginaciones del sarcolema, llamadas túbulos T, proporcionan canales para la entrada de Ca^{2+}. En el interior de la célula, un retículo sarcoplásmico extenso almacena Ca^{2+} para utilizarlo en la contracción. El Ca^{2+} extracelular entra a través del sarcolema y sus túbulos T durante la fase 2 del potencial de acción. Este Ca^{2+} desencadenante se une a los canales en la membrana del retículo sarcoplásmico, provocando la liberación hacia el citosol de una gran cantidad del llamado Ca^{2+} de activación. El aumento del Ca^{2+} citosólico inicia la contracción miofibrilar. La *sarcómera* es la unidad funcional de la miofibrilla. Cada sarcómera está formada por unas bandas interdigitantes de actina y miosina. En el microscopio electrónico se puede ver cómo estas bandas forman unas estructuras características. Las bandas *A* corresponden a las regiones de solapamiento de actina y miosina. Las líneas *Z* demarcan los límites de cada sarcómera. Las bandas *I* abarcan sarcómeras vecinas y corresponden a las regiones de actina, sin solapamiento de la miosina. Durante la contracción del cardiomiocito, las bandas *I* se acortan (es decir, las bandas *Z* se acercan entre sí), pero las bandas *A* mantienen una longitud constante.

para impulsar la contracción como para recuperar las proteínas contráctiles, lo que conduce a la relajación. Si no está disponible una cantidad suficiente de ATP para el ciclo de entrecruzamiento, la actina y la miosina quedan «bloqueadas» en el estado asociado y el miocardio es incapaz de relajarse. Esta dependencia del ATP explica el profundo impacto que tiene una isquemia, tanto sobre la contracción sistólica (el ciclo de la contracción no puede continuar) como sobre la relajación diastólica (no se produce la disociación de la actina y la miosina) del miocardio.

La organización de la sarcómera y el mecanismo físico de la contracción explican la relación fundamental que existe entre la longitud del músculo y el desarrollo de la tensión. El alargamiento (longitud) del músculo expone sitios adicionales para que el calcio se fije y para la interacción actina-miosina; un mayor alargamiento también provoca una mayor liberación de calcio del RS. Estos eventos celulares proporcionan la explicación mecanicista de la **ley de Frank-Starling:** *un aumento en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo lleva a un aumento en el volumen de eyección ventricular durante la sístole*. En el capítulo 25 se describen con más detalle las implicaciones que tiene esta ley en cada órgano.

Regulación de la contractilidad

Tres mecanismos de control principales regulan el ciclo del calcio y la contractilidad miocárdica en los cardiomiocitos. En el sarcolema, el flujo de calcio es mediado por las interacciones entre la bomba de sodio y el intercambiador de sodio-calcio. En el retículo sarcoplásmico, los canales y las bombas de calcio regulan la magnitud de la liberación y recaptación del calcio. Las influencias neurohumorales, en especial la vía de señalización adrenérgica β, modulan adicionalmente el ciclo del calcio a través de estos canales y transportadores.

La bomba de sodio y el intercambio de sodio-calcio

En el sarcolema, las tres proteínas clave que intervienen en la regulación del calcio son la Na^+/K^+-ATPasa, en lo sucesivo la **bomba de sodio,** el **intercambiador de sodio-calcio** y la Ca-ATPasa o **bomba de calcio** (fig. 24-3). La actividad de la bomba de sodio es vital para mantener tanto el potencial en reposo de la membrana como los gradientes de concentración de sodio y potasio a través del sarcolema ($[Na^+]_{out}$ = 145 mM, $[Na^+]_{in}$ = 15 mM, $[K^+]_{out}$ = 5 mM, $[K^+]_{in}$ = 150 mM). La actividad de la bomba de sodio está estrechamente vinculada a la concentración de calcio intracelular a través del intercambiador de sodio-calcio; este antiportador intercambia sodio y calcio en ambas direcciones a través del sarcolema. Los cambios en la concentración de los iones de sodio o de calcio en el interior o exterior de la célula afectan a la dirección y al alcance del intercambio de sodio-calcio. En condiciones normales, la baja concentración intracelular de sodio favorece la entrada de sodio y la salida de calcio. Algunos fármacos aprovechan el acoplamiento funcional entre la bomba de sodio y el intercambiador de sodio-calcio para ejercer su efecto inótropo positivo. La **digoxina,** mencionada en el caso introductorio y cuya descripción detallada se presentará más adelante, es el prototipo de fármaco inotrópico que actúa inhibiendo

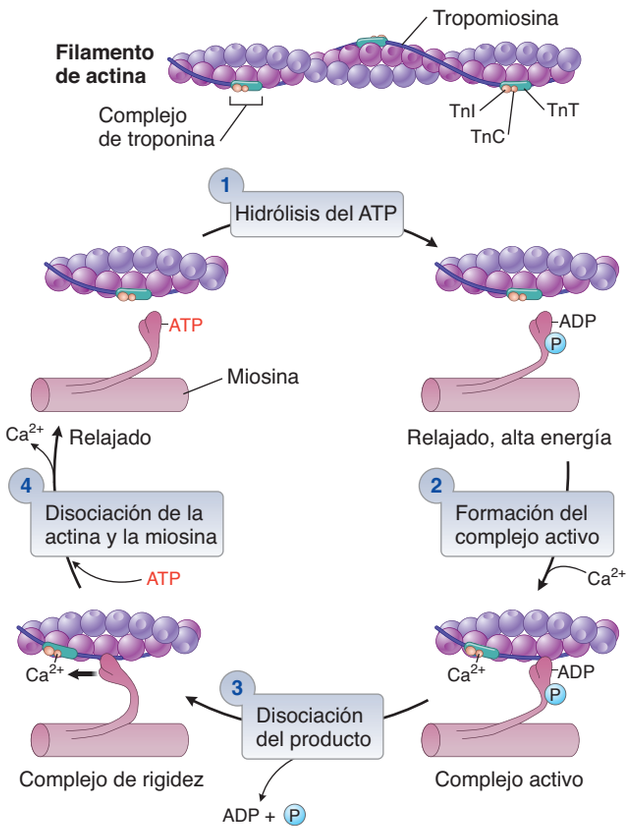


FIGURA 24-2. Proteínas contráctiles cardíacas y ciclo de contracción. Durante la contracción, la miosina avanza a lo largo de los filamentos de actina, produciendo el acortamiento de la sarcómera. Los filamentos de actina *(parte superior)* consisten en dos polímeros de actina entrelazados entre sí, tres proteínas de troponina (TnI, TnC y TnT) y la tropomiosina. En ausencia de Ca^{2+}, la tropomiosina está orientada hacia la actina de tal manera que inhibe la interacción de la actina con la miosina. El ciclo de contracción, que se muestra en la *parte inferior,* se produce en un proceso de cuatro pasos: (1) La contracción de los cardiomiocitos comienza con la hidrólisis del ATP a ADP a través de la miosina; esta reacción proporciona energía a la cabeza de la miosina. (2) El Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplásmico se une a la TnC; esta reacción provoca un cambio conformacional en la tropomiosina, lo que permite que la miosina pueda formar un complejo activo con la actina. (3) La disociación del ADP de la miosina permite que la cabeza de miosina se doble; este doblamiento acerca a las líneas *Z,* y por lo tanto la banda *I* se acorta *(no mostrado).* Este estado de contracción es a menudo denominado *complejo de rigidez* porque el músculo se mantendrá en un estado de contracción a menos que haya suficiente ATP disponible para desplazar las cabezas de miosina de la actina. (4) La unión de una nueva molécula de ATP a la miosina permite la disociación del complejo actina-miosina. El Ca^{2+} también se disocia de la TnC, y el ciclo de contracción se repite.

la bomba de sodio. Una bomba de calcio del sarcolema también ayuda a mantener la homeostasis del calcio por expulsión activa de calcio del citoplasma después de la contracción cardíaca. Una elevada concentración de ATP favorece la retirada del calcio (relajación), tanto directamente a través de la bomba de calcio como indirectamente a través de la bomba de sodio.

Almacenamiento y liberación de calcio

Como se describió anteriormente, la señalización de Ca^{2+} es fundamental tanto para la contracción como para la relajación del músculo cardíaco. Como tal, el cardiomiocito tiene unos sistemas muy bien desarrollados para regular el flujo de Ca^{2+} durante el ciclo cardíaco. El canal de liberación de calcio **(receptor de rianodina)** y la bomba de calcio (la ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico, **SERCA**) del RS son fundamentales para la regulación de la contractilidad (fig. 24-3). Una contracción adecuada requiere tanto que la liberación de Ca^{2+} hacia el citoplasma sea apropiada para estimular la contracción, como que la recaptación de Ca^{2+} en el RS sea suficiente para permitir la relajación y reponer las reservas de calcio. Las concentraciones citoplásmicas de calcio y ATP regulan la actividad tanto del receptor de rianodina como de la SERCA.

Como ya se ha señalado, el calcio desencadenante abre el receptor de rianodina. La concentración de calcio citoplásmico está directamente relacionada con el número de receptores que se abren. También existe un mecanismo de seguridad mediante el cual las concentraciones elevadas de calcio provocan la formación del complejo calcio-calmodulina: este complejo inhibe la liberación de calcio al disminuir el tiempo de apertura del receptor de rianodina. Las elevadas concentraciones de ATP favorecen la conformación abierta de los canales, y de esta forma se facilita la liberación de calcio del RS al citosol.

Además de abrir el receptor de rianodina, el calcio citoplásmico también estimula la SERCA, que bombea el calcio de nuevo hacia el RS. Esta bomba es otro mecanismo de control para evitar un ciclo de retroalimentación positiva que podría agotar el calcio

TABLA 24-1. Anatomía funcional de la contracción de los cardiomiocitos

Sarcolema	
Túbulos T	Invaginaciones del sarcolema, que facilitan el flujo de iones a través de la membrana celular
Canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de tipo L	Median el influjo de iones de Ca^{2+} desencadenante cuando se produce la despolarización del sarcolema
Retículo sarcoplásmico	
Canales de liberación de Ca^{2+}	Estimulados por el Ca^{2+} desencadenante, se produce la liberación de las reservas internas de Ca^{2+}
Bombas de Ca^{2+}-ATPasa	Secuestro de Ca^{2+} intracelular en el RS para finalizar la contracción
Cisternas terminales	Sacos de los extremos del RS que almacenan Ca^{2+}
Miofibrilla	
Sarcómera	Unidad básica de contracción de las miofibrillas
Miosina	Filamento grueso, que hidroliza el ATP para obtener energía
Actina	Filamento delgado, que actúa de molde para la unión de la miosina
Tropomiosina	Espirales alrededor de la actina, que evitan la interacción actina-miosina en reposo
Complejo de troponina: Troponina T Troponina I Troponina C	Complejo de tres proteínas que regulan la interacción actina-miosina: Mantiene la estabilidad del complejo troponina-tropomiosina Inhibe la interacción actina-miosina en reposo Une el Ca^{2+}, desplazando la troponina I del sitio de unión entre actina y miosina

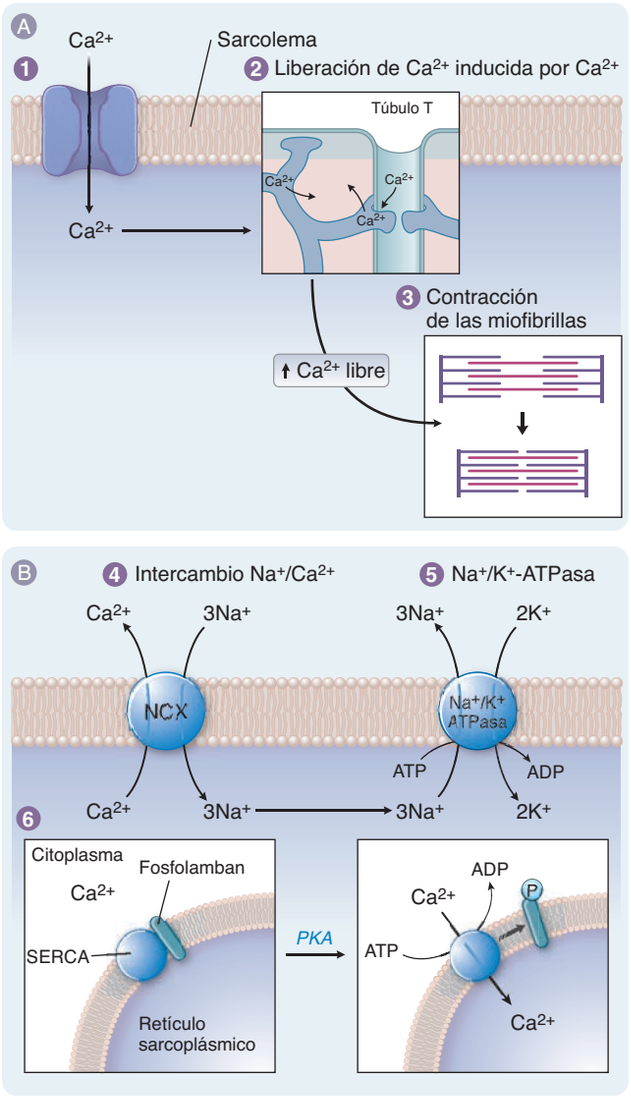


FIGURA 24-3. Regulación del flujo de calcio en los cardiomiocitos. A) Durante la contracción: el Ca^{2+} extracelular entra en el miocito cardíaco a través de los canales de Ca^{2+} del sarcolema (1). Este Ca^{2+} desencadenante induce la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico en el citosol (fenómeno conocido como liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}) (2). El aumento de Ca^{2+} citosólico facilita la contracción de las miofibrillas (3). **B)** Durante la relajación: el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX) expulsa Ca^{2+} desde el citosol, utilizando el gradiente de Na^+ como fuerza impulsora (4). La Na^+/K^+-ATPasa (bomba de sodio) mantiene el gradiente de Na^+, manteniendo así la hiperpolarización del cardiomiocito. La bomba de sodio está tónicamente inhibida por el fosfoleman; la fosforilación del fosfoleman por la proteína cinasa A (PKA) desinhibe la bomba, lo que aumenta la expulsión de sodio e indirectamente mejora el intercambio de Na^+/Ca^{2+} *(no mostrado)* (5). La Ca^{2+}-ATPasa del retículo sarcoendoplásmico (SERCA) en la membrana del retículo sarcoplásmico está tónicamente inhibida por el fosfolamban. La fosforilación del fosfolamban mediante la PKA desinhibe la Ca^{2+}-ATPasa, lo que permite el secuestro de Ca^{2+} citosólico en el retículo sarcoplásmico. Una Ca^{2+}-ATPasa sarcolémica (bomba de calcio) también ayuda a mantener la homeostasis del calcio por expulsión activa de calcio del citoplasma (6) *(no mostrado)*.

del RS de manera irreversible. A medida que las bombas de calcio van rellenando el RS, se lentifica el ritmo de recaptación de Ca^{2+} debido al descenso de la concentración de calcio citoplásmico. El ATP también favorece la actividad de la SERCA; por el contrario, la disminución del ATP dificulta la recaptación de calcio. Este último mecanismo hace que la velocidad y el alcance de la relajación diastólica disminuyan en el miocardio isquémico.

El tercer mediador de la actividad de la SERCA es el **fosfolamban,** una proteína de la membrana del RS que inhibe la SERCA. La elevada concentración de **AMPc** intracelular estimula la **proteína cinasa A** para que fosforile al fosfolamban, que invierte su inhibición de la SERCA (fig. 24-3). El fosfolamban controla, por lo tanto, la velocidad de relajación mediante la regulación de la recaptación de calcio en el RS: el fosfolamban no fosforilado lentifica la relajación, mientras que el fosforilado la acelera.

Señalización de los receptores adrenérgicos y el ciclo del calcio

La estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 mantiene la función cardíaca de varias formas. En primer lugar, los agonistas de los receptores adrenérgicos β incrementan la entrada de Ca^{2+} mediada por estos receptores durante la sístole; esta mayor

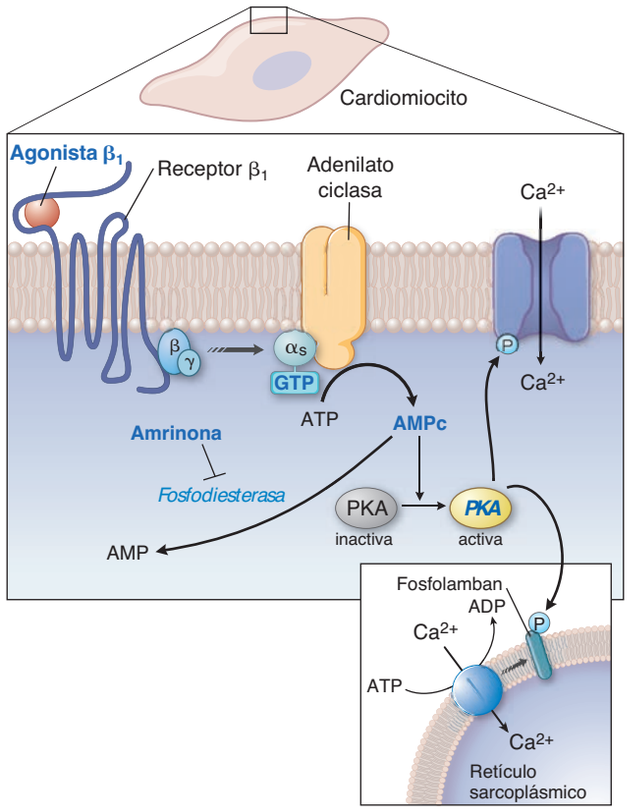


FIGURA 24-4. Regulación de la contractilidad cardíaca mediante receptores adrenérgicos β. Los receptores adrenérgicos β aumentan la contractilidad de los cardiomiocitos, pero además incrementan la relajación. La unión de un agonista endógeno o exógeno con receptores adrenérgicos β_1 en la superficie de los cardiomiocitos hace que las proteínas Gα activen la adenilato ciclasa, que a su vez cataliza la conversión del ATP en AMPc. Éste activa múltiples proteínas cinasas, incluida la proteína cinasa A (PKA). La PKA fosforila y activa los canales sarcolémicos de Ca^{2+} y por lo tanto aumenta la contractilidad de los cardiomiocitos. La PKA también fosforila el fosfolamban. La bomba SERCA se desinhibe y bombea Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico; el aumento del ritmo de secuestro de Ca^{2+} aumenta la relajación de los cardiomiocitos. Finalmente, la PKA fosforila el fosfoleman, desinhibiendo la bomba de sodio del sarcolema y mejorando el intercambio Na^+/Ca^{2+} del sarcolema *(no mostrado)*. El AMPc se convierte en AMP mediante la fosfodiesterasa, lo que se traduce en la finalización de las acciones mediadas por los receptores adrenérgicos β_1. La fosfodiesterasa es inhibida por la amrinona, un fármaco que puede utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

entrada de Ca^{2+} aumenta el acortamiento fraccional del músculo cardíaco durante la contracción. Este **efecto inótropo positivo** tiene como resultado un mayor volumen sistólico, sea cual sea el volumen diastólico final. Los agonistas β también tienen un **efecto cronótropo positivo,** aumentando el ritmo cardíaco de una manera dependiente de la dosis relativamente lineal. El resultado neto de estos efectos inótropos y cronótropos es el aumento del gasto cardíaco:

GC = FC × VS **Ecuación 24-1**

donde *GC* es el gasto cardíaco, *FC* la frecuencia cardíaca, y *VS* el volumen sistólico. El tercer mecanismo, pero menos manifiesto, por el cual los agonistas β mantienen las prestaciones cardíacas es aumentando la rapidez y la magnitud de la relajación diastólica (lo que a veces se denomina **efecto lusítropo positivo**). Se trata de un efecto permisivo crítico de la estimulación de los receptores β_1, porque facilita el mantenimiento de un llenado adecuado del VI (es decir, el mantenimiento del volumen diastólico final del VI), a pesar de la reducción del tiempo de llenado diastólico que ocurre a medida que aumenta la frecuencia cardíaca.

En la circulación periférica, los efectos de la estimulación simpática son más complejos. La activación de los receptores adrenérgicos β_2 periféricos dilata el músculo liso vascular, pero la estimulación de los receptores α_1 lo contrae. Por lo tanto, *la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 generalmente disminuye la resistencia vascular sistémica (RVS) y la poscarga, mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 aumenta la RVS y la poscarga*. Los receptores de la dopamina en la circulación esplácnica y renal también modulan los vasos de resistencia en estos lechos vasculares, como veremos a continuación.

El efecto cardioestimulador del sistema nervioso simpático es mediado por la activación de varios subtipos de receptores adrenérgicos localizados en el corazón y en los vasos periféricos. La estimulación de estos **receptores acoplados a proteínas G** produce cambios conformacionales que activan la **adenilato ciclasa** y eleva así los niveles del AMPc intracelular (fig. 24-4 y tabla 24-2). Al aumentar el AMPc, se activa la proteína cinasa A, que fosforila varias dianas de la célula. Entre estas dianas se encuentran los canales de calcio de tipo L del sarcolema y el fosfolamban en la membrana del RS. Como ya se ha mencionado, la fosforilación del fosfolamban interrumpe su inhibición de la SERCA, permitiendo que el calcio se bombee desde el citosol de nuevo hacia el RS; éste es uno de los mecanismos moleculares que aumenta la relajación diastólica asociada a la estimulación de los receptores β_1.

TABLA 24-2. Efectos del aumento del AMPc intracelular en las células cardíacas

Sarcolema	↑ Fosforilación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje → ↑ contractilidad, frecuencia cardíaca y conducción AV ↑ Fosforilación del fosfoleman → ↑ flujo de salida de Ca^{2+} desde el citoplasma a través del intercambio Na^+/Ca^{2+}
Retículo sarcoplásmico	↑ Fosforilación del fosfolamban → ↑ absorción y liberación de Ca^{2+}
Proteínas contráctiles	↑ Fosforilación de la troponina I → ↓ sensibilidad al Ca^{2+}
Producción de energía	↑ Glucogenólisis → ↑ disponibilidad de ATP

Sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio

Como se mencionó anteriormente, la tensión desarrollada por los cardiomiocitos durante la contracción está directamente relacionada con la longitud de precontracción de las unidades sarcoméricas. El mayor estiramiento de las sarcómeras expone más sitios de unión del calcio en la troponina C, dejando más sitios disponibles para la formación de entrecruzamientos actina-miosina, aumentando así la *sensibilidad* de las proteínas contráctiles al calcio. Otros mecanismos regulan también la sensibilidad de las proteínas contráctiles. La fosforilación de la troponina I por la proteína cinasa A (un proceso que, al igual que la fosforilación del fosfolamban, depende de la cantidad de AMPc) disminuye la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio. La expresión de distintas isoformas de las proteínas contráctiles, en particular de la troponina T, también se ha relacionado con la sensibilidad alterada al calcio. Se están investigando activamente agentes farmacológicos que sensibilizan las proteínas contráctiles al calcio.

FISIOPATOLOGÍA

Muchos procesos patológicos pueden tener como efecto la disfunción o la muerte de los miocitos, provocando el reemplazo del miocardio por tejido fibroso y el deterioro de la contractilidad. La etiología más frecuente de la disfunción contráctil en Estados Unidos es la arteriopatía coronaria causante del infarto de miocardio; otras etiologías también comunes son la hipertensión sistémica y las valvulopatías. En cada una de las enfermedades mencionadas, la disfunción de los cardiomiocitos se produce como consecuencia de un proceso patológico no miocárdico. Una causa menos común de la disfunción ventricular izquierda es la miocardiopatía idiopática, en la que la principal anomalía se produce en los cardiomiocitos.

Independientemente de la etiología subyacente, la disfunción contráctil progresiva del miocardio conduce finalmente al síndrome de la **IC sistólica.** Es importante tener en cuenta, sin embargo, que la IC puede manifestarse en ausencia de disfunción contráctil. Por ejemplo, varias enfermedades cardiovasculares comunes, como la isquemia miocárdica aguda y la miocardiopatía restrictiva, están asociadas a anomalías en la relajación del VI y/o su llenado, lo que lleva a la disminución de la compliancia y al aumento de la presión diastólica del VI. Este aumento anormal de la presión intraventricular puede ocurrir incluso en presencia de una función sistólica normal, dando lugar a un síndrome denominado **IC diastólica** (también conocida como IC con fracción de eyección conservada). La patología a escala orgánica y el tratamiento de la IC se describen con detalle en el capítulo 25. En éste nos centramos en los aspectos celulares y moleculares más destacados de la función contráctil normal y anormal.

La expresión clínica de la insuficiencia cardíaca refleja muchas veces el impacto de los sistemas neurohumorales que se activan con el correspondiente gasto cardíaco inadecuado. En las etapas avanzadas de la enfermedad, puede que sea difícil determinar si las anomalías celulares observadas en los cardiomiocitos disfuncionales reflejan defectos celulares primarios o son respuestas secundarias a estímulos extracardíacos (como las citocinas circulantes y los péptidos neuroendocrinos). Sin embargo, las alteraciones celulares y moleculares en el miocardio insuficiente pueden ser contrastadas con los procesos responsables de la contracción normal en un esfuerzo para obtener una visión mecanicista, y muchos de estos cambios son objeto de

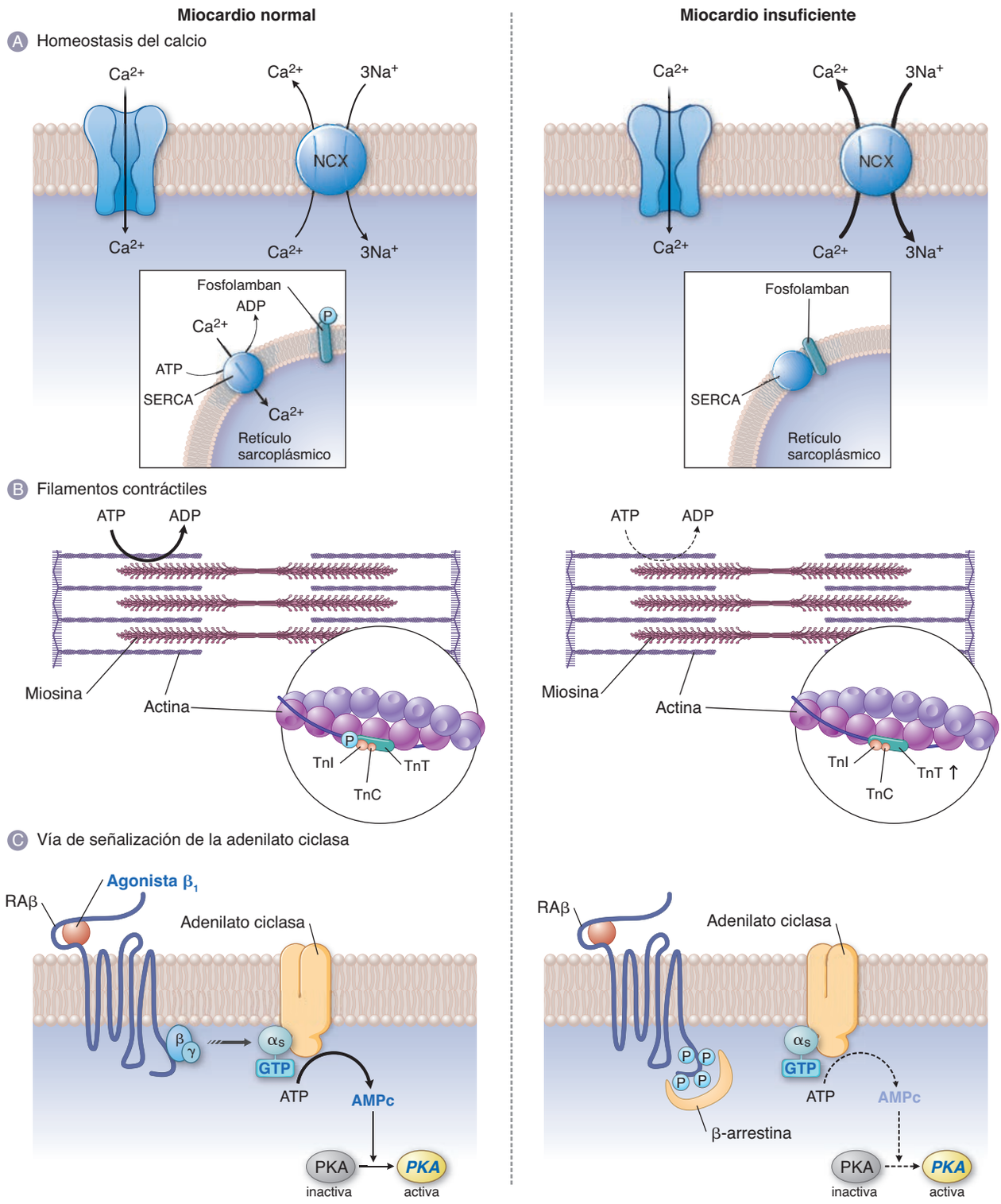


FIGURA 24-5. Mecanismos celulares de la fisiopatología de la contractilidad. En el miocardio insuficiente hay alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+}, los elementos contráctiles y la vía de señalización de la adenilato ciclasa. En cada panel (A, B y C), el miocardio normal se muestra a la *izquierda* y el miocardio insuficiente a la *derecha.* **A)** En el miocardio normal, la homeostasis del Ca^{2+} está estrechamente controlada por los canales de calcio, incluidos el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX) y la Ca^{2+}-ATPasa (SERCA). El funcionamiento de estas vías permite al miocardio relajarse durante la diástole. En el miocardio insuficiente, el Ca^{2+} diastólico se mantiene elevado porque el fosfolamban no es fosforilado y por lo tanto inhibe tónicamente la SERCA. Además, aumenta la expresión del NCX *(flechas gruesas),* de tal modo que el Ca^{2+}citosólico es expulsado de los cardiomiocitos en lugar de almacenarse en el retículo sarcoplásmico. **B)** En el miocardio normal, la fosforilación de la troponina I (TnI) descubre el sitio de interacción entre actina y miosina, y la miosina hidroliza eficazmente el ATP durante cada ciclo de contracción. En el miocardio insuficiente, hay una disminución de la fosforilación de la TnI, cuyo resultado es un entrecruzamiento menos eficiente entre actina y miosina. La miosina no hidroliza el ATP de manera tan eficaz *(flecha discontinua),* reduciendo aún más la eficacia de cada ciclo de contracción. También hay una mayor expresión de la isoforma fetal de la TnT en el miocardio insuficiente; la importancia de esta alteración es dudosa. **C)** En el miocardio normal, los agonistas β estimulan la formación de AMPc y la posterior activación de la proteína cinasa A (PKA). En el miocardio insuficiente, la arrestina β se une a los receptores adrenérgicos β (RAβ) inhibiendo su actividad y causando una disminución en la estimulación de la adenilato ciclasa *(flechas discontinuas).* La expresión de $G\alpha_i$, la isoforma inhibidora de Gα, también es inducida en el miocardio insuficiente *(no mostrada).*

Golan3e_CH24_cast.indd 427 18/03/12 20:02

estudio en la actualidad. El estudio de estas alteraciones seguramente permitirá también identificar posibles nuevas dianas moleculares para una intervención farmacológica.

Fisiopatología celular de la disfunción contráctil

Entre los mecanismos fisiopatológicos celulares asociados con la disminución de la contractilidad cardíaca se encuentran la desregulación de la homeostasis del calcio, los cambios en la regulación y el patrón de expresión de las proteínas contráctiles, y alteraciones en las vías de transducción de señales de los receptores adrenérgicos β (fig. 24-5). Como ya se ha mencionado, algunas de estas alteraciones pueden ser consecuencia de la patología local del miocardio, mientras que otras probablemente son respuestas a señales circulantes hormonales e inflamatorias.

Las alteraciones en la homeostasis del calcio tienen como consecuencia la prolongación del potencial de acción y del Ca^{2+} transitorio asociado con cada contracción en los cardiomiocitos insuficientes. Los mecanismos que aumentan la concentración citosólica de Ca^{2+} y que agotan las reservas de Ca^{2+} del RS incluyen una recaptación reducida de Ca^{2+} en el RS y un número elevado de intercambiadores de sodio y calcio en el sarcolema. Como ya se ha descrito, el secuestro eficiente del calcio por el RS es fundamental para la finalización de la contracción. Por lo tanto, la incapacidad de los miocitos para regular el calcio intracelular afecta tanto a la contracción sistólica como a la relajación diastólica.

Las proteínas contráctiles disfuncionales se producen por cambios en la transcripción de varios genes en los cardiomiocitos insuficientes. Los datos disponibles sugieren que los miocitos entran en una fase de crecimiento inadaptada, retrocediendo hacia la producción de isoformas fetales de algunas proteínas. Por ejemplo, los miocitos insuficientes aumentan la expresión de la isoforma fetal de la troponina T, que es potencialmente una proteína contráctil más eficiente. Otras alteraciones de las proteínas contráctiles identificadas en la IC incluyen una reducción en la fosforilación de la troponina I y una disminución de la hidrólisis de ATP por la miosina; cada uno de estos cambios tiene como consecuencia una ralentización del ciclo de entrecruzamientos. Además, la activación de la colagenasa y de metaloproteinasas de la matriz puede destruir el entramado del estroma, que mantiene la integridad estructural y funcional del miocardio.

La desensibilización de la vía de señalización receptores adrenérgicos β-proteína G-adenilato ciclasa es la tercera anomalía detectada en los cardiomiocitos de pacientes con IC sistólica. Los miocitos insuficientes regulan a la baja la cantidad de receptores adrenérgicos β expresados en la superficie celular, posiblemente como una respuesta adaptativa a la presencia de una mayor estimulación neurohormonal. La estimulación simpática de los receptores existentes produce un aumento del AMPc menor del que tendría lugar en presencia de un número normal de receptores. La reducción de la señalización adrenérgica β también puede reflejar el aumento de expresión, tanto de la **cinasa del receptor adrenérgico β** (que fosforila y por consiguiente inhibe los receptores β) como de la **proteína G inhibidora** ($G\alpha_i$). Otro factor que contribuye a la reducción de la señalización adrenérgica β puede ser la **sintasa inducible del óxido nítrico** (**iNOS,** *inducible nitric oxide synthase*), cuya expresión aumenta en la IC. La disminución de la respuesta de los miocitos insuficientes a la estimulación adrenérgica provoca la reducción de la fosforilación del fosfolamban, lo que dificulta la capacidad de captación de Ca^{2+} en el RS. La disminución de los niveles de AMPc también tiene como efecto una reducción de la capacidad de producir y utilizar ATP. La regulación deficiente del calcio, junto con la disminución de la cantidad de AMPc, atenúa muchas de las etapas de contracción y relajación de los cardiomiocitos.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Las funciones principales del calcio intracelular y del AMPc en la contracción de los cardiomiocitos proporciona la base para la clasificación de los agentes inotrópicos. Los **glucósidos cardíacos** aumentan la concentración de Ca^{2+} intracelular mediante la inhibición de la Na^+/K^+-ATPasa (bomba de sodio) del sarcolema, mientras que los **agonistas β** y los **inhibidores de la fosfodiesterasa** aumentan la concentración intracelular de AMPc. También se abordan brevemente los **fármacos sensibilizadores al calcio,** un tipo de fármacos que en la actualidad es objeto de estudio.

Glucósidos cardíacos

Entre los glucósidos cardíacos se incluyen los derivados de la digital, la **digoxina** y la **digitoxina,** y otros que no derivan de la misma, como la **ouabaína.** Los glucósidos se caracterizan por poseer una estructura química común que contiene un núcleo esteroideo, un anillo de lactona insaturado y uno o más residuos de azúcares. Esta estructura básica común es la responsable del mecanismo común de acción de estos fármacos. En la práctica clínica, la digoxina es, al mismo tiempo, el glucósido cardíaco que se emplea con mayor frecuencia y el agente inotrópico más utilizado.

Digoxina

La **digoxina** es un inhibidor selectivo de la bomba de sodio de la membrana plasmática (fig. 24-6). Los cardiomiocitos que están expuestos a la digoxina expulsan menos sodio, lo que da lugar a un aumento de la concentración intracelular de sodio. A su vez, este aumento altera el equilibrio del intercambiador de sodio y calcio: la salida de calcio disminuye porque el gradiente de entrada de sodio se reduce, mientras que la entrada de calcio aumenta porque el gradiente de salida de sodio se incrementa. El resultado final es un aumento en la concentración intracelular de calcio. Como respuesta a este aumento, el RS de la célula tratada con digoxina secuestra más calcio. Cuando esta célula se despolariza como respuesta a un potencial de acción, hay más Ca^{2+} disponible para unirse a la troponina C y facilita el desarrollo de la tensión durante la contracción.

Además de sus efectos en la contractilidad del miocardio, la digoxina ejerce efectos vegetativos mediante su unión con las bombas de sodio de las membranas plasmáticas de las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico. Estos efectos incluyen la inhibición del tono nervioso simpático, la sensibilización de los barorreceptores y el aumento del tono parasimpático (vagal). La digoxina también altera las propiedades electrofisiológicas del corazón mediante una acción directa sobre el sistema de conducción cardíaco. En dosis terapéuticas, la digoxina disminuye la automaticidad en el nódulo auriculoventricular (AV), prolongando el período refractario efectivo del tejido nodal AV y reduciendo la velocidad de conducción a través del nódulo. Esta combinación de propiedades vagotónicas y electrofisiológicas apoyan el uso de la digoxina en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular y velocidad de respuesta ventricular rápida; tanto la disminución de la automaticidad del tejido nodal AV como la disminución de la velocidad de conducción a través del nódulo provocan un aumento del grado de bloqueo AV y, por lo tanto, la disminución de la velocidad de respuesta ventricular.

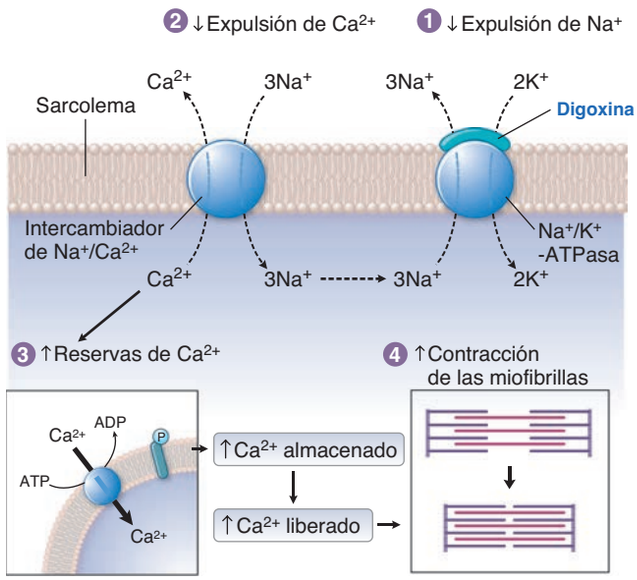


FIGURA 24-6. Mecanismo inótropo positivo de la digoxina. (1) La digoxina se une de forma selectiva a la Na^+/K^+-ATPasa inhibiéndola. La disminución de la expulsión de Na^+ *(flechas discontinuas)* da lugar a un aumento en la concentración de Na^+ citosólico. (2) La mayor concentración de Na^+ hace que disminuya la fuerza impulsora para el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} *(flechas discontinuas)*, lo que se traduce en una disminución de la expulsión de Ca^{2+} del cardiomiocito al espacio extracelular y un aumento del Ca^{2+} citosólico. (3) Una mayor cantidad de Ca^{2+} es bombeada por la Ca^{2+}-ATPasa SERCA *(flecha gruesa)* en el retículo sarcoplásmico, creando un aumento neto del Ca^{2+} total disponible para liberarse en las posteriores contracciones. (4) En cada contracción, la mayor liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico da lugar a una mayor contracción miofibrilar y, por lo tanto, a una mayor inotropia cardíaca.

A diferencia de los efectos en el nódulo AV, la digoxina aumenta el automatismo del sistema de conducción infranodal (His-Purkinje). Estos efectos divergentes en el nódulo AV y en el sistema His-Purkinje explican la característica alteración electrofisiológica del bloqueo cardíaco completo con ritmos de escape idioventricular o de la unión acelerados (que se conoce también como fibrilación auricular «organizada») en pacientes con fibrilación auricular y toxicidad por digoxina.

La digoxina tiene un *margen terapéutico estrecho* y la prevención de la toxicidad por digoxina depende de un conocimiento completo de la farmacocinética de esta sustancia (tabla 24-3). La digoxina que se administra por vía oral muestra una biodisponibilidad de aproximadamente el 75 %. Una minoría de pacientes alberga flora intestinal que transforma la digoxina en el metabolito inactivo dihidrodigoxina. Para estos pacientes, a veces es necesaria la administración conjunta de antibióticos a fin de descontaminar el intestino y, de esta forma, facilitar la absorción oral de la digoxina. La digoxina tiene un gran volumen de distribución y se fija principalmente en las moléculas de Na^+/K^+-ATPasa en el músculo esquelético. Un 70 % del fármaco es excretado sin ningún cambio por el riñón; el resto es excretado en el intestino o a través del metabolismo hepático.

Hay distintos aspectos específicos de la farmacocinética de la digoxina que merecen una mención especial. La *enfermedad renal crónica* reduce tanto el volumen de distribución como el aclaramiento de la digoxina, lo que obliga a una reducción tanto de la dosis de carga como de la dosis de mantenimiento del fármaco (v. cap. 3). (La reducción del volumen de distribución parece estar relacionada con la menor unión del fármaco a los tejidos.) La *hipopotasemia* aumenta la localización miocárdica de la digoxina. La reducción del K^+ extracelular parece tener como consecuencia una mayor fosforilación de la bomba de sodio o, de manera potencial, de su fosfoleman regulador, y la digoxina puede tener una mayor afinidad de unión con la forma fosforilada de estas proteínas que con las formas no fosforiladas. (Por el contrario, el aumento del K^+ plasmático puede contribuir a aliviar los síntomas de la toxicidad por digoxina al promover la desfosforilación de estas proteínas.)

La digoxina también *interacciona* con muchos fármacos. Estas interacciones pueden dividirse en farmacodinámicas y farmacocinéticas. Entre las farmacodinámicas se encuentran aquellas con antagonistas adrenérgicos β, inhibidores de los canales de calcio y diuréticos que producen pérdida de K^+. Los antagonistas adrenérgicos β disminuyen la conducción nodal AV, y la administración conjunta de antagonistas β y digoxina puede tener como consecuencia una mayor probabilidad de desarrollar un bloqueo AV de alto grado. Tanto los antagonistas β como los inhibidores de los canales de calcio pueden disminuir la contractilidad cardíaca y, potencialmente, atenuar los efectos inótropos de la digoxina. Los diuréticos que producen pérdida de K^+ (p. ej., la furosemida) pueden disminuir la concentración de potasio plasmático, que puede provocar un aumento de la afinidad de la digoxina hacia la Na^+/K^+-ATPasa y, así, predisponer a la toxicidad por digoxina (v. antes).

Las interacciones farmacocinéticas pueden deberse a cambios en la absorción, el volumen de distribución o el aclaramiento renal de la digoxina (tabla 24-3). Muchos antibióticos, como la eritromicina, pueden producir un aumento de la absorción de digoxina al eliminar las bacterias entéricas que normalmente metabolizarían una fracción de la digoxina administrada por vía oral antes de su absorción. La administración conjunta de digoxina y verapamilo (un inhibidor de los canales de calcio), quinidina (un antiarrítmico de clase I-A) o amiodarona (un antiarrítmico de clase III) puede traducirse en un aumento de la concentración de digoxina debido al impacto de estos fármacos sobre el volumen de distribución y/o en el aclaramiento renal de la digoxina.

En el caso introductorio, probablemente múltiples factores contribuyeron al notable aumento de la concentración sérica de digoxina en el paciente. El índice de filtrado glomerular (IFG) se redujo (tal como indica el aumento de creatinina), dando lugar a una disminución del aclaramiento de la digoxina. Es probable que la administración de un diurético de asa haya contribuido a la reducción del IFG. Esta reducción podría haberse visto agravada por la administración conjunta de un inhibidor

TABLA 24-3. Farmacocinética de la digoxina

Biodisponibilidad oral	~75 %
Inicio de acción (por vía intravenosa)	~30 min
Efecto máximo (por vía intravenosa)	1-5 h
Semivida	36 h
Eliminación	~70 % por excreción renal, proporcional al índice de filtrado glomerular
Volumen de distribución	Alto (~640 l/70 kg): se une al músculo esquelético

de la enzima de conversión de la angiotensina por interferencia con la autorregulación de la presión hidrostática glomerular mediada por la angiotensina II. En conjunto, es probable que estos factores hayan contribuido a la elevada concentración de digoxina sérica (3,2 ng/ml). Como referencia, recordemos que los efectos tóxicos, como la ectopia ventricular, empiezan a aparecer a concentraciones de digoxina de 2-3 ng/ml.

El tratamiento de la toxicidad por digoxina se basa en normalizar las concentraciones de K^+ plasmático y minimizar las posibilidades de sufrir arritmias ventriculares. Además, la toxicidad por digoxina potencialmente letal puede tratarse con **anticuerpos antidigoxina.** Estos anticuerpos policlonales forman complejos 1:1 con la digoxina que se eliminan del cuerpo con rapidez. Los fragmentos (Fab) de estos anticuerpos (es decir, la parte del anticuerpo que interactúa con el antígeno) han demostrado ser menos inmunógenos que la IgG antidigoxina y tener un mayor volumen de distribución, un inicio de acción más rápido, y un mayor aclaramiento que la IgG intacta.

La administración simultánea de digoxina (un inotrópico positivo) y el antagonista β carvedilol (un inotrópico negativo) puede parecer un contrasentido. Sin embargo, ambos fármacos han demostrado producir efectos benéficos en pacientes con IC. Los antagonistas β son conocidos por reducir la mortalidad en al menos un 30 % de los pacientes que padecen IC. (Se postula que estos antagonistas contrarrestan los efectos cardiotóxicos de la estimulación simpática crónica que pueden manifestarse en pacientes con disfunción contráctil. Los antagonistas β han demostrado producir cambios en la morfología celular y en la remodelación de la cavidad.) El mecanismo que subyace a los beneficios de la digoxina en el IC no se entiende en su totalidad; se cree que está relacionado tanto con el efecto positivo de la digoxina sobre la función contráctil como en sus efectos neurohumorales. Esta cuestión se aborda con más detalle en el capítulo 25.

A partir de amplios ensayos clínicos aleatorizados se ha conseguido una sólida comprensión de la eficacia clínica y de las limitaciones de la digoxina. Estos ensayos indican que la supresión de la digoxina en pacientes con IC conduce a un deterioro del estado clínico en comparación con los pacientes que siguen con el tratamiento de digoxina. Por ejemplo, la supresión de la digoxina se asocia con un deterioro de la capacidad de ejercicio y un aumento de la frecuencia de hospitalización por empeoramiento de la IC. Sin embargo, el uso de la digoxina en pacientes con IC no presenta un impacto significativo en su supervivencia. En resumen, aunque la digoxina no ha demostrado mejorar la supervivencia, sí sirve para paliar los síntomas, mejora el estado funcional y reduce los índices de hospitalización. Estos beneficios clínicos pueden proporcionar una importante mejora de la calidad de vida de los pacientes con IC.

La digoxina también se usa con frecuencia para controlar el ritmo ventricular en pacientes con fibrilación auricular de larga duración. Los efectos bradicárdicos e inótropos combinados de la digoxina la convierten en un fármaco especialmente útil para los pacientes con IC y fibrilación auricular.

Digitoxina

La **digitoxina** es un producto de la digital que se utiliza con menos frecuencia y que puede ser preferible a la digoxina en determinadas circunstancias clínicas. Desde el punto de vista estructural, la digitoxina es idéntica a la digoxina excepto por la presencia (digoxina) o ausencia (digitoxina) de un grupo hidroxilo en la posición 12 del núcleo esteroideo. Esta modificación estructural hace a la digitoxina menos hidrófila que la digoxina y altera de forma significativa la farmacocinética del fármaco.

En concreto, la digitoxina es metabolizada y excretada principalmente por el hígado; el hecho de que su aclaramiento no dependa de la excreción renal convierte a la digitoxina en una alternativa adecuada frente a la digoxina para el tratamiento de pacientes con IC y enfermedad renal crónica. Sin embargo, la digitoxina tiene una semivida muy larga (de unos 7 días) comparada con la digoxina (de unas 36 h).

Agonistas de los receptores adrenérgicos β

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β son un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes especificidades para los subtipos adrenérgicos. Las formulaciones inhalatorias de estos fármacos también se utilizan con frecuencia para tratar el asma, tal como se expone en el capítulo 47. Para todos estos fármacos, es conveniente hacer hincapié en el hecho de que *la activación diferencial de los subtipos de receptores se ve influida tanto por el agente seleccionado como por la dosis a la cual se administra.* Por ejemplo, la dopamina administrada a una velocidad de infusión baja (2-5 [μg/kg]/min) tiene un efecto cardioestimulador general (causado por un aumento de la contractilidad y una disminución de la RVS), mientras que el mismo fármaco inyectado a velocidades superiores (> 10 [μg/kg]/min) tiene un impacto general que se relaciona en gran medida con la activación de receptores α_1. Así, los efectos farmacodinámicos del fármaco (tabla 24-4) deben considerarse en el contexto del perfil hemo-

TABLA 24-4. Selectividad de receptores simpaticomiméticos

	TIPO DE RECEPTOR				
	α_1	α_2	β_1	β_2	D1
FÁRMACO	PRODUCE VASOCONSTRICCIÓN DE LOS VASOS PERIFÉRICOS	INHIBICIÓN PRESINÁPTICA EN LA SINAPSIS NORADRENÉRGICA	AUMENTA LA FRECUENCIA CARDÍACA, LA CONTRACTILIDAD, LA RELAJACIÓN DIASTÓLICA	VASODILATA LOS VASOS PERIFÉRICOS	EN DOSIS BAJAS DILATA LOS VASOS RENALES
Dopamina	+		+ +	+	+ +
Dobutamina	+/–		+ +	+	
Epinefrina	+ +	+ +	+ +	+ +	
Norepinefrina	+ +	+ +	+ +		

dinámico general del paciente; esto suele requerir la colocación de catéteres de control hemodinámico para cuantificar las presiones intracardíacas de llenado, la resistencia vascular sistémica y el gasto cardíaco. Ésta es la razón por la cual, en el caso introductorio, los médicos colocaron al señor G. W. un catéter en la arteria pulmonar antes de comenzar la infusión de dobutamina.

El uso clínico de los simpaticomiméticos inotrópicos suele reservarse para paliar la insuficiencia circulatoria a corto plazo. Esto es atribuible al perfil de efectos adversos de estos agentes y a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. En general, los simpaticomiméticos que estimulan los receptores adrenérgicos β miocárdicos comparten el perfil de efectos adversos: taquicardia, arritmia y aumento del consumo miocárdico de oxígeno. Estos agentes también inducen tolerancia mediante la rápida regulación por disminución de los receptores adrenérgicos en la superficie de las células de los órganos afectados. Además, las aminas simpaticomiméticas tienen una biodisponibilidad oral baja y suelen administrarse mediante infusión intravenosa continua.

Dopamina

La **dopamina (DA)** es una amina simpaticomimética endógena que actúa como neurotransmisor; también es un precursor biosinténtico de la noradrenalina y la adrenalina (v. cap. 10). En dosis bajas, la dopamina tiene un efecto vasodilatador del sistema periférico al estimular los receptores dopaminérgicos D1 en los lechos vasculares renales y mesentéricos. Esta dilatación vascular regional reduce la impedancia de la eyección del VI (poscarga). En dosis medias, la DA provoca vasodilatación mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2; a estas dosis, la DA también activa los receptores β_1, aumentando así la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Con dosis más altas, la activación de los receptores α_1 predomina en el sistema periférico, teniendo como efecto la vasoconstricción generalizada y un aumento de la poscarga.

La dopamina debe administrarse por vía intravenosa en condiciones estrechamente controladas. Es metabolizada con rapidez por la monoaminooxidasa (MAO) y la dopamina β-hidroxilasa en metabolitos inactivos que se excretan en el riñón. En pacientes tratados simultáneamente con dopamina e inhibidores de la MAO el metabolismo de la dopamina está disminuido; en estos pacientes, la dopamina puede producir importantes taquicardias, arritmias y aumento del consumo miocárdico de oxígeno.

A pesar de su compleja farmacología, la dopamina se usa ampliamente en pacientes con sepsis y anafilaxia, síndromes en los que la vasodilatación periférica contribuye en gran medida a la insuficiencia circulatoria. A dosis bajas y medias, la dopamina se utiliza de manera ocasional en pacientes con shock cardiógeno o IC. Sin embargo, su uso en la insuficiencia circulatoria cardiógena se ha sustituido en gran medida por agentes alternativos (como la dobutamina y los inhibidores de la fosfodiesterasa) que tienen un efecto vasodilatador más predecible en el sistema periférico y/o es menos probable que causen taquicardia y arritmia ventricular.

Dobutamina

La **dobutamina** es una amina simpaticomimética sintética que se desarrolló en un intento por optimizar los beneficios hemodinámicos generales de la activación de los receptores adrenérgicos β en pacientes con insuficiencia circulatoria cardiógena aguda. En conjunto, la dobutamina se aproxima al perfil hemodinámico deseable de un agonista β_1 «puro». Sin embargo, este perfil *no* es el resultado de una activación selectiva de los receptores β_1, sino que deriva del hecho de que la formulación clínicamente disponible es una mezcla racémica de enantiómeros que tiene diferentes efectos en los subtipos de receptores adrenérgicos. Ambos enantiómeros (+) y (–) estimulan los receptores β_1 y, en menor medida, los receptores β_2, pero el enantiómero (+) actúa como un antagonista α_1, mientras que el enantiómero (–) es un agonista α_1. Debido a que la formulación clínica incluye ambos enantiómeros, las respuestas hemodinámicas opuestas producidas por éstos en el receptor α_1 se antagonizan efectivamente entre ellas. El efecto global predominante es el de un agonista en los receptores β_1 cardíacos, con una modesta vasodilatación periférica debida a la acción agonista en los receptores β_2 periféricos.

La dobutamina se administra mediante infusión intravenosa continua y la dosis se ajusta para conseguir el efecto clínico deseado. La catecol-O-metiltransferasa metaboliza rápidamente la dobutamina, de forma que la semivida circulante es de sólo unos 2,5 min. Al igual que todas las aminas simpaticomiméticas con efectos agonistas β, la dobutamina tiene el potencial de inducir arritmias cardíacas. En la práctica clínica, las taquicardias supraventriculares y las arritmias ventriculares de alto grado ocurren con menos frecuencia con la dobutamina que con la dopamina. Debido a este abanico de efectos clínicos, la dobutamina se ha convertido en el inotrópico simpaticomimético de elección para los pacientes con insuficiencia circulatoria cardiógena aguda.

Epinefrina

La adrenalina es el agonista adrenérgico no selectivo liberado de forma endógena por las glándulas suprarrenales para mantener la circulación. La forma farmacéutica recibe el nombre de **epinefrina** (DCI). La administración de epinefrina (Epi) estimula los receptores adrenérgicos β_1, β_2, α_1 y α_2; el efecto neto depende de la dosis. En todas las dosis, la epinefrina es un potente agonista β_1 con efectos inótropos, cronótropos y lusítropos positivos. En dosis bajas, la epinefrina estimula principalmente los receptores β_2 periféricos, causando vasodilatación. En dosis más altas de epinefrina, sin embargo, la estimulación de los receptores α_1 produce vasoconstricción y un aumento de la poscarga. Estos efectos determinan que la epinefrina a dosis altas sea un fármaco poco adecuado para pacientes con IC.

Igual que sucede con otros agonistas adrenérgicos, la epinefrina se administra principalmente por vía intravenosa, aunque también puede administrarse inhalada (para el tratamiento del asma) o por vía subcutánea (para el tratamiento de la anafilaxia). La epinefrina se metaboliza con gran rapidez en metabolitos que son excretados por el riñón. En dosis altas, la epinefrina puede producir taquicardia y arritmias ventriculares potencialmente letales.

La aplicación clínica principal de la Epi es su uso en las maniobras de reanimación tras una parada cardíaca, una situación en la que la rápida restitución de la función circulatoria espontánea es el objetivo inmediato del tratamiento.

En esta situación clínica, los potentes efectos inótropos y cronótropos de la Epi minimizan las preocupaciones motivadas por sus efectos adversos vasomotores periféricos. Las indicaciones no cardiovasculares de la Epi incluyen el alivio del broncoespasmo (mediante relajación bronquial a través de receptores β_2), la potenciación del efecto de los anestésicos locales (mediante la vasoconstricción mediada por receptores α_1 locales) y el tratamiento de las reacciones por hipersensibilidad alérgica.

Norepinefrina

La noradrenalina es el neurotransmisor endógeno liberado en los terminales nerviosos simpáticos. La **norepinefrina** (DCI) es el nombre que recibe la forma farmacéutica. La norepinefrina (NE) es un potente agonista de los receptores β_1 y, por lo tanto, ayuda

tanto a la función cardíaca sistólica como a la diastólica. La NE también es un potente agonista de los receptores α_1 en los vasos periféricos y, de esta forma, aumenta la resistencia vascular sistémica. Durante el ejercicio, la liberación de noradrenalina provoca el aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad, mejora la relajación diastólica y, mediante su vasoconstricción a través del efecto agonista α_1, ayuda a la redistribución del gasto cardíaco fuera de los lechos vasculares no críticos.

La NE intravenosa es metabolizada rápidamente por el hígado en metabolitos inactivos. A dosis terapéuticas, la NE puede precipitar taquicardias, arritmias y un aumento del consumo miocárdico de oxígeno. Cuando se administra a pacientes con disfunción contráctil, la NE tiende a causar taquicardias que implican tanto al nódulo sinoauricular como a los focos ectópicos auriculares y ventriculares. Además, la vasoconstricción periférica inducida por la NE aumenta la poscarga y, de esta forma, limita el beneficio inótropo de este fármaco. El aumento de la poscarga es más frecuente en los pacientes que ya han iniciado respuestas vasoconstrictoras compensatorias (a través del sistema simpático suprarrenal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona). Sin embargo, la NE se emplea con frecuencia para el tratamiento de soporte hemodinámico urgente en pacientes con shock distributivo (p. ej., sepsis bacteriana por gramnegativos) en ausencia de una enfermedad cardíaca subyacente.

Isoprenalina

La **isoprenalina** es un agonista adrenérgico β sintético con selectividad relativa para receptores β_1. Entre los efectos hemodinámicos de la isoprenalina predomina una importante respuesta cronótropa. Los efectos β_2 de la isoprenalina pueden producir vasodilatación periférica e hipotensión. La isoprenalina no debería administrarse a pacientes con arteriopatía coronaria activa, ya que puede empeorar la isquemia. La isoprenalina no se emplea con frecuencia, pero puede indicarse en los pacientes con bradicardia resistente que no responden a la atropina. También puede administrarse en el tratamiento de sobredosis con antagonistas β.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Al igual que los agonistas de receptores adrenérgicos β, los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) aumentan la contractilidad cardíaca al elevar las concentraciones de AMPc intracelular (v. fig. 24-4). Puesto que la PDE es la enzima que hidroliza el AMPc, los inhibidores de la PDE aumentan el AMPc intracelular y elevan de forma indirecta la concentración de calcio intracelular. Existen múltiples isoformas de la PDE, cada una de ellas ligada a una vía específica de transducción de señales. Los inhibidores de la PDE no específicos, como la **teofilina,** han sido objeto de estudio desde la década de 1960. La teofilina se utilizaba al principio para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva (v. cap. 47), pero más tarde se observó que presentaba posibles beneficios inótropos.

Aunque el músculo cardíaco expresa múltiples isoenzimas de la PDE, la inhibición selectiva de la PDE3 ha demostrado tener efectos cardiovasculares beneficiosos. Los inhibidores de la PDE3 relativamente selectivos, **amrinona** y **milrinona,** aumentan la contractilidad y mejoran la rapidez y la magnitud de la relajación diastólica. Los inhibidores de la PDE3 también tienen efectos vasoactivos importantes en la circulación periférica. Estas acciones periféricas tienen lugar a través de efectos mediados por el AMPc en la gestión del calcio intracelular del músculo liso vascular y se traducen en una disminución del tono arterial y venoso. En la circulación arterial sistémica, la vasodilatación conduce a una disminución de la resistencia vascular sistémica (disminución de la poscarga); en la circulación venosa sistémica, un aumento de la capacitancia venosa se traduce en una disminución del retorno venoso al corazón (disminución de la precarga). La combinación de inotropia positiva y dilatación arterial y venosa mixta ha dado lugar a que los inhibidores de la PDE se denominen «inodilatadores».

Igual que los agonistas β, los inhibidores de la PDE han demostrado tener utilidad clínica en los tratamientos de soporte a corto plazo de la insuficiencia circulatoria grave. La amrinona no tiene una aplicación demasiado amplia debido a que un 10% de los pacientes presenta trombocitopenia clínicamente significativa como efecto adverso. Se han desarrollado formulaciones orales de los inhibidores de la PDE3. Desafortunadamente, el uso a largo plazo de estos agentes se ha limitado debido a los datos que demuestran un aumento de la mortalidad.

Agentes sensibilizadores al calcio

Los fármacos sensibilizadores al calcio, como el **levosimendán,** son un nuevo tipo de inotrópicos positivos que están siendo sometidos a investigación por su posible uso terapéutico. Los sensibilizadores al calcio, que tienen las mismas acciones «inodilatadoras» que los inhibidores de la PDE, aumentan la contractilidad del miocardio al mejorar la sensibilidad de la troponina C al calcio. Este efecto potenciador aumenta el alcance de las interacciones actina-miosina a cualquier concentración de calcio intracelular, sin que tenga lugar un aumento sustancial del consumo miocárdico de oxígeno. En la circulación periférica, el levosimendán activa los canales de potasio sensibles a ATP, que da lugar a la vasodilatación periférica. Los datos preliminares de las pruebas clínicas sugieren que el levosimendán mejora la hemodinámica cardíaca en la IC sistólica aguda y que puede reducir la mortalidad a corto plazo. El levosimendán está disponible en algunos países europeos, pero actualmente su uso no está autorizado en Estados Unidos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El conocimiento de las bases celulares y moleculares de la contracción del miocardio ha promovido distintas estrategias farmacológicas, diseñadas para aumentar la contractilidad del miocardio en pacientes con IC causada por una disfunción sistólica ventricular izquierda. Al inhibir la bomba de sodio, la *digoxina* aumenta las concentraciones de calcio intracelular y, de este modo, aumenta la fuerza contráctil. Esta sustancia es el único agente inotrópico oral con un amplio uso clínico en la actualidad. Aunque la digoxina no tiene un impacto demostrable sobre la mortalidad de los pacientes con IC, contribuye a aliviar los síntomas y mejora la capacidad funcional. La digoxina también disminuye la conducción nodal AV, un efecto que es útil en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular e índices de respuesta ventricular rápidos. Los *agonistas de receptores adrenérgicos β* –incluidos las aminas endógenas *dopamina, norepinefrina y epinefrina* y los agentes sintéticos *dobutamina* e *isoprenalina*– actúan por aumento del AMPc intracelular mediado por la proteína G para mejorar la contractilidad del miocardio y la relajación diastólica. El último efecto permite al VI llevar a cabo el llenado de forma adecuada durante la diástole, a pesar del aumento de la frecuencia cardíaca estimulado por estos agentes.

Los agonistas β se administran por vía intravenosa y mejoran la hemodinámica a corto plazo en pacientes con insuficiencia circulatoria cardiógena. La utilidad a largo plazo de estos agentes

se ha visto limitada tanto por la falta de una formulación oral con una biodisponibilidad aceptable como por el perfil de efecto adverso de estas sustancias. *Los inhibidores de la PDE,* entre los que se incluyen la *amrinona* y la *milrinona,* actúan como inotrópicos positivos y como dilatadores arteriales y venosos mixtos al aumentar las concentraciones de AMPc en el corazón y en el músculo liso vascular. El aumento de la mortalidad asociada al uso a largo plazo de estos agentes ha motivado también que su empleo se limite al tratamiento a corto plazo de la IC grave.

Se están investigando nuevos tipos de agentes farmacológicos capaces de aumentar la contractilidad del miocardio. Estos agentes se dirigen a diferentes dianas bioquímicas, que incluyen la eficiencia de las interacciones actina-miosina (p. ej., los **activadores de la miosina cardíaca**) y la síntesis de proteínas contráctiles (p. ej., **neurorregulinas cardíacas**). Estos enfoques pueden mejorar la contractilidad cardíaca sin aumentar la demanda de oxígeno miocárdico ni alterar de forma significativa la señalización del calcio. Algunas estrategias alternativas pretenden preservar la contractilidad miocárdica al inhibir los efectos de las citocinas proinflamatorias asociadas a la IC, pero las pruebas más recientes de estos agentes, como los antagonistas de receptores de la endotelina, han tenido poco éxito. Finalmente, los métodos de **terapia génica** para aumentar la contractilidad están siendo sometidos a investigación, entre ellos la liberación de genes con promotores cardíacos específicos que alteran la producción de proteínas contráctiles, canales y reguladores del corazón. En este momento, entre los candidatos más prometedores para la terapia génica se encuentran la bomba de calcio del RS, el fosfolamban y la troponina cardíaca I.

Lecturas recomendadas

Endoh M. Cardiac calcium signaling and calcium sensitizers. *Circ J* 2008;72:1915–1925. *(Fisiología del acoplamiento excitación-contracción y farmacología de los agentes experimentales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.)*

Gheorghiade M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959–2964. *(Revisiones de la farmacología clínica de la digoxina.)*

Libby P, ed. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. *(Material de consulta enciclopédico que incluye una buena encuesta de agentes farmacológicos, ensayos y nuevos enfoques.)*

Lilly LS, ed. *Pathophysiology of heart disease.* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. *(Una excelente introducción a la medicina cardiovascular: el capítulo 1 [Estructura y función cardíaca básica], el capítulo 9 [Insuficiencia cardíaca] y el capítulo 17 [Fármacos cardiovasculares] tratan de la fisiología, fisiopatología y farmacología de la función contráctil.)*

Peterson JW, Felker GM. Inotropes in the treatment of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36:S106–S111. *(Evidencia que subyace al uso de inotrópicos, destacando las futuras vías de investigación.)*

Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. *Heart Fail Rev* 2009;14:289–298. *(Uno de los posibles enfoques futuros para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la contractilidad cardíaca

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
GLUCÓSIDOS CARDÍACOS *Mecanismo: 1) en el miocardio, inhiben la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana plasmática, causando un aumento de concentración de Ca^{2+}citoplásmico, efecto que se traduce en inotropismo positivo; 2) en el sistema nervioso autónomo, inhiben el tono simpático y aumentan el tono parasimpático (vagal); 3) en el nódulo auriculoventricular (AV), prolongan el período refractario efectivo y ralentizan la velocidad de conducción. El denominado Fab antidigoxina es un fragmento de anticuerpo que se une a la digoxina e inhibe su actividad*				
Digoxina **Digitoxina**	Insuficiencia cardíaca sistólica Arritmias supraventriculares, incluyendo la fibrilación auricular, el aleteo auricular y la taquicardia auricular paroxística	*Arritmias (especialmente trastornos en la conducción con o sin bloqueo AV, contracciones ventriculares prematuras (CVP) y taquicardias supraventriculares)* Agitación, fatiga, debilidad muscular, visión borrosa, visión con halos de color amarillo o verde, anorexia, náuseas, vómitos	Fibrilación ventricular Taquicardia ventricular	La digoxina tiene numerosas interacciones significativas con otros fármacos La administración conjunta con antagonistas β aumenta el riesgo de desarrollar bloqueo AV de alto grado Los antagonistas β y los inhibidores de los canales de calcio contrarrestan los efectos inótropos positivos de la digoxina Los diuréticos que producen pérdida de potasio e hipopotasemia predisponen a la toxicidad por digoxina Algunos antibióticos, como la eritromicina, aumentan la absorción de la digoxina La administración conjunta con verapamilo, quinidina o amiodarona puede aumentar la concentración plasmática de digoxina Tratar la toxicidad por digoxina mediante la normalización de los valores plasmáticos de potasio o, en casos graves, empleando anticuerpos antidigoxina La enfermedad renal crónica requiere una reducción en la dosis inicial y de mantenimiento de digoxina No se ha demostrado que la digoxina mejore la supervivencia; sirve para paliar los síntomas y mejorar el estado funcional La digitoxina experimenta metabolismo hepático y excreción biliar
Fragmentos de anticuerpos específicos antidigoxina (Fab)	Toxicidad digitálica potencialmente letal Intoxicación grave por digoxina en la cual la cantidad ingerida o la concentración de digoxina en suero se desconocen	*Insuficiencia cardíaca, anafilaxia*	No se conocen contraindicaciones Utilizar con precaución en pacientes alérgicos a las proteínas de oveja	Mantener preparado el equipo de reanimación durante la administración de Fab
AGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: aumentan el AMPc mediante la activación de los receptores adrenérgicos acoplados a la proteína G; actuando sobre los receptores adrenérgicos cardíacos β_1, los agonistas tienen efectos inótropos, cronótropos y lusítropos positivos*				
Dopamina	En el shock distributivo o cardiógeno, emplear como adyuvante para aumentar el gasto cardíaco, la presión arterial y el flujo de orina Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca crónica grave y resistente al tratamiento	*Prolongación del complejo QRS, arritmias cardíacas* Hipotensión, hipertensión, palpitaciones, taquicardia	Feocromocitoma Taquiarritmias no corregidas Fibrilación ventricular	En dosis bajas produce vasodilatación periférica estimulando los receptores dopaminérgicos D_1 en los lechos vasculares renales y mesentéricos En dosis medias produce vasodilatación mediante la estimulación de los receptores β_2 y el aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca a través de la activación de los receptores β_1 En dosis altas produce vasoconstricción generalizada mediante la estimulación de los receptores α_1 La administración conjunta con IMAO tiene como efecto la disminución del metabolismo de la dopamina, lo que puede producir taquicardia y arritmias significativas
Dobutamina	Tratamiento a corto plazo de la descompensación cardíaca secundaria a la depresión de la contractilidad (shock cardiogénico)	*Los mismos que los de la dopamina, excepto que las arritmias cardíacas ocurren con menos frecuencia*	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática	Una mezcla racémica de enantiómeros que tienen efectos diferenciales sobre los subtipos de receptores adrenérgicos; es predominantemente un agonista adrenérgico β_1, con modesta actividad β_2 Un inotrópico simpaticomimético de elección para pacientes con insuficiencia circulatoria cardiógena aguda En comparación con la dopamina, la dobutamina induce en menor medida taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares de alto grado

Golan3e_CH24_cast.indd 434 18/03/12 20:02

Epinefrina	Broncoespasmo Reacción de hipersensibilidad, shock anafiláctico Reanimación cardíaca Hemostasia (uso tópico) Prolongar el efecto anestésico local (uso local) Glaucoma de ángulo abierto Congestión nasal	*Arritmias, incluyendo la fibrilación ventricular, hemorragia cerebral, hipertensión grave* Cefalea, nerviosismo, temblor, hipertensión, palpitaciones, taquicardia	Parto activo Glaucoma de ángulo cerrado Shock (otro que no sea el anafiláctico) Lesión orgánica cerebral Arritmias cardíacas Insuficiencia coronaria Hipertensión grave Ateroesclerosis cerebral	Agonista no selectivo de los receptores β_1, β_2, α_1 y α_2 En dosis altas puede causar taquicardia y arritmias ventriculares potencialmente letales
Norepinefrina	Mantenimiento de la presión sanguínea en estados hipotensivos agudos (shock)	*Los mismos que los de la epinefrina*	Trombosis vascular periférica Hipoxia profunda Hipercapnia Hipotensión producida por una pérdida de sangre	Agonista no selectivo de los receptores β_1, α_1 y α_2 Puede provocar taquicardias que implican el nódulo sinoauricular (SA) o un foco ectópico auricular o ventricular en pacientes con disfunción contráctil Evitar la administración conjunta con IMAO o antidepresivos del tipo de la amitriptilina o la imipramina debido al riesgo de desarrollar hipertensión grave
Isoprenalina	Tratamiento de emergencia de las arritmias (IV) Bradicardia hemodinámicamente significativa resistente a la atropina (IV) Bloqueo cardíaco y shock cardiógeno (IV) Broncoespasmo (inhalación)	*Los mismos que los de la epinefrina*	Taquicardia causada por intoxicación digitálica Angina de pecho	Agonista β no selectivo de los receptores β_1 y β_2 La isoprenalina puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con bradicardia resistente a la atropina, y en el tratamiento de pacientes con sobredosis de antagonistas β No administrar a pacientes con una enfermedad activa de las arterias coronarias
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA (PDE) *Mecanismo: aumentan el AMPc mediante la inhibición de las enzimas PDE que lo hidrolizan; en los cardiomiocitos, los inhibidores de la PDE tienen efectos inótropos y lusítropos positivos; los inhibidores de la PDE también relajan el músculo liso vascular y por lo tanto disminuyen la precarga (dilatación venosa) y la poscarga (dilatación arterial)*				
Teofilina	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 47			
Amrinona **Milrinona** **Vesnarinona**	Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia circulatoria grave en pacientes resistentes a la terapia convencional	*Arritmias ventriculares* *Trombocitopenia (mayor incidencia con la amrinona que con la milrinona)* *Neutrocitopenia reversible y agranulocitosis (vesnarinona)*	No utilizar estos agentes en vez de la intervención quirúrgica en pacientes con estenosis valvular Infarto agudo de miocardio	La administración conjunta con disopiramida puede causar hipotensión grave El empleo de amrinona está limitado por la aparición de trombocitopenia en el 10 % de los pacientes La formulación oral de la milrinona está disponible; el empleo de la milrinona se asocia con un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca Se discute el beneficio en la supervivencia de la vesnarinona Los inhibidores de la PDE son eficaces a corto plazo, pero el empleo prolongado se asocia con un aumento de la mortalidad
AGENTE SENSIBILIZADOR AL CALCIO *Mecanismo: mejora la sensibilidad de la troponina C al calcio, lo que aumenta el número de interacciones entre actina y miosina, sin incrementar de forma sustancial el consumo miocárdico de oxígeno*				
Levosimendán	No está aprobado para uso en Estados Unidos	*Hipotensión y taquicardia refleja relacionadas con la dosis* Náuseas, cefalea	Hipersensibilidad a levosimendán o a la forma racémica simendán	Los datos preliminares sugieren que el levosimendán mejora la hemodinámica cardíaca en la IC sistólica grave y puede reducir la mortalidad a corto plazo

Golan3e_CH24_cast.indd 435 18/03/12 20:02

25

Farmacología integradora cardiovascular: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca

Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong y Thomas P. Rocco

INTRODUCCIÓN 437
CASO, PARTE I: HIPERTENSIÓN ARTERIAL 437
FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN 437
Función cardíaca 438
Función vascular 439
Función renal 439
Función neuroendocrina 439
TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA HIPERTENSIÓN 439
Disminución del volumen intravascular 439
Diuréticos 439
Regulación a la baja del tono simpático 441
Antagonistas de receptores adrenérgicos β 441
Antagonistas de receptores adrenérgicos α 442
Simpaticolíticos centrales 442
Modulación del tono del músculo liso vascular 442
Bloqueadores de los canales de calcio 442
Activadores de los canales de potasio 443
Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona 443
Inhibidores de la renina 443
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina 443
Antagonistas AT_1 (bloqueadores del receptor de la angiotensina) 443
Monoterapia y tratamiento escalonado 444
Posibles factores demográficos 444
Crisis hipertensiva 445
CASO, PARTE II: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 445
FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 446
Arteriopatía coronaria crónica 446
Disminución del flujo coronario 446
Disfunción endotelial 447
Síndromes coronarios agudos 448
TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA 449
Arteriopatía coronaria crónica 449
Antagonistas de receptores adrenérgicos β 449
Bloqueadores de los canales de calcio 450
Nitratos 450
Ácido acetilsalicílico 451
Agentes hipolipidemiantes 452
Moduladores metabólicos 452
Angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST 452
Fármacos antianginosos 452
Heparina y ácido acetilsalicílico 452
Antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa 453
Antagonistas de los receptores de ADP 453
Inhibidores directos de la trombina 453
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST 453
Trombolíticos 453
Intervención percutánea primaria 454
Tratamiento tras el infarto de miocardio 454
CASO, PARTE III: INSUFICIENCIA CARDÍACA 454
FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA 455
Etiologías de la disfunción contráctil 455
Compensación cardíaca 457
Mecanismo de Frank-Starling 457
Remodelación cardíaca e hipertrofia 457
Activación neurohumoral 458
TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA 459
Reducción de la precarga 459
Diuréticos 459
Acuaréticos 460
Antagonistas de los receptores de aldosterona 461
Venodilatadores 461
Reducción de la poscarga 461
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina 461
Antagonistas de receptores adrenérgicos β 462
Vasodilatadores 462

Golan3e_CH25_cast.indd 436 18/03/12 20:02

Agentes inotrópicos 462
Glucósidos cardíacos 462
Aminas simpaticomiméticas 462
Inhibidores de la fosfodiesterasa 462
Tratamiento combinado 462
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 462
Lecturas recomendadas 463

CASO, PARTE I: HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Thomas N., de 45 años, gerente de una empresa de telecomunicaciones, se presenta en una clínica de cardiología para el examen de una disnea inducida por el ejercicio. El señor N. ha sido siempre un ferviente adepto del ejercicio, pero hace unos 6 meses, antes de su visita a la clínica de cardiología, comenzó a notar una sensación aguda de falta de aire cuando se acercaba al final de su recorrido diario, que concluía con un tramo cuesta arriba bastante largo, pero con una inclinación suave. Durante estos 6 meses, el paciente informa de un empeoramiento de sus síntomas de tal forma que ahora rara vez consigue terminar la primera mitad de su recorrido diario sin descansar. Niega haber experimentado molestias torácicas en reposo o producidas por el ejercicio. Cabe mencionar que hay antecedentes familiares de hipertensión y ateroesclerosis prematura. El señor N. nunca ha consumido tabaco.

En la exploración física, el paciente es hipertenso (presión arterial 160/102 mm Hg) y presenta un S4 presistólico prominente localizado en el ápex del ventrículo izquierdo. Por lo demás, la exploración es anodina. La radiografía de tórax es normal. El ECG muestra un ritmo sinusal normal con criterios de voltaje propios de hipertrofia ventricular izquierda. Se somete al señor N. a un examen cardíaco no invasivo, que incluye una prueba de esfuerzo (ETT) y un ecocardiograma transtorácico. Durante la ETT, el paciente alcanza un valor máximo de frecuencia cardíaca de 170 lat/min durante el ejercicio y tiene que dar por concluida la prueba debido a la disnea grave que aparece con una carga de trabajo de ejercicio de 7 METS. (Un MET es un equivalente metabólico, un valor de medición del gasto de energía; el valor de 7 METS está por debajo de los valores aceptados como normales para la edad del paciente.) La presión arterial durante el ejercicio máximo es de 240/120 mm Hg. No hay evidencia de isquemia miocárdica considerando los criterios del ECG. El ECG bidimensional muestra una hipertrofia ventricular izquierda de patrón concéntrico y un agrandamiento de la aurícula izquierda, pero la aorta y las válvulas mitrales son normales. Las funciones sistólicas global y regional del ventrículo izquierdo también son normales. El llenado diastólico ventricular izquierdo es anormal, con una velocidad reducida del llenado rápido precoz y un aumento significativo del grado de llenado durante la sístole auricular.

Preguntas

1. ¿Cuáles son las recomendaciones actuales para el inicio del tratamiento con antihipertensores y cuáles son los objetivos terapéuticos?
2. Los diuréticos tiazídicos se han utilizado durante muchos años como tratamiento de primera línea en pacientes con hipertensión. ¿Qué circunstancias clínicas específicas podrían favorecer el uso de otro agente, como un IECA?
3. Dada la gravedad de la hipertensión en este caso, es probable que el señor N. necesitase al menos dos fármacos para conseguir un control adecuado de su presión arterial. ¿Cuándo es necesaria la terapia múltiple?

INTRODUCCIÓN

En los capítulos 19 a 24, la farmacología cardiovascular es objeto de discusión en el contexto de cada uno de los sistemas fisiológicos. Por ejemplo, los diuréticos se discuten en el contexto de la regulación de la volemia, mientras que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se discuten en el contexto del tono vascular. La presentación clínica de las enfermedades cardiovasculares implica muchas veces la interacción entre estos sistemas individuales. Por consiguiente, en el tratamiento farmacológico a menudo se necesita emplear agentes de diferentes clases de fármacos. Este capítulo presenta tres tipos habituales de enfermedades cardiovasculares: la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca en un solo caso clínico longitudinal. Para cada enfermedad, la comprensión de su fisiopatología fundamenta las intervenciones farmacológicas, y también puede poner de relieve el riesgo potencial de efectos adversos, tales como graves interacciones fármaco-fármaco. Este capítulo tiene como objetivo integrar la fisiopatología con la farmacología para proporcionar una comprensión completa y mecanicista del tratamiento contemporáneo de estas enfermedades cardiovasculares habituales.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión es una enfermedad muy prevalente y constituye un importante factor de riesgo para episodios cardiovasculares adversos como el ictus, la arteriopatía coronaria, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía crónica. En estudios de prevención primaria, hay una relación continua entre la presión arterial y los efectos cardiovasculares adversos, incluso la muerte. Esta relación se mantiene incluso cuando la presión arterial está dentro de los límites previamente definidos como «normales». El creciente reconocimiento del impacto de la hipertensión, incluso leve, ha contribuido a que el enfoque clínico de esta enfermedad se base en revisiones periódicas de los pacientes, incluyéndose criterios más estrictos para su diagnóstico, una clasificación de su gravedad e indicaciones para el tratamiento. Por ejemplo, aunque la presión arterial diastólica elevada lleve ya tiempo siendo el principal indicio para iniciar el tratamiento antihipertensor, ahora se considera que la presión arterial sistólica elevada **(hipertensión sistólica aislada)** por sí sola es un indicio suficiente para el tratamiento, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los criterios actuales, que se enumeran en la tabla 25-1, se han tomado de la declaración de consenso más reciente.

TABLA 25-1. Clasificación de la hipertensión para adultos según el JNC VII

	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)		PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	<120	y	<80
Prehipertensión	120-139	o	80-89
Hipertensión en estadio 1 (moderada)	140-159	o	90-99
Hipertensión en estadio 2 (grave)	160	o	100

Séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Presssure, 2003.

Uno de los principales obstáculos en el tratamiento de la hipertensión es la naturaleza, en gran medida asintomática, de la enfermedad, incluso en pacientes con notable elevación de la presión arterial sistémica. Es por esta falta de conexión entre los síntomas y los efectos adversos a largo plazo que la hipertensión se ha ganado el nombre de «asesino silencioso». Por ejemplo, el señor N. comenzó a presentar síntomas sólo después de hacer ejercicio. Sin embargo, la gravedad de su hipertensión le pone en gran riesgo de desarrollar una arteriopatía coronaria, un ictus e insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, las estrategias eficaces para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión son elementos vitales para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Afortunadamente, el número y el espectro de fármacos disponibles para tratar a pacientes con hipertensión han aumentado de modo espectacular en las últimas dos décadas. Estos fármacos pueden ser administrados inicialmente como agentes únicos (monoterapia). Sin embargo, el carácter progresivo de la hipertensión lleva normalmente al empleo de un régimen de múltiples fármacos. Aunque los criterios clínicos de valoración de la terapia pueden variar según el paciente, el objetivo principal del tratamiento es reducir la presión arterial, por lo general a valores inferiores a 140 mm Hg de presión sistólica e inferiores a 90 mm Hg de diastólica (130/80 mm Hg en pacientes con diabetes y/o nefropatía crónica).

Suele distinguirse entre hipertensión primaria (esencial) e hipertensión secundaria. La **hipertensión esencial,** en la cual se desconoce la causa de la elevación de la presión arterial, afecta a un 90-95 % de la población hipertensa. La etiología de este tipo de hipertensión es probablemente multifactorial, e incluye tanto factores genéticos como ambientales, como el consumo de alcohol, la obesidad y el consumo de sal. Una comprensión más profunda de la fisiopatología de la hipertensión primaria depende de la aclaración de la predisposición genética subyacente y/o los mecanismos moleculares. La **hipertensión secundaria** se refiere a pacientes cuya presión arterial elevada puede atribuirse a una causa específica. Por ejemplo, la hipertensión secundaria puede ser consecuencia del hiperaldosteronismo primario, del uso de anticonceptivos orales, una enfermedad renal intrínseca o una enfermedad vasculorrenal.

Los principales determinantes de la presión arterial se discuten en el capítulo 21. En pocas palabras, *la presión sanguínea está determinada por el producto de la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la resistencia vascular sistémica (RVS)* (fig. 25-1). La frecuencia cardíaca está determinada principalmente por la actividad simpática. El volumen sistólico depende de las condiciones de carga (precarga y poscarga) y de la contractilidad. La RVS refleja el tono vascular de las subdivisiones de las arteriolas de la circulación sistémica. Un enfoque farmacológico racional para el tratamiento de la hipertensión primaria y secundaria requiere una comprensión de la fisiología de la regulación normal de la presión arterial y de los mecanismos que podrían ser responsables de la hipertensión en pacientes individuales.

Función cardíaca

Un posible mecanismo para la elevación persistente de la presión arterial es el aumento primario del gasto cardíaco (GC) (hipertensión de «alto gasto»). La circulación «hipercinética» puede ser resultado del exceso de actividad simpática y/o aumento de la sensibilidad del corazón a valores basales de los reguladores

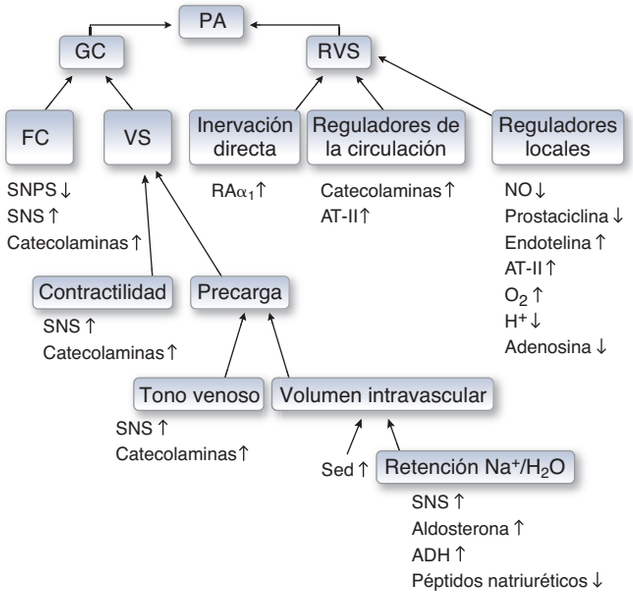


FIGURA 25-1. Determinantes de la presión arterial sistémica. La presión arterial (PA) es el producto del gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular sistémica (RVS), y el GC es el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS). Estos determinantes se ven alterados por una serie de mecanismos homeostáticos. El sistema nervioso simpático (SNS) y las catecolaminas aumentan la FC y el sistema nervioso parasimpático (SNPS) la disminuye. La contractilidad y la precarga incrementan el volumen sistólico y la poscarga lo reduce *(no mostrado);* todos estos determinantes son parámetros importantes para la función cardíaca. La precarga se ve alterada por cambios en el tono venoso y el volumen intravascular. El SNS y las hormonas, incluso la aldosterona, la vasopresina (hormona antidiurética: ADH) y los péptidos natriuréticos, son los principales factores que afectan al volumen intravascular. La resistencia vascular sistémica depende de la inervación directa, de reguladores circulantes y reguladores locales. La inervación directa incluye receptores adrenérgicos α_1 (RAα_1), que aumentan la RVS. Los reguladores circulantes incluyen las catecolaminas y la angiotensina II (AT-II), las cuales aumentan la RVS. Una serie de reguladores locales alteran la RVS. Entre ellos se encuentran moléculas de señalización derivadas del endotelio, como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina, la endotelina y la AT-II, como también los reguladores metabólicos locales, como O_2, H^+ y la adenosina. La RVS es el principal componente de la poscarga, que es inversamente proporcional al volumen sistólico. La combinación de un efecto directo de la RVS sobre la PA y un efecto inverso de la poscarga sobre el volumen sistólico ilustra la complejidad del sistema, ↑ indica un efecto estimulante; ↓ indica un efecto inhibidor sobre la variable de cada recuadro.

neurohumorales. El patrón hemodinámico de la **hipertensión arterial por exceso de bombeo** (es decir, *aumento del GC con RVS normal*) es más frecuente en pacientes jóvenes con hipertensión arterial esencial; este patrón puede evolucionar con el tiempo hacia un perfil hemodinámico en el cual el centro de la enfermedad parece desplazarse a la periferia vascular (v. más adelante). El mecanismo subyacente de la hipertensión de alto gasto hace que el tratamiento con antagonistas adrenérgicos β resulte atractivo para estos pacientes.

Función vascular

La **hipertensión arterial por resistencia vascular** (es decir, *GC normal con un aumento de la RVS*) es un mecanismo común subyacente de la hipertensión en pacientes de edad avanzada. En individuos con esta forma de hipertensión, se plantea como hipótesis la idea que la vascularización es sensible de manera anormal a la estimulación simpática, a los factores circulantes, o a los reguladores locales del tono vascular. Esto puede ser mediado en parte por una lesión o disfunción endotelial, fenómeno conocido por romper el equilibrio normal entre los factores vasodilatadores locales (p. ej., el óxido nítrico) y los factores vasoconstrictores (p. ej., la endotelina). Además, los defectos de los canales iónicos en el músculo liso vascular pueden causar un aumento anormal del tono vasomotor basal, que a su vez produce un aumento de la resistencia vascular sistémica. La hipertensión por resistencia vascular puede manifestarse como una elevación predominante de la presión arterial sistólica. Los estudios han demostrado la eficacia de los diuréticos tiazídicos en estos pacientes, por lo cual representan el tratamiento inicial preferido.

Función renal

Las anormalidades de la función renal también pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial sistémica. Un exceso de retención de Na^+ y H_2O en el riñón es responsable de la **hipertensión por volumen.** La *enfermedad del parénquima renal*, causada por una lesión glomerular con una reducción de la masa de las nefronas funcionales y/o un exceso de secreción de renina, puede conducir a un aumento anormal del volumen intravascular. Por otra parte, las mutaciones de los canales iónicos pueden menoscabar la excreción normal de Na^+. La *enfermedad vasculorrenal* (p. ej., la estenosis de la arteria renal causada por placas de ateroma, la displasia fibromuscular, la embolia, la vasculitis o la compresión externa) puede tener como efecto una disminución del flujo sanguíneo renal. En respuesta a esta disminución de la presión de perfusión, las células yuxtaglomerulares incrementan la secreción de renina, que a su vez conduce a una mayor producción de angiotensina II (AT-II) y de aldosterona. Estos últimos mediadores incrementan tanto el tono vasomotor como la retención de Na^+ y H_2O, dando lugar a un perfil hemodinámico en el cual tanto el *GC como la RVS están elevados.*

Función neuroendocrina

La disfunción del sistema neuroendocrino –incluidas la regulación central anormal del tono simpático basal, las respuestas atípicas al estrés, las respuestas anormales a las señales de los barorreceptores y los receptores del volumen intravascular, y la producción excesiva de hormonas que regulan la circulación– puede alterar la función cardíaca y/o renal, causando un aumento de la presión arterial sistémica. Ejemplos de alteraciones endocrinas asociadas a la hipertensión sistémica incluyen una secreción excesiva de catecolaminas (feocromocitoma), una secreción excesiva de aldosterona por la corteza suprarrenal (aldosteronismo primario) y una producción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo).

TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA HIPERTENSIÓN

Como ya se ha mencionado, la hipertensión constituye un desafío clínico complejo, puesto que la elevación de la presión arterial puede ser asintomática durante muchos años, incluso cuando se produce una lesión orgánica importante. Como resultado, un tratamiento eficaz de la hipertensión necesita estrategias para identificar a los pacientes asintomáticos, especialmente aquellos con alto riesgo debido a los efectos adversos de la enfermedad sobre los órganos diana. Debido a que los fármacos antihipertensores pueden causar incluso más inconvenientes a la vida de un paciente asintomático, el tratamiento a largo plazo del paciente hipertenso requiere el empleo de un régimen de fármacos individualizado para una mejor adherencia terapéutica y una eficacia óptima. Para ello deben tomarse en consideración el perfil de seguridad, la pauta de dosificación y el coste.

La primera línea en el tratamiento de la hipertensión es el asesoramiento sobre la importancia de las modificaciones del estilo de vida. Estas modificaciones asociadas a resultados favorables en pacientes hipertensos incluyen pérdida de peso, mayor actividad física, dejar de fumar y una alimentación baja en grasas y sal. La reducción o eliminación de los agentes exógenos que pueden inducir a la hipertensión –como el etanol, los anticonceptivos orales, los glucocorticoides y los fármacos estimulantes– también puede tener un beneficio clínico demostrable. Mientras que los tratamientos no farmacológicos no pueden lograr por sí solos una reducción suficiente de la presión arterial, siguen manteniéndose como complementos fundamentales al tratamiento farmacológico.

Se emplea un extenso arsenal de fármacos para tratar la hipertensión arterial sistémica. Al final, todos estos agentes tienen efectos sobre la presión arterial mediante una disminución del GC y/o de la RVS. Las estrategias que se utilizan en la actualidad para tratar la hipertensión (tabla 25-2 y fig. 25-2) incluyen la reducción del volumen intravascular con vasodilatación concomitante (diuréticos), la regulación a la baja del tono simpático (antagonistas adrenérgicos β, antagonistas adrenérgicos α_1, simpaticolíticos centrales), la modulación del tono del músculo liso vascular (bloqueadores de los canales de calcio, activadores de los canales de potasio) y la inhibición de los reguladores neurohumorales de la circulación (inhibidores de la renina, IECA, antagonistas de los receptores AT_1 [antagonistas de los receptores de tipo 1 de la AT-II]). La reducción de la presión arterial causada por estos agentes es detectada por los barorreceptores y las células renales yuxtaglomerulares, que pueden activar respuestas contrarreguladoras que atenúan la magnitud de la reducción de la presión arterial.

Estas respuestas compensatorias pueden ser importantes, y requieren ajustes de las dosis y/o el empleo de más de un agente para lograr el control de la presión arterial a largo plazo (fig. 25-3).

Disminución del volumen intravascular

Diuréticos

Aunque los diuréticos han sido la piedra angular del tratamiento antihipertensor, el mecanismo de acción de los diuréticos en la hipertensión no se entiende en su totalidad. Como se discutió en el capítulo 20, los diuréticos disminuyen el volumen intravascular mediante una mayor excreción renal de Na^+ y H_2O. Sin embargo, es poco probable que la disminución de la volemia por sí sola explique por completo el efecto antihipertensor de los diuréticos.

TABLA 25-2. Clases principales de antihipertensores

DIURÉTICOS	SIMPATICOLÍTICOS	VASODILATADORES	BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA
Diuréticos tiazídicos	Bloqueadores del tono simpático del SNC	Bloqueadores de los canales de calcio	Inhibidores de la renina
Diuréticos de asa	Bloqueadores ganglionares	Minoxidil	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
Diuréticos ahorradores de K^+	Antagonistas adrenérgicos posganglionares de las terminales nerviosas	Hidralazina	Antagonistas de los receptores AT_1
	Antagonistas adrenérgicos α_1	Nitroprusiato sódico	Antagonistas de la aldosterona
	Antagonistas adrenérgicos β_1		
	Antagonistas adrenérgicos mixtos α/β		

Los **diuréticos tiazídicos** (como la **hidroclorotiazida**) son los fármacos natriuréticos más comúnmente prescritos para el tratamiento de la hipertensión (tabla 25-3). Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las tiazidas las convierte en agentes especialmente útiles en el tratamiento de la hipertensión crónica. Las tiazidas tienen una elevada biodisponibilidad oral y una acción de larga duración. El efecto antihipertensor inicial parece estar mediado por la disminución del volumen intravascular. Por lo tanto, *las tiazidas son particularmente eficaces en pacientes con hipertensión arterial por volumen, como los pacientes con enfermedad renal primaria y los pacientes afroamericanos.*

Las tiazidas inducen una disminución inicial del volumen intravascular que disminuye la presión arterial mediante la reducción del GC. Sin embargo, la disminución del GC estimula el sistema renina-angiotensina, y tiene como resultado la retención del volumen y la atenuación del efecto de las tiazidas sobre la volemia. Se plantea la hipótesis de que un efecto vasodilatador de las tiazidas complementa la reducción de la volemia compensada, causando una disminución sostenida de la presión arterial. Esta hipótesis viene apoyada por la observación de que el máxi-

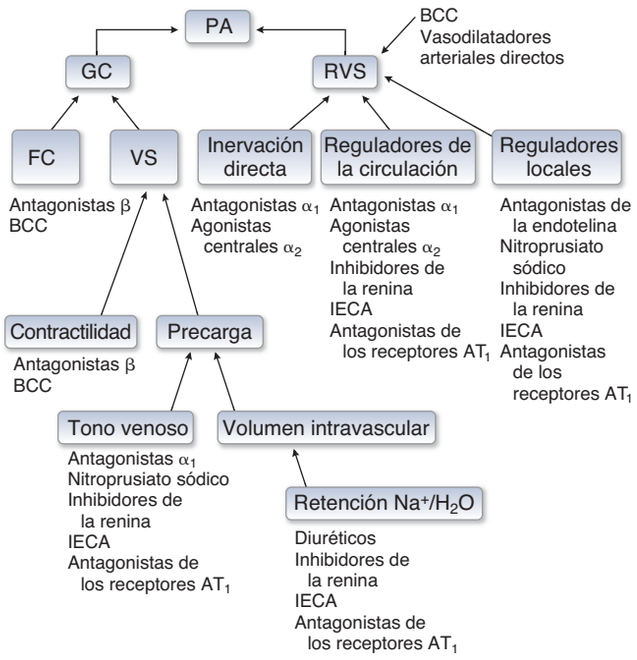


FIGURA 25-2. Efectos farmacológicos de los fármacos antihipertensores más utilizados. Los antihipertensores modulan la presión arterial al interferir con sus determinantes. Muchos de estos antihipertensores tienen múltiples acciones. Por ejemplo, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, tales como los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores AT_1, alteran las concentraciones de los reguladores locales y de los reguladores circulantes, y afectan a la retención renal de Na^+ y al tono venoso. BCC, bloqueadores de los canales de calcio; ECA, enzima de conversión de la angiotensina; FC, frecuencia cardíaca; GC, gasto cardíaco; PA, presión arterial; RVS, resistencia vascular sistémica; VS, volumen sistólico.

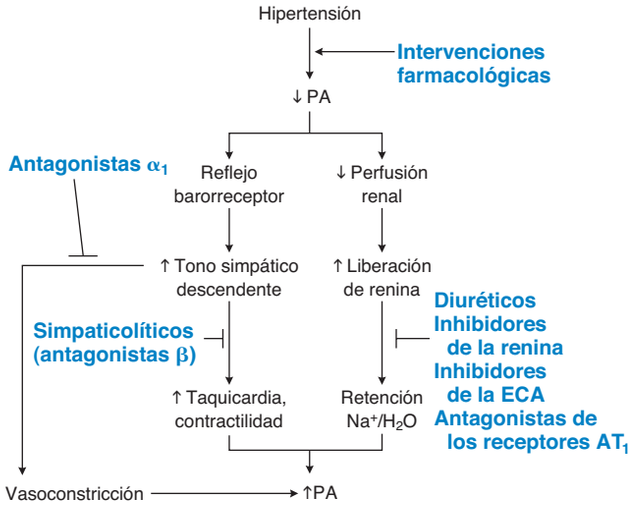


FIGURA 25-3. Respuestas homeostáticas compensadoras al tratamiento antihipertensor. Cuando la presión arterial es reducida debido a intervenciones farmacológicas, se activan respuestas homeostáticas para aumentar la presión arterial. En términos generales, estas respuestas homeostáticas pueden dividirse en reflejos barorreceptores y reflejos de la perfusión renal. Los reflejos barorreceptores, que se originan en el arco aórtico y en el seno carotídeo, aumentan el tono simpático descendente, causando taquicardia, aumento de la contractilidad y vasoconstricción; todos estos efectos aumentan la presión arterial. Los simpaticolíticos, como los antagonistas β, atenúan la taquicardia y las respuestas contráctiles mediante la interrupción del sistema nervioso simpático. Los antagonistas α_1 inhiben la vasoconstricción, pero tienen efectos mínimos sobre la taquicardia o la contractilidad. La disminución de la perfusión renal provoca una mayor liberación de renina de las células yuxtaglomerulares del riñón. A continuación, la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I (AT-I), que a su vez se transforma en el potente vasoconstrictor angiotensina II (AT-II) *(no mostrado).* La AT-II aumenta la secreción adrenal de aldosterona, que actúa sobre las células principales del túbulo colector para aumentar la reabsorción de Na^+ (y, por tanto, de agua). Una mayor reabsorción de Na^+ aumenta el volumen intravascular, y consiguientemente da lugar a una mayor presión arterial. Los diuréticos interrumpen esta respuesta homeostática reduciendo la reabsorción de Na^+ en la nefrona; los inhibidores de la renina impiden la producción de la AT-I; los inhibidores de la ECA interrumpen la formación de la AT-II, y los antagonistas de los receptores AT_1 evitan la señalización de la AT-II en el órgano diana. ECA, enzima de conversión de la angiotensina; PA, presión arterial.

TABLA 25-3. Diuréticos empleados en el tratamiento de la hipertensión

FÁRMACO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (h)
Diuréticos tiazídicos	
Clorotiazida	6-12
Clortalidona	48-72
Hidroclorotiazida	16-24
Indapamida	24
Metolazona	24
Diuréticos de asa	
Bumetanida	4-5
Ácido etacrínico	4-5
Furosemida	4-5
Torasemida	6-8
Diuréticos ahorradores de potasio	
Amilorida	6-24
Eplerenona	24
Espironolactona	72-96
Triamtereno	8-12

mo efecto antihipertensor de las tiazidas se consigue a menudo con dosis menores que las necesarias para lograr un efecto diurético máximo. Por lo tanto, las tiazidas ejercen su efecto sobre la presión arterial, influyendo tanto sobre el GC como sobre la resistencia vascular sistémica.

El algoritmo del «Tratamiento escalonado» de la Joint National Commission (JNC) sugiere diuréticos tiazídicos como fármacos de primera línea de elección para la mayoría de los pacientes, a menos que haya una indicación específica de otro fármaco antihipertensor (p. ej., un IECA en un paciente con diabetes). Esta recomendación surge de los resultados de un ensayo a gran escala, que logró resultados favorables y redujo los costes asociados al tratamiento con tiazidas. En la actualidad, en la práctica se inicia el tratamiento con tiazidas a dosis bajas (p. ej., de 12,5 mg/día a 25 mg/día); esta recomendación representa una reducción significativa de la dosis en comparación con las anteriores iteraciones de las directrices del JNC.

Los **diuréticos de asa** (como la **furosemida**) no se prescriben con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada. Estos fármacos suelen tener una acción de duración relativamente corta (4-6 h), y a pesar de la enérgica diuresis que sigue a su administración, su eficacia antihipertensora es a menudo reducida. Se cree que este impacto moderado sobre la presión arterial se debe a la activación de respuestas compensatorias de los reguladores neurohumorales del volumen intravascular y de la resistencia vascular sistémica. *Se conocen, sin embargo, varias situaciones clínicas en las que los diuréticos de asa son preferibles a las tiazidas, entre ellas la hipertensión maligna (v. más adelante) y la hipertensión por volumen en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.*

Los **diuréticos ahorradores de K^+** (p. ej., la **espironolactona,** el **triamtereno** y la **amilorida**) son menos eficaces que las tiazidas y los diuréticos de asa, y se emplean principalmente en combinación con otros diuréticos para atenuar o corregir la pérdida urinaria de potasio inducida por otros diuréticos y la hipopotasemia asociada. Una excepción es la *espironolactona, un antagonista del receptor de la aldosterona que es especialmente eficaz en el tratamiento de la hipertensión secundaria causada por hiperaldosteronismo.* La hipopotasemia es un efecto adverso metabólico común de los diuréticos tiazídicos y de asa, que inhiben la reabsorción de Na^+ en los segmentos proximales de la nefrona y aumentan así el aporte de Na^+ y agua a los segmentos distales de la nefrona.

Un mayor aporte de Na^+ a la nefrona distal causa un aumento compensatorio de la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, que está acoplado a un incremento de la excreción de K^+. Debido a que este último efecto está mediado por la aldosterona (v. cap. 20), los diuréticos ahorradores de K^+ atenúan este efecto y ayudan de esta forma a mantener los valores normales de potasio sérico. Cabe destacar que es posible que se necesite reducir o eliminar la administración tanto de los IECA (que disminuyen la actividad de la aldosterona y la excreción de K^+) como de los suplementos de K^+ en pacientes tratados con diuréticos ahorradores de K^+, puesto que se ha observado una hiperpotasemia potencialmente mortal asociada con el uso clínico de diuréticos ahorradores de K^+. La administración de estos agentes debe realizarse con mucha precaución, incluso en pacientes con un grado leve de insuficiencia renal.

Regulación a la baja del tono simpático

Los fármacos que modulan la actividad adrenérgica se presentan en detalle en el capítulo 10; consulte este capítulo para la descripción de la distribución tisular de los receptores α y β y los efectos cardiovasculares mediados por estos receptores. *Los fármacos simpaticolíticos tratan la hipertensión mediante dos mecanismos principales: la reducción de la RVS y/o la reducción del GC.* Desde el punto de vista clínico, estos agentes se dividen en antagonistas adrenérgicos , antagonistas adrenérgicos y simpaticolíticos centrales.

Antagonistas de receptores adrenérgicos β

Los antagonistas de receptores adrenérgicos β (p. ej., **propranolol, metoprolol, atenolol** y **nebivolol**) son fármacos habitualmente prescritos en el tratamiento de la hipertensión. Los efectos cronótropos e inótropos negativos de estos fármacos (y la correspondiente reducción de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y del GC) justifican el efecto antihipertensor inicial de los antagonistas β. En el tratamiento a largo plazo también se ha observado una disminución del tono vasomotor, con la consiguiente reducción de la resistencia vascular sistémica.

La reducción del tono vasomotor inducida por antagonistas β puede parecer paradójica, dado que los receptores adrenérgicos β_2 de la vasculatura periférica median la vasodilatación. Sin embargo, el antagonismo de los receptores adrenérgicos β_1 del riñón disminuye la secreción de renina y por lo tanto reduce la producción del potente vasoconstrictor AT-II. Es probable que este último efecto predomine incluso cuando se administran antagonistas no selectivos de los receptores β. Aunque los antagonistas β reduzcan eficazmente la presión arterial en pacientes hipertensos, estos agentes no suelen causar hipotensión en pacientes con presión arterial normal.

Una mayor actividad simpática basal en los pacientes hipertensos puede explicar en parte la eficacia de los antagonistas β en la reducción de la presión arterial en estos individuos. En cambio, la activación basal de los receptores β en individuos sanos puede ser suficientemente baja para que los antagonistas de los receptores tengan un efecto hemodinámico reducido. El tratamiento con antagonistas β se ha asociado a un aumento de los triglicéridos séricos y a una reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); la importancia clínica de estos efectos metabólicos potencialmente peligrosos sigue siendo poco clara. Los efectos adversos no cardíacos del tratamiento con antagonistas β pueden incluir la exacerbación de la intolerancia a la glucosa (hiperglucemia), la sedación, la impotencia, la depresión y la broncoconstricción.

Los antagonistas mixtos α y β (como el **labetalol**) están disponibles en formulaciones orales y parenterales. La administración intravenosa de labetalol causa una reducción sustancial de la presión arterial y tiene un amplio uso en el tratamiento de urgencias hipertensivas. El labetalol por vía oral también se emplea en el tratamiento de la hipertensión a largo plazo. Una ventaja potencial de este fármaco es que la disminución de la presión arterial que se consigue mediante la reducción de la RVS (a través del antagonismo de los receptores α_1) no está asociada al aumento reflejo de la frecuencia cardíaca o del GC (porque los receptores β_1 cardíacos también están antagonizados) que puede manifestarse cuando los fármacos vasodilatadores puros se utilizan en régimen de monoterapia.

En los últimos años, los antagonistas de receptores adrenérgicos β se han utilizado con menos frecuencia en el tratamiento inicial de la hipertensión, debido a que los datos clínicos sugieren la posibilidad de que no sean tan eficaces como los diuréticos o los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sin embargo, estos fármacos siguen siendo importantes en el tratamiento de la hipertensión cuando hay otras indicaciones clínicas para un antagonista de adrenoceptor β, como una arteriopatía coronaria o una insuficiencia cardíaca. Los antagonistas de los receptores β son generalmente eficaces en el tratamiento de la hipertensión en pacientes más jóvenes.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 (p. ej., **prazosina, terazosina** y **doxazosina**) también se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 inhiben el tono vasomotor periférico, reduciendo la vasoconstricción y la resistencia vascular sistémica. La ausencia de efectos adversos en el perfil de lípidos séricos durante el tratamiento a largo plazo con antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 se menciona a menudo como una ventaja distintiva de estos fármacos en comparación con otros antihipertensores. Sin embargo, el beneficio a largo plazo de esta ventaja, si tal beneficio existe, queda por determinar en ensayos clínicos aleatorizados. Por otra parte, en un amplio ensayo en el cual se compararon diferentes antihipertensores, hubo una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo aleatorizado tratado con doxazosina.

Los antagonistas no selectivos de receptores adrenérgicos α (p. ej., **fenoxibenzamina** y **fentolamina**) no se emplean en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión, porque puede provocar unas respuestas compensatorias excesivas. Por ejemplo, el antagonismo de los receptores adrenérgicos α_2 centrales desinhibe el tono descendente simpático, dando lugar a una taquicardia refleja sin oposición. Sin embargo, *estos agentes están indicados para el tratamiento médico del feocromocitoma.*

Simpaticolíticos centrales

Los agonistas adrenérgicos α_2 **metildopa, clonidina** y **guanabenzo** reducen el tono simpático descendente bulbar, causando la disminución de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del tono vasomotor. Estos fármacos están disponibles en formulaciones orales (la clonidina también se presenta en parche transdérmico) y se utilizaron ampliamente en el pasado a pesar de su perfil desfavorable de efectos adversos. La disponibilidad de agentes alternativos múltiples, así como la tendencia actual hacia el empleo de tratamiento con múltiples fármacos a dosis submáximas, ha disminuido sustancialmente la utilidad clínica de los agonistas α_2 en el tratamiento de la hipertensión.

Los bloqueadores ganglionares (como **trimetafán** y **hexametonio**) inhiben la actividad colinérgica nicotínica en los ganglios simpáticos. Estos fármacos son extremadamente efectivos para reducir la presión arterial. Sin embargo, los graves efectos adversos del bloqueo combinado simpático y parasimpático (p. ej., estreñimiento, visión borrosa, disfunción sexual e hipotensión ortostática) han hecho que la administración de los bloqueadores ganglionares en la hipertensión sea sólo de interés histórico.

Algunos simpaticolíticos (p. ej., **reserpina** y **guanetidina**) son captados en los terminales de las neuronas adrenérgicas posganglionares, donde inducen la desaparición a largo plazo del neurotransmisor de las vesículas sinápticas que contienen norepinefrina (v. cap. 10). Estos fármacos disminuyen la presión arterial reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, la reserpina y la guanetidina no tienen un papel importante en el tratamiento actual de la hipertensión debido a sus perfiles significativos de efectos adversos, que incluyen depresión grave (reserpina) e hipotensión ortostática y disfunción sexual (guanetidina).

Modulación del tono del músculo liso vascular

Como se discutió en el capítulo 21, el tono vascular depende del grado de contracción del músculo liso vascular. Los vasodilatadores reducen la resistencia vascular sistémica, actuando sobre el músculo liso arteriolar y/o sobre el endotelio vascular. Los principales mecanismos de acción de los vasodilatadores arteriales incluyen el bloqueo de los canales de calcio y la apertura de los canales metabotrópicos de potasio.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (p. ej, **verapamilo, diltiazem, nifedipino** y **amlodipino**) se utilizan ampliamente por vía oral en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión. Los bloqueadores de los canales del calcio tienen una serie de efectos hemodinámicos, reflejando los múltiples sitios en los cuales el calcio está involucrado en procesos eléctricos y mecánicos del ciclo cardíaco y de la regulación vascular. Estos fármacos pueden actuar como vasodilatadores arteriales, inotrópicos negativos, y/o cronotrópicos negativos.

Los derivados de dihidropiridina, nifedipino y amlodipino actúan básicamente como vasodilatadores. Por el contrario, los fármacos no dihidropiridínicos, verapamilo y diltiazem, actúan principalmente como inotrópicos y cronotrópicos negativos, lo que disminuye la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la conducción del impulso. Por lo tanto, *los bloqueadores de los canales de calcio pueden bajar la presión arterial mediante la reducción de la RVS y del GC.* Los bloqueadores de los canales de calcio se utilizan a menudo en combinación con otros fármacos cardioactivos, ya sea como componentes de un régimen de múltiples fármacos antihipertensores o para el tratamiento combinado antihipertensor y antianginoso en pacientes con cardiopatía isquémica.

Dado que los efectos farmacodinámicos son específicos para cada uno de los diferentes bloqueadores de los canales de calcio, los posibles efectos adversos del tratamiento con ellos (incluidas las interacciones adversas con otros fármacos cardiovasculares) son específicos para cada fármaco. Los agentes no dihidropiridínicos deberían administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, ya que estos agentes pueden agravar la insuficiencia cardíaca sistólica (v. más adelante). Estos fármacos también deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedad del sistema de conducción, puesto que pueden potenciar las alteraciones funcionales de los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV). Estas precauciones son especialmente importantes para los pacientes con tratamiento concomitante con antagonistas β.

Activadores de los canales de potasio

El **minoxidil** y la **hidralazina** son dilatadores arteriales de administración oral que se emplean a veces en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión. El minoxidil es un activador metabotrópico de los canales de potasio que hiperpolariza las células del músculo liso vascular y por lo tanto atenúa la respuesta celular a los estímulos despolarizantes. La hidralazina es un vasodilatador menos potente, con un mecanismo de acción incierto.

Tanto el minoxidil como la hidralazina pueden provocar una retención compensatoria de Na^+ y H_2O, así como taquicardia refleja; estos efectos adversos son más frecuentes y más graves con el minoxidil que con la hidralazina. El uso concomitante de un antagonista β y un diurético puede mitigar estos efectos adversos. El empleo de la hidralazina está limitado por la frecuente aparición de la tolerancia y taquifilaxia al fármaco. Además, el aumento de la dosis total diaria de hidralazina puede ir asociado a un síndrome similar al lupus inducido por fármacos. Considerando el perfil de seguridad más favorable de los bloqueadores de los canales de calcio, en la actualidad el empleo de minoxidil está en gran parte restringido a pacientes con hipertensión grave resistente a otros tratamientos farmacológicos. Cabe destacar que la hidralazina (en combinación con dinitrato de isosorbida) ha resurgido como un tratamiento adyuvante (es decir, en pacientes que ya están recibiendo un IECA y un antagonista β) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica en pacientes afroamericanos.

Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Entre los bloqueadores del SRAA se incluye el inhibidor de la renina **aliskireno,** los IECA (como el **captopril,** el **enalapril** y el **lisinopril**) y los antagonistas AT_1 (p. ej., **losartán** y **valsartán**). Estos fármacos se usan cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de la hipertensión.

Inhibidores de la renina

El aliskireno es un inhibidor competitivo de la renina, la enzima que transforma el angiotensinógeno en angiotensina I (AT-I). Este bloqueo inicial del SRAA podría dar lugar a una reducción de la presión arterial y una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda más eficaces que las que se consiguen con los IECA o con los bloqueadores de los receptores de angiotensina. En los ensayos clínicos, el aliskireno reduce la presión arterial de forma tan eficaz como otros inhibidores del SRAA; sin embargo, aún están pendientes los datos clínicos a largo plazo acerca de la cuestión de la reducción de la mortalidad.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA impiden la transformación de AT-I en AT-II mediada por la ECA, dando lugar a una disminución de la AT-II y la aldosterona circulantes. Al reducir las concentraciones de AT-II, los IECA reducen la RVS y, por tanto, reducen también la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo. Al disminuir las concentraciones de aldosterona, estos agentes promueven la natriuresis y, así, reducen la volemia. Los IECA también disminuyen la degradación de la bradicinina, y el aumento resultante de la bradicinina circulante produce vasodilatación. *Los IECA son eficaces en pacientes con hipertensión hiperreninémica, pero estos agentes también reducen la presión arterial en pacientes con concentraciones de renina circulante bajas o normales.* La eficacia antihipertensora de los IECA en pacientes con actividad de renina plasmática baja o normal podría ser debida a una potenciación de los efectos vasodilatadores de la bradicinina, aunque esta hipótesis no ha sido aún confirmada.

El tratamiento con IECA es tan eficaz como con diuréticos tiazídicos o antagonistas β para tratar la hipertensión. Los IECA son antihipertensores muy interesantes porque estos fármacos parecen poseer beneficios únicos (p. ej., una menor pérdida de la función renal en pacientes con nefropatía crónica) y relativamente pocos efectos adversos (los IECA no aumentan el riesgo de hipopotasemia ni producen aumento de lípidos ni de glucosa séricos). A pesar de estas características tan atractivas, es digno de mención el hecho de que en al menos un ensayo comparativo a gran escala, los diuréticos tiazídicos mostraron tener mayor efecto cardioprotector que los IECA.

Los IECA deberían administrarse con precaución en pacientes con disminución de la volemia. Estos pacientes podrían tener una perfusión renal basal disminuida, lo que implicaría un aumento compensatorio de la renina y la AT-II; este aumento de la AT-II es uno de los mecanismos fisiológicos mediante los cuales el índice de filtración glomerular (IFG) se mantiene frente a una relativa hipoperfusión renal. La administración de IECA a estos pacientes puede alterar este mecanismo autorregulador, produciendo insuficiencia renal. El mismo mecanismo autorregulador es la base de la contraindicación de los IECA en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal (o estenosis unilateral en pacientes con un único riñón). A pesar de estas advertencias, debería enfatizarse el hecho de que *los IECA se consideran el tratamiento preferente en los pacientes hipertensos con diabetes,* ya que han demostrado retrasar la aparición y la evolución de la  enfermedad glomerular diabética debido a sus efectos favorables sobre la presión intraglomerular.

Antagonistas AT_1 (bloqueadores del receptor de la angiotensina)

Los antagonistas AT_1 (también conocidos como **bloqueadores del receptor de la angiotensina,** o **BRA**) son antihipertensores orales que actúan competitivamente como antagonistas de la unión de la AT-II con sus receptores AT_1 afines; entre ellos se incluyen el losartán, el valsartán y el irbesartán. Además de su efecto antihipertensor, estos fármacos también pueden reducir la proliferación de la íntima arteriolar reactiva. Al igual que los IECA, los antagonistas AT_1 son eficaces para bajar la presión arterial y, algunas veces, los sustituyen en pacientes con tos inducida por estos fármacos. La tos, un efecto adverso común del tratamiento con IECA, es el resultado del aumento de bradicinina inducido por los fármacos; este efecto suele determinar una mala adherencia terapéutica o la suspensión del fármaco. Debido a que los antagonistas AT_1 no afectan a la actividad de la enzima de conversión responsable de la degradación de la bradicinina, la tos no es un efecto adverso del tratamiento con BRA.

Monoterapia y tratamiento escalonado

La **monoterapia** (tratamiento con un solo fármaco) suele ser suficiente para normalizar la presión arterial en pacientes con hipertensión leve; este enfoque podría mejorar la adherencia terapéutica al tratamiento por parte del paciente y evitar el riesgo de posibles interacciones entre fármacos. Existe cierta controversia con respecto a qué antihipertensores se prefieren como tratamiento inicial. Los diuréticos tiazídicos, los IECA, los antagonistas AT_1, los antagonistas β y los bloqueadores de los canales de calcio son similares en cuanto a su eficacia para reducir la presión arterial (cada uno de ellos reduce la presión arterial de forma eficaz en un 30 % a 50 % de los pacientes). En última instancia, el agente ideal es aquel que reduce la presión arterial de un paciente hasta el rango óptimo con los mínimos efectos adversos. La toxicidad de los fármacos suele relacionarse con la dosis de los mismos y, por tanto, el clínico también debe valorar la posibilidad de combinar agentes «sinérgicos» a dosis más bajas, especialmente si el control de la presión sanguínea es mínimo o inadecuado.

Algunas circunstancias clínicas favorecen el hecho de que se inicie una medicación antihipertensora de un tipo específico (tabla 25-4). Los antagonistas β son los fármacos de elección en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. Los IECA se recomiendan en pacientes con disfunción ventricular izquierda, diabetes y/o nefropatía crónica. Los diuréticos son eficaces 2 en el tratamiento de la hipertensión asociada con la retención de volumen en el síndrome nefrótico. Los IECA también se utilizan en el síndrome nefrótico para atenuar la intensidad de la proteinuria.

El **tratamiento escalonado** hace referencia a la adición progresiva, de forma escalonada, de fármacos a un tratamiento con- 3 tra la hipertensión. El tratamiento combinado se basa en el uso de fármacos con distintos mecanismos de acción; esto también enfatiza el uso de dosis submáximas para intentar minimizar los potenciales efectos adversos y las toxicidades.

Dos ejemplos de tratamiento combinado son: el uso de un IECA con un diurético o con un bloqueador de los canales de calcio. Estas combinaciones presentan diversas ventajas mecanicistas potenciales.

Al inducir una forma leve de depleción de volumen, los diuréticos tiazídicos activan el sistema renina-angiotensina. Si la respuesta es bloqueada por un IECA, el efecto antihipertensor de la tiazida se potencia. Además, la inhibición del sistema renina-angiotensina por sí misma promueve la natriuresis. Finalmente, la combinación de una tiazida y un IECA reduce la resistencia vascular sistémica.

Cuando un IECA se utiliza con un bloqueador de los canales de calcio, la combinación puede tener un efecto aditivo sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. La adición de un bloqueador de los canales de calcio también puede potenciar la vasodilatación periférica mediada por un IECA. Un estudio reciente (ensayo ACCOMPLISH) sugiere que la combinación de un IECA con un bloqueador de los canales de calcio podría reducir la incidencia de los episodios cardiovasculares en mayor medida que la combinación de un IECA con un diurético tiazídico, a pesar de presentar reducciones similares de la presión arterial.

TABLA 25-4. Indicaciones y contraindicaciones relativas de los agentes antihipertensores

CLASE DE FÁRMACO	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Hipertensión sistólica	Gota
Antagonistas β	Arteriopatía coronaria Insuficiencia cardíaca Migrañas Taquiarritmias	Asma Bloqueo cardíaco
Antagonistas α	Hipertrofia prostática	Insuficiencia cardíaca
Bloqueadores de los canales de calcio	Hipertensión sistólica	Bloqueo cardíaco
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)	Nefropatía diabética o de otro tipo Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio previo	Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia Embarazo
Antagonistas de los receptores AT_1	Tos inducida por los IECA Nefropatía diabética o de otro tipo Insuficiencia cardíaca	Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia Embarazo

Posibles factores demográficos

Algunos tipos de antihipertensores han demostrado ser más eficaces que otros en poblaciones especiales. También hay datos que indican que las distintas etiologías de la hipertensión podrían ser más o menos prevalentes en poblaciones diferentes.

Los pacientes de edad avanzada tienden a responder de forma más favorable a los diuréticos y a los bloqueadores de los canales de calcio de tipo dihidropiridina que a otros antihipertensores. Los antagonistas β tienen más probabilidades de causar una disfunción del nódulo SA o AV o de afectar la función del miocardio en pacientes de edad avanzada; es probable que estos efectos estén relacionados con una mayor prevalencia de trastornos del sistema de conducción y con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en dichos pacientes. Asimismo, los pacientes de edad avanzada también suelen tener disminuida la renina circulante y han demostrado responder peor a los IECA.

La hipertensión en los pacientes de ascendencia africana parece responder peor a los diuréticos y a los bloqueadores de los canales de calcio que a los antagonistas β y a los IECA. (Una excepción notable es la respuesta favorable de los jóvenes afroamericanos al tratamiento con antagonistas β.) Los informes indican que algunos afroamericanos pueden tener menos renina circulante y esto podría explicar la observación de que los IECA son menos eficaces en estos pacientes. Asimismo, los informes sugieren que la prevalencia de la sensibilidad al Na^+ es considerablemente mayor en algunos afroamericanos, incluidos tanto el grupo hipertensivo como el normotensivo. Aunque no se ha estudiado en detalle, hay algunas pruebas que muestran una capacidad de respuesta distinta a las diferentes clases de antihipertensores en el grupo de hipertensos asiáticos e hispanos.

A pesar de estas observaciones demográficas, los beneficios clínicos de la selección de fármacos en base a la distinta capacidad de respuesta a los tipos de fármacos específicos no se han evaluado de forma sistemática. Por ejemplo, aunque los pacientes de edad avanzada hayan demostrado responder peor a los antagonistas β, los resultados del ensayo Systolic Hypertension in the Elderly Project (ensayo SHEP) indican que, de hecho, los antagonistas β y los diuréticos están asociados a la reducción de la mortalidad y este efecto favorable del tratamiento se de-

CASO, PARTE II: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Se trata al señor N. por hipertensión con una dosis baja de hidroclorotiazida y un IECA. Regresa para las visitas de seguimiento al mes y a los 6 meses e informa de que se encuentra bien. Sigue el tratamiento prescrito fielmente y nota una mejora definitiva de la capacidad de ejercicio. Sus controles de presión arterial regulares presentan ahora valores de 130 a 150/86 a 90 mm Hg. El perfil lipídico sérico destaca por presentar un aumento total de colesterol, con un LDL moderadamente elevado. Se añade al tratamiento una dosis baja de ácido acetilsalicílico (AAS). También se aconseja un tratamiento con un hipolipidemiante, pero el señor N. no acepta, solicitando que, en su lugar, se controle de nuevo su perfil lipídico tras un período de modificación de la dieta y del estilo de vida.

Destaca una prueba de tolerancia al ejercicio que se realiza 1 año después de su visita inicial para verificar la mejora de la capacidad de ejercicio (10 MET de capacidad), con reducción de los valores de frecuencia cardíaca y de presión arterial durante el ejercicio máximo cuando se compara con el estudio original (120 lat/min y 190/90 mm Hg, respectivamente); no hay evidencia de isquemia de miocardio según los criterios electrocardiográficos. Una determinación repetida del c-LDL muestra que se encuentra en el intervalo normal (128 mg/dl). Se mantiene su medicación (AAS, hidroclorotiazida e IECA) y se establece una rutina de seguimiento.

Una semana más tarde, el señor N. sufre una aparición repentina de presión retroesternal grave. Está visiblemente diaforético y disneico. Llama al teléfono de urgencias y es trasladado al servicio local de urgencias, donde un ECG muestra taquicardia sinusal y elevación del segmento ST en las derivaciones inferiores. Se lleva a cabo un cateterismo cardíaco de urgencia, que confirma la oclusión total de una arteria coronaria dominante derecha y se practica una angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de una endoprótesis *(stent).* El proceso se lleva a cabo con éxito, y el paciente sigue sin dolor de pecho y está hemodinámicamente estable. El ECG y los cambios de la enzima sérica (creatina cinasa máxima, 2 400 IU/l [normal, 60-400 IU/l]; fracción de la isoforma cardíaca [MB], positiva) concuerdan con un infarto de miocardio en evolución. La repetición de la ecocardiografía inmediatamente después del alta del señor N. del hospital muestra una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica con una fracción de eyección ventricular izquierda del 40 % (normal, > 55 %); la pared inferior de la base al ápice es acinética, con un adelgazamiento del miocardio en su región acinética.

Preguntas

4. ¿Qué tipo de agente hipolipidemiante es adecuado para este paciente?
5. ¿Qué intervenciones farmacológicas son apropiadas durante el intervalo que transcurre entre la evaluación del servicio de urgencias del paciente y la realización del cateterismo cardíaco?
6. ¿Cuáles son los componentes más importantes del tratamiento farmacológico posterior al infarto de miocardio en el contexto de una disfunción ventricular izquierda?

muestra al cabo de varios años de haberse iniciado. De forma similar, aunque los informes sugieran que los afroamericanos responden peor a los antagonistas β y a los IECA, sería difícil aplicar estas observaciones al tratamiento de un afroamericano hipertenso y diabético con nefropatía crónica o defender el uso de un diurético tiazídico en un afroamericano hipertenso con antecedentes de infarto de miocardio. Finalmente, debe subrayarse el hecho de que el riesgo de que tengan lugar acontecimientos adversos relacionados con la hipertensión no puede explicarse únicamente por el grado de elevación de la presión arterial. A la inversa, el espectro completo de beneficios del tratamiento no puede explicarse sólo por la magnitud de la disminución de la presión arterial. Por estas razones, la observación empírica sobre el hecho de que algunos antihipertensores no reducen la presión arterial de forma tan eficaz en algunos pacientes no significa necesariamente que estos fármacos serán menos eficaces a la hora de prevenir la morbilidad y la mortalidad futuras por enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Estas cuestiones siguen siendo el foco de atención de las actuales investigaciones.

Crisis hipertensiva

El término **crisis hipertensiva** hace referencia a los síndromes clínicos que se caracterizan por elevaciones graves (normalmente agudas) de la presión arterial. Este aumento brusco de la presión arterial puede producir lesiones vasculares agudas y lesiones derivadas en el órgano diana. Aunque la mayoría de los casos de hipertensión grave se denominaron, hace tiempo, «crisis hipertensiva» o «hipertensión maligna», en la actualidad se intenta distinguir entre aquellos pacientes cuya elevación de la presión arterial y cuyas lesiones vasculares son agudas **(emergencia hipertensiva)** del grupo de pacientes en los que el curso temporal de la elevación de la presión arterial es más gradual y la lesión en el órgano diana es crónica y evoluciona de forma lenta.

Una verdadera emergencia hipertensiva es una enfermedad potencialmente letal en la que la elevación de la presión arterial grave y aguda se asocia a una lesión vascular aguda. La lesión vascular puede manifestarse clínicamente con hemorragias retinianas, papiledema, encefalopatía e insuficiencia renal aguda (o aguda superpuesta a crónica); este síndrome suele asociarse con insuficiencia ventricular izquierda aguda. La patogenia de la hipertensión maligna sigue sin estar clara. Sin embargo, es probable que la **necrosis arteriolar fibrinoide** contribuya a los signos y síntomas de este síndrome. La necrosis arteriolar fibrinoide de los lechos vasculares específicos puede conducir a una lesión vascular aguda y a una hipoperfusión del órgano diana (p. ej., insuficiencia renal, ictus cerebral). La necrosis arteriolar fibrinoide puede producir también una anemia hemolítica microangiopática.

El tratamiento de pacientes que sufren una emergencia hipertensiva requiere una rápida reducción de la presión arterial para prevenir lesiones en el órgano diana. Entre los fármacos que se utilizan para tratar esta enfermedad se incluyen vasodilatadores parenterales (p. ej., clevidipino, nitroprusiato, fenoldopam y nicardipino), diuréticos (como la furosemida) y/o antagonistas β (como el labetalol). Debido a la agudeza del síndrome y a la necesidad de ajustar cuidadosamente las dosis de estos potentes

antihipertensores, los pacientes son hospitalizados para recibir el tratamiento. Después de haber controlado el episodio agudo, se intenta reducir la presión arterial al rango normal del paciente con mayor precaución en un período más largo (12-24 h), intentando reducir el riesgo de hipoperfusión del órgano crítico y de extensión de la lesión vascular.

Aunque la hipertensión maligna es una emergencia médica potencialmente mortal, representa una expresión poco común de la enfermedad hipertensiva que ocurre en mucho menos del 1% de los pacientes hipertensos. Son más habituales los casos de **urgencia hipertensiva,** en los que la elevación de la presión arterial es menos aguda y la enfermedad del órgano diana existe desde hace algún tiempo. Las enfermedades ilustrativas de urgencia hipertensiva incluyen el ictus cerebral o el infarto de miocardio acompañado de una elevación grave de la presión sanguínea o insuficiencia cardíaca izquierda con hipertensión grave.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica, la principal causa de muerte en Estados Unidos, es la responsable de más de 500 000 muertes cada año. Desde la implantación de las unidades de cuidados intensivos cardíacas a principios de la década de 1960, una mejora en el conocimiento de la biología de la cardiopatía isquémica ha dado lugar a un espectro de avances diagnósticos y terapéuticos. Estos avances, junto con una mayor concienciación pública, un estilo de vida más saludable y un mayor esfuerzo por mejorar tanto las estrategias de prevención primarias como secundarias, han provocado una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica.

En lo relativo a la farmacoterapia, la cardiopatía isquémica puede clasificarse en dos grandes categorías: **arteriopatía coronaria crónica (ACC)** y **síndrome coronario agudo (SCA).** Cada una de estas presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica tiene una patogenia distinta y, por lo tanto, las estrategias farmacológicas que se utilizan para tratar estas distintas entidades clínicas difieren en cuanto a las preferencias. El objetivo terapéutico en pacientes con ACC consiste en *mantener el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio;* en pacientes con SCA, el objetivo se basa en *restaurar y/o mantener la permeabilidad de la luz de la arteria coronaria* (fig. 25-4).

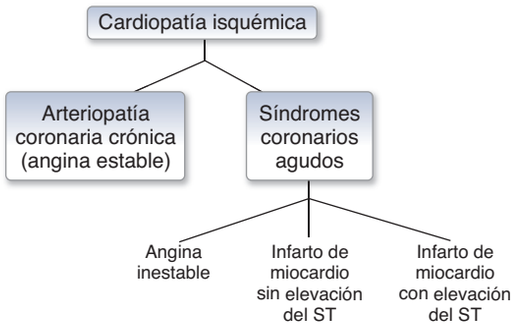


FIGURA 25-4. Clasificación de la cardiopatía isquémica. La cardiopatía isquémica se divide en dos grandes categorías: la arteriopatía coronaria crónica y los síndromes coronarios agudos. La angina estable es la manifestación prototípica de la arteriopatía coronaria crónica. Los síndromes coronarios agudos constituyen una serie (no necesariamente en progresión lineal) de presentaciones clínicas, entre las que se incluyen la angina inestable, el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y el infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Arteriopatía coronaria crónica

La ACC se caracteriza por una reducción de la reserva vasodilatadora coronaria. En condiciones de estrés hipertensivo (es decir, el estrés que requiere un flujo sanguíneo coronario [FSC] mayor), esto puede traducirse en un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio, dando lugar a anomalías cardíacas funcionales (mala contracción de la zona isquémica del miocardio), así como a los síntomas clínicos de la ACC. La fisiología básica del suministro y la demanda de oxígeno del miocardio se aborda en el capítulo 21. Los desequilibrios en el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio se producen principalmente como resultado de la reducción del flujo coronario y la disfunción endotelial.

Disminución del flujo coronario

La vasculatura coronaria se compone de dos tipos de vasos: vasos epicárdicos próximales grandes y vasos endocárdicos distales pequeños. Los vasos epicárdicos son los sitios en los que con mayor frecuencia se forma un ateroma; en los estados patológicos, el flujo sanguíneo arterial coronario total está limitado por la extensión de la estenosis del vaso epicárdico. En cambio, los vasos endocárdicos regulan la resistencia vascular coronaria intrínseca en respuesta a los cambios metabólicos locales. Cuando aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, los vasos endocárdicos se dilatan como respuesta a los factores metabólicos locales, dando lugar a un aumento regional del flujo sanguíneo del miocardio y, por tanto, proporcionando más oxígeno a estos tejidos activos metabólicamente.

La **angina de pecho** (fig. 25-5) es la principal manifestación clínica de la ACC. Este síntoma se caracteriza por un malestar de carácter opresivo precordial que procede de una isquemia de miocardio. La mayoría de los pacientes con ACC presentan **angina estable,** un síndrome clínico en el que *el dolor torácico isquémico aparece con esfuerzos característicos y reproducibles* (p. ej., subir un tramo de escaleras). Desde el punto de vista patológico, la ACC se asocia con la deposición subíntima de ateroma en las arterias coronarias epicárdicas. En general, las placas ateroescleróticas en los pacientes con angina estable crónica se caracterizan por una capa fibrosa suprayacente que es más gruesa y resistente a la rotura.

La causa inmediata de angina de pecho es *un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio.* En condiciones fisiológicas normales, el FSC se modula cuidadosamente para garantizar una perfusión del tejido adecuada en respuesta a las necesidades cambiantes de oxígeno del miocardio. Esta capacidad para modular el flujo sanguíneo se denomina **reserva de flujo coronario:**

RFC = FSC máximo/FSC en reposo

donde RFC es la reserva de flujo coronario y FSC el flujo sanguíneo coronario. En las personas sanas, el FSC máximo es aproximadamente cinco veces mayor que el FSC en reposo. Debido a este amplio margen de seguridad, el FSC en reposo no disminuye hasta que una estenosis del epicardio excede del 80% al 90% del diámetro arterial original. Los cambios en el FSC máximo pueden observarse más fácilmente con el ejercicio, ya que el FSC máximo empieza a descender durante el ejercicio cuando una estenosis del epicardio excede del 50% al 70% del diámetro arterial original. En pacientes con ACC, el descenso del FSC está directamente relacionado con la gravedad de la estenosis arterial del epicardio; la reserva de flujo coronario podría estar más afectada como consecuencia de una disfunción endotelial (esta

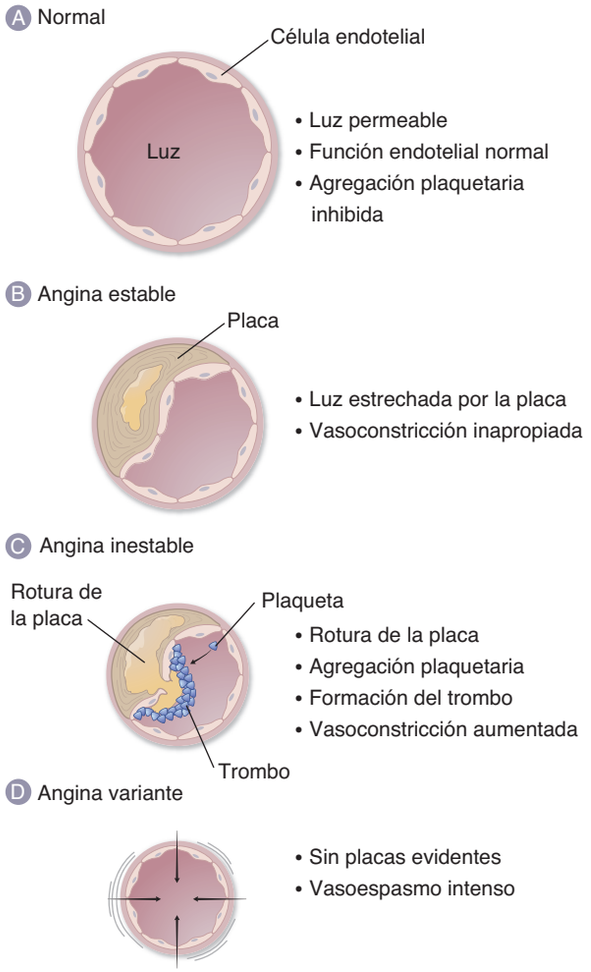


FIGURA 25-5. Fisiopatología de los síndromes de angina. A) Las arterias coronarias normales son muy permeables, el endotelio funciona con normalidad y se inhibe la agregación de plaquetas. **B)** En la angina estable, la placa ateroesclerótica y la vasoconstricción inadecuada (producida por la lesión endotelial) reducen el diámetro de la luz de los vasos, con lo que disminuye el flujo sanguíneo coronario. **C)** En la angina inestable, la rotura de la placa desencadena la agregación de las plaquetas, la formación de trombos y la vasoconstricción. Dependiendo del lugar anatómico de la rotura de las placas, este proceso puede evolucionar a un infarto de miocardio sin onda Q (sin elevación del segmento ST) o con onda Q (con elevación del segmento ST). **D)** En la angina variante no aparecen placas de ateroesclerosis y la isquemia es provocada por el intenso vasoespasmo.

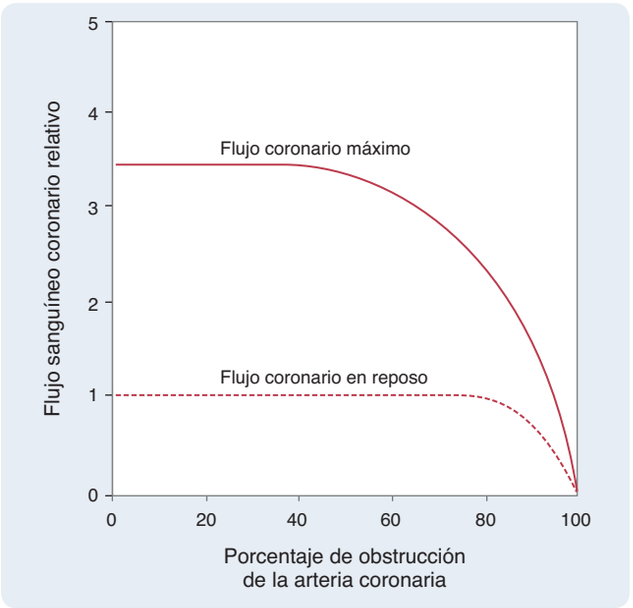


FIGURA 25-6. Efecto de la oclusión de la arteria coronaria en el flujo sanguíneo coronario en reposo y máximo. La *línea de puntos* muestra el flujo sanguíneo coronario en reposo, y la *línea continua* representa el flujo sanguíneo máximo cuando existe dilatación completa de las arterias coronarias distales. La comparación de estas dos líneas muestra que el flujo sanguíneo coronario máximo se ve comprometido cuando la lesión ocluye más de un 50 % de la luz arterial, mientras que el flujo sanguíneo coronario en reposo no se ve afectado prácticamente hasta que la lesión exceda alrededor de un 80 % del diámetro arterial. El eje *y* representa el flujo sanguíneo arterial coronario en relación con el flujo de una arteria coronaria en reposo con un 0 % de oclusión.

cuestión se trata más adelante), dando lugar a una mayor reducción del FSC. En períodos en los que la demanda de oxígeno del miocardio excede el suministro, tiene lugar la isquemia asociada a la demanda y el paciente sufre angina de pecho.

El grado de estenosis de la arteria epicárdica y el grado de dilatación compensatoria de la arteria endocárdica determinan las consecuencias hemodinámicas de una placa ateroesclerótica (fig. 25-6). Si las arterias endocárdicas son normales, una estenosis epicárdica que estrecha el diámetro de la luz arterial en menos de un 50 % no reduce de forma significativa el flujo sanguíneo coronario máximo. Sin embargo, si la estenosis estrecha el diámetro de la luz arterial en más de un 80 %, los vasos endocárdicos deben dilatarse para proporcionar una perfusión adecuada al miocardio, incluso en reposo. La necesidad de que los vasos endocárdicos se dilaten en reposo atenúa la reserva de flujo coronario, porque así los vasos endocárdicos no pueden dilatarse en mayor medida durante el ejercicio. La reducción de la RFC conduce a un flujo sanguíneo del miocardio inadecuado durante el estrés hiperémico. La isquemia de miocardio puede tener lugar en reposo cuando la estenosis de la arteria epicárdica excede el 90 % del diámetro de la luz: en estas condiciones, los vasos endocárdicos no pueden mantener una perfusión del miocardio adecuada ni siquiera en la dilatación máxima.

Disfunción endotelial

Disfunción endotelial es un término general que se aplica a la regulación patológica de las células endoteliales. Desde el punto de vista clínico, la disfunción endotelial se manifiesta con un tono vascular anormal y propiedades protrombóticas.

El tono vascular anormal es el resultado de un control endotelial desregulado de la contracción del músculo liso: los lechos arteriales con disfunción endotelial no pueden dilatarse para responder a los estímulos hiperémicos. Por ejemplo, cuando el estrés psicológico o el esfuerzo físico desencadena la activación del sistema nervioso simpático (SNS), dos fuerzas opuestas actúan en el endotelio vascular coronario: la vasoconstricción mediada por catecolaminas y la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO). Normalmente, la liberación endotelial del NO es estimulada por la fuerza de cizallamiento sobre el endotelio vascular coronario que resulta de un aumento del flujo sanguíneo. Finalmente, los efectos vasodilatadores del NO predominan sobre los efectos vasoconstrictores de la activación del SNS, y el efecto resultante es la vasodilatación coronaria. Sin embargo, cuando se lesiona el endotelio vascular, la producción de vasodilatadores endoteliales disminuye y predomina la vasoconstricción mediada por catecolaminas.

Dado que el endotelio también desempeña un papel determinante en la regulación de la activación de plaquetas y en la cascada de la coagulación, la disfunción endotelial puede promover la coagulación sanguínea (trombosis) en el lugar de la lesión endotelial. El NO y la prostaciclina derivados del endotelio ejercen efectos antiagregantes significativos y las moléculas de la superficie de las células endoteliales sanas tienen importantes propiedades anticoagulantes (v. cap. 22). Las lesiones endoteliales reducen la capacidad del endotelio de utilizar estos mecanismos antiagregantes y anticoagulantes endógenos, dando lugar a una predominancia local de los factores procoagulantes y aumentando la probabilidad de activación del factor de coagulación y de las plaquetas.

Síndromes coronarios agudos

Los SCA suelen estar causados por la fisura o rotura de las placas ateroescleróticas. Las denominadas **placas inestables** o **vulnerables** se caracterizan por finas capas fibrosas que tienden a romperse. La rotura de las placas da lugar a la exposición de factores procoagulantes, como el colágeno subendotelial (fig. 25-7), que activa la cascada de la coagulación y las plaquetas. En circunstancias fisiológicas, la hemostasia en el lugar de la lesión vascular está autolimitada por los mecanismos anticoagulantes endógenos (v. cap. 22). Sin embargo, el endotelio disfuncional que recubre la placa ateroesclerótica no puede elaborar suficientes factores anticoagulantes para controlar el alcance de la formación de coágulos. La coagulación desregulada puede, por lo tanto, dar lugar a la formación de trombos intraluminales, que conducen a una isquemia de miocardio y, potencialmente, a lesiones irreversibles en el miocardio.

Los tres subtipos de SCA son: la **angina inestable (AI),** el **infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST)** y el **infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST).** En la **AI,** los pacientes sufren una aceleración de la frecuencia o gravedad del dolor torácico, o nueva aparición de dolor anginoso, o el característico dolor precordial de la angina que ocurre de forma repentina durante el descanso. Las evidencias enzimáticas del infarto del tejido (p. ej., elevación de la troponina) están ausentes en la AI, pero los pacientes presentan un alto riesgo de infarto de miocardio por la presencia de una superficie protrombótica activa en el lugar de la rotura de la placa.

El **IMSEST** se produce cuando una placa inestable se rompe de forma repentina y pone en considerable peligro (pero no ocluye por completo) la luz de una arteria coronaria epicárdica. Dado que la arteria está parcialmente obstruida y que hay una superficie protrombótica persistente en el lugar de rotura de la placa, los pacientes con IMSEST presentan un riesgo elevado de volver a sufrir una isquemia. La fisiopatología y el tratamiento clínico de la AI y del IMSEST son muy similares y estos dos

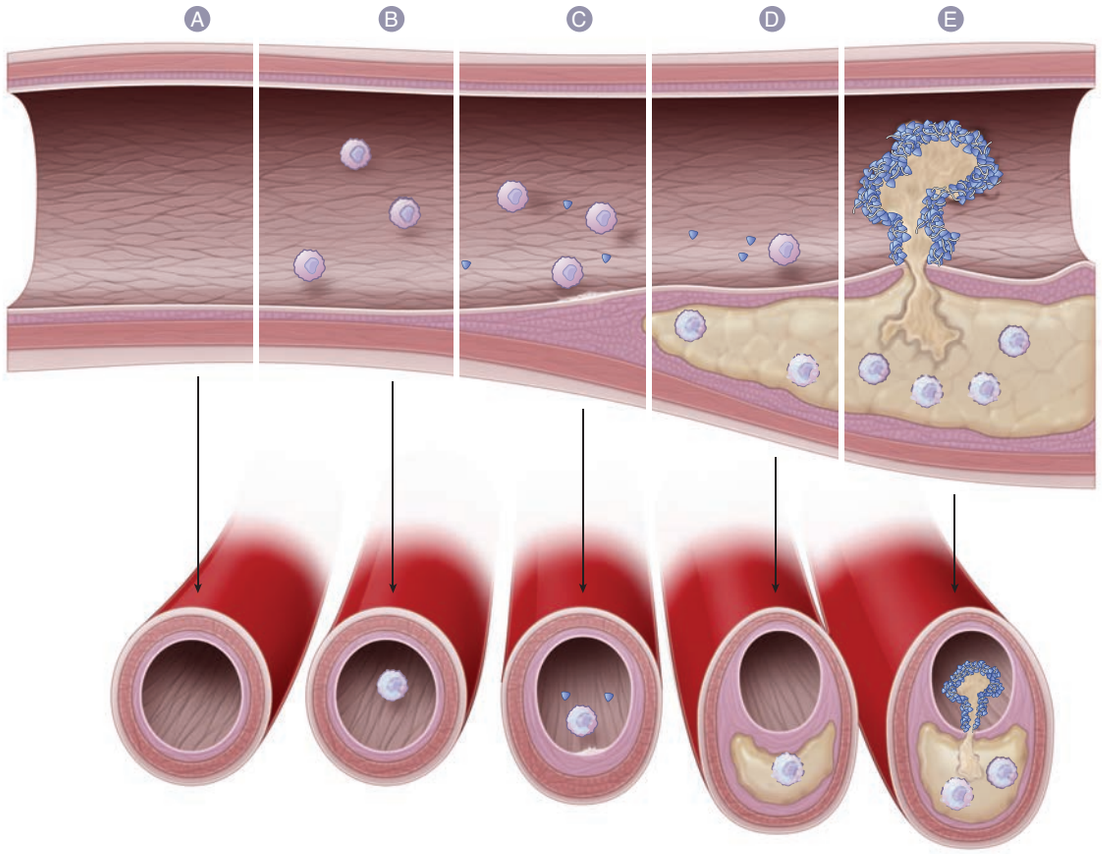


FIGURA 25-7. Patogenia de los síndromes coronarios agudos. A) Una arteria coronaria normal tiene un endotelio intacto rodeado de células musculares lisas. **B)** La activación o lesión de una célula endotelial recluta monocitos y linfocitos T al lugar de la lesión, dando lugar al desarrollo de un depósito de grasa. **C)** Un estrés oxidativo continuado sobre el depósito de grasa provoca el desarrollo de una placa ateroesclerótica. **D)** La apoptosis de macrófagos y la continua deposición de colesterol dan lugar a una mayor organización de placas y pueden inducir la expresión de proteínas inflamatorias adicionales y metaloproteinasas de la matriz. En esta etapa, la cubierta del fibroateroma sigue intacta. **E)** Una inflamación continuada en una placa ateroesclerótica produce el estrechamiento de la cubierta fibrosa y, finalmente, la erosión o rotura de la placa. La exposición de los componentes de la placa a la corriente sanguínea activa las plaquetas y la cascada de coagulación, con la resultante obstrucción arterial coronaria.

síndromes suelen denominarse con el acrónimo combinado **angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST).**

Si el trombo intraluminal ocluye por completo la arteria coronaria epicárdica en el punto de rotura de la placa, el flujo sanguíneo se interrumpe a partir del lugar de obstrucción. La oclusión arterial epicárdica total y persistente proporciona la base de una lesión de miocardio aguda **(IMEST)** que evolucionará inexorablemente a un infarto transmural a menos que se restablezca la perfusión. Este síndrome clínico también puede presentarse como una **muerte súbita cardíaca** fuera del hospital (~30% de los pacientes); en estos casos, la muerte suele estar causada por la inestabilidad eléctrica del miocardio inducida por la isquemia. En ausencia de una inestabilidad eléctrica fatal, el IMEST se presenta con un dolor constante en el pecho que suele ir acompañado de disnea e insuficiencia cardíaca izquierda isquémica. *La mortalidad del IMEST se reduce de forma significativa con una rápida resolución de la obstrucción epicárdica total. Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento en este tipo de infarto es la pronta reperfusión de la arteria obstruida.*

El alcance de la necrosis del miocardio tras una lesión isquémica depende de la masa del miocardio perfundida por la arteria obstruida, el lapso de tiempo durante el cual la arteria se obstruye totalmente y el grado de circulación colateral. Las zonas del miocardio perfundidas directa y exclusivamente por la arteria obstruida sufren una extensa lesión isquémica. La muerte celular tiene lugar en un «frente de onda» que avanza de forma espacial y temporal desde la región subendocárdica a la superficie epicárdica del miocardio. Como consecuencia, el alcance de la «transmuralidad» de un infarto de miocardio mantiene una relación directa con la duración de la obstrucción de la arteria coronaria. Junto a la región de necrosis transmural, una zona de los bordes del miocardio recibe nutrientes y oxígeno de los vasos colaterales; esta perfusión colateral puede sostener la viabilidad de las células de la zona de los bordes durante algún tiempo. Sin embargo, en ausencia de una reperfusión de la arteria obstruida (causante del infarto), la lesión letal de los cardiomiocitos también tiene lugar al final en estas zonas.

TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Tal y como ya se ha señalado, tanto la fisiopatología como la gestión clínica de la cardiopatía isquémica son diferentes en pacientes con ACC si se comparan con los pacientes que sufren SCA. La ACC deriva de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio y el tratamiento de la misma se concentra en modular este equilibrio, normalmente reduciendo la demanda de oxígeno. Por otra parte, el tratamiento de los SCA se basa en restablecer y mantener la permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica obstruida tan rápido como sea posible. Todos los pacientes con ACC, independientemente de la presentación clínica, también necesitan una modificación de los factores de riesgo subyacentes, como un tratamiento agresivo hipolipidemiante y control de la presión arterial.

Arteriopatía coronaria crónica

El objetivo del tratamiento en la ACC consiste en restablecer el equilibrio entre el suministro de oxígeno al miocardio (flujo sanguíneo de la arteria coronaria) y la demanda (consumo de oxígeno del miocardio). *Los tratamientos farmacológicos se concentran en reducir la demanda de oxígeno del miocardio,* que está determinada por la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el estrés parietal ventricular (v. cap. 21). Los fármacos antianginosos pueden clasificarse según su impacto sobre estos parámetros.

Antagonistas de receptores adrenérgicos β

La activación de los receptores adrenérgicos β_1 por parte del sistema simpático suprarrenal da lugar a un aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y de la conducción a través del nódulo AV. Además, los antagonistas que actúan como receptores adrenérgicos β_1 reducen el ritmo sinusal, el inotropismo y ralentizan la conducción del nódulo AV.

Los antagonistas de receptores adrenérgicos β_1 (también llamados «bloqueadores β») constituyen la piedra angular de los tratamientos en pacientes con angina estable crónica. *Los antagonistas β reducen la demanda de oxígeno del miocardio al reducir la frecuencia cardíaca y la contractilidad,* y la reducción de la frecuencia cardíaca inducida por el fármaco también puede aumentar la perfusión del miocardio mediante una prolongación del tiempo de llenado diastólico. Cuando se utilizan en la angina crónica, los antagonistas β reducen tanto la frecuencia cardíaca en reposo como la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio físico y retrasan el tiempo de aparición de la angina. Las pautas de dosificación de los antagonistas β son específicas para cada fármaco, reflejando la farmacocinética característica de cada agente concreto. Por regla general, la dosis de fármaco se ajusta para mantener la frecuencia cardíaca en reposo a unos 50 lat/min y la frecuencia cardíaca máxima durante el esfuerzo a unos 110 lat/min a 120 lat/min.

Los antagonistas β suelen administrarse de forma conjunta con los nitratos orgánicos en pacientes con angina estable. Esta combinación suele ser más eficaz que ningún otro agente utilizado de forma aislada. Los antagonistas β también se combinan a menudo con los bloqueadores de los canales de calcio –normalmente con agentes del tipo dihidropiridina (v. más adelante). (En los primeros ensayos clínicos, las formulaciones de acción breve con el bloqueador del canal de calcio de tipo dihidropiridina nifedipino producían una taquicardia refleja cuando se administraban en régimen de monoterapia; esta taquicardia se atenuaba cuando se administraba el nifedipino de forma simultánea con un antagonista β. En la práctica actual, la disponibilidad de los agentes tipo dihidropiridina de acción prolongada ha reducido eficazmente este efecto adverso.)

Aunque los pacientes con angina estable suelen tolerar bien los antagonistas β, algunos casos clínicos requieren precaución. La combinación de los antagonistas β con los bloquedores de los canales de calcio del tipo de la dihidropiridina (p. ej., diltiazem o verapamilo) puede dar lugar a una supresión sinérgica de la automaticidad del nódulo SA (que derivaría en una bradicardia sinusal extrema) y/o de la conducción en el nódulo AV (dando lugar a un bloqueo de conducción AV de alto grado). De forma similar, debido a sus efectos depresores sobre los tejidos nodales, los antagonistas β pueden agravar el bloqueo AV de alto grado y/o una bradicardia ya existente. Sin embargo, teniendo en cuenta la clara y consistente reducción de la mortalidad asociada a los antagonistas β en los ensayos de prevención secundarios, si tales anomalías del ritmo son la mayor contraindicación para el uso de antagonistas β, actualmente la práctica clínica estándar consiste en implantar un marcapasos transvenoso permanente y posteriormente iniciar la administración del antagonista β. (**Los ensayos de prevención secundarios** prueban la eficacia de las intervenciones farmacológicas para reducir los episodios cardiovasculares adversos *en pacientes con una arteriopatía coronaria conocida.*)

En la actualidad se utilizan los antagonistas β también en pacientes con insuficiencia cardíaca clínicamente estable (v. más

adelante). Hay que hacer hincapié en el hecho de que el beneficio sobre la supervivencia demostrado en ensayos sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca tenía lugar cuando el tratamiento con estos fármacos se iniciaba en los períodos de estabilidad clínica. *Los antagonistas β no deben administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada*.

Cuando se emplean para intentar tratar el caso aislado de un paciente con **angina vasoespástica pura o variante** (es decir, la angina sin obstrucción de la arteria epicárdica; v. fig. 25-5), los antagonistas β pueden *inducir un vasoespasmo coronario* como consecuencia de una vasoconstricción mediada por un receptor α sin oposición. Los antagonistas β también pueden exacerbar el broncoespasmo en pacientes con asma y obstrucción crónica de las vías respiratorias. Sin embargo, en dichos pacientes, la decisión de excluir los antagonistas β debería basarse en una documentación objetiva de la agravación de la obstrucción del flujo respiratorio durante el tratamiento con antagonistas β. La enfermedad vascular periférica es otra contraindicación relativa del tratamiento con antagonistas β; la preocupación en estas circunstancias es el potencial de antagonismo de los receptores adrenérgicos β_2 que median en la dilatación de los vasos periféricos. En la práctica clínica, sin embargo, esta preocupación raramente está justificada. Además, los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen un riesgo extremadamente alto de sufrir una arteriopatía coronaria concomitante y es, por tanto, probable que se beneficien de forma significativa del tratamiento con antagonistas β.

Entre los efectos adversos comunes de los antagonistas β se incluyen: fatiga, letargo, insomnio e impotencia. Aunque el mecanismo preciso de la fatiga no está claro, la disminución de la capacidad de ejercicio está directamente relacionada con la reducción de la taquicardia fisiológica del ejercicio inducida por los fármacos. La impotencia que presenta el 1 % de los pacientes tratados con antagonistas β es debida a la inhibición de la vasodilatación periférica mediada por los receptores adrenérgicos β_2.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L en la membrana plasmática. La disminución resultante de la concentración de calcio intracelular tiene como efecto una reducción de la contracción de los cardiomiocitos y de las células musculares lisas vasculares (v. cap. 21).

Los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio y también podrían aumentar el suministro de oxígeno del miocardio. *Los bloqueadores de los canales de calcio reducen la demanda de oxígeno del miocardio mediante la disminución de la RVS y de la contractilidad cardíaca.* En la periferia, la entrada de calcio en las células musculares lisas vasculares es necesaria para la contracción de las células y, por lo tanto, es un factor determinante fundamental del tono vasomotor en reposo. Al bloquear la entrada de calcio, los bloqueadores de los canales de calcio causan la relajación del músculo liso vascular y de esta forma reducen la resistencia vascular sistémica. También pueden, teóricamente, incrementar el suministro de oxígeno al miocardio mediante el bloqueo de los aumentos mediados por el calcio en el tono vasomotor coronario; como resultado, la dilatación de los vasos epicárdicos y de los vasos arteriolares de resistencia podría, en teoría, aumentar el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, la contribución de este mecanismo vasodilatador coronario a los efectos clínicos de los bloqueadores de los canales de calcio es polémica, porque las anomalías metabólicas regionales derivadas de la isquemia miocárdica deberían producir una respuesta vasodilatadora máxima en ausencia de la modulación farmacológica.

Las diferentes clases de bloqueadores de los canales de calcio tienen efectos inótropos característicos sobre los cardiomiocitos. En comparación con el verapamilo y el diltiazem, las dihidropiridinas (como el nifedipino) son más selectivas para los canales de calcio de la vasculatura periférica. Sin embargo, todos los bloqueadores de los canales de calcio tienen el potencial de disminuir la función contráctil mediante la reducción del calcio intracelular en los cardiomiocitos. Por lo tanto, la insuficiencia cardíaca descompensada es una contraindicación para el uso de ciertos bloqueadores de los canales de calcio debido a sus efectos inótropos negativos. No obstante, la nueva generación de dihidropiridinas vasoselectivas, como el amlodipino y el felodipino, suelen ser toleradas por los pacientes con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y por tanto pueden ser administradas a pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y angina resistente al tratamiento.

Se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de calcio son tan eficaces como los antagonistas β en el tratamiento de la angina de pecho crónica estable. Si el tratamiento inicial de la angina de pecho sólo con antagonistas β no tiene éxito, los bloqueadores de los canales de calcio pueden emplearse en combinación con los antagonistas β o en monoterapia. Los bloqueadores de los canales de calcio parecen tener un efecto antianginoso mayor cuando se administran junto con antagonistas β que cuando se administran solos, aunque el tratamiento combinado puede provocar bradiarritmias (v. anteriormente). A pesar de esta eficacia demostrada de reducir los síntomas en pacientes con ACC, no hay evidencia de una reducción de la mortalidad asociada a la terapia de los bloqueadores de los canales de calcio en la prevención primaria o secundaria de pacientes con ACC.

A diferencia de los antagonistas β, los *bloqueadores de los canales de calcio pueden ser eficaces en el tratamiento de la angina vasoespástica.* Los bloqueadores de los canales de calcio alivian el espasmo de los vasos coronarios mediante la dilatación de las arterias coronarias epicárdicas y de los vasos arteriolares de resistencia. La administración conjunta de nitratos con bloqueadores de los canales de calcio es una práctica común en el tratamiento de la angina vasoespástica.

Nitratos

Los nitratos orgánicos ejercen su efecto terapéutico fundamental mediante la dilatación de las venas periféricas de capacitancia, lo que disminuye la precarga y reduce la demanda de oxígeno del miocardio (v. cap. 21). Algunos investigadores sostienen que los nitratos también aumentan el flujo sanguíneo miocárdico al reducir el tono vasomotor coronario, aunque la capacidad vasodilatadora progresiva sea todavía motivo de debate en los pacientes con isquemia miocárdica regional. Los nitratos sí tienen un efecto vasodilatador coronario en pacientes con angina vasoespástica y también tienen una actividad antiagregante plaquetaria. En pacientes con *angina de esfuerzo estable*, los nitratos mejoran la tolerancia al ejercicio cuando se emplean en monoterapia y actúan de forma sinérgica con los antagonistas β o con los bloqueadores de los canales de calcio. Los comprimidos sublinguales de nitroglicerina o los aerosoles de nitroglicerina son eficaces para el alivio inmediato de la angina de esfuerzo. Siempre y cuando se permitan intervalos libres de nitratos (para atenuar el desarrollo de la tolerancia), los nitratos de acción prolongada (p. ej., el dinitrato y el mononitrato de isosorbida) también son eficaces para la profilaxis y en el tratamiento de la angina de esfuerzo. Además, los nitratos son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia ventricular izquierda, tanto aguda como crónica. Este efecto del tratamiento se relaciona con la poderosa acción vasodilatadora de los nitratos, lo que provoca una redistribución

periférica del volumen intravascular y una notable reducción de la precarga. El efecto antiisquémico de los nitratos podría ser especialmente útil en pacientes con disfunción diastólica a consecuencia de una isquemia. En este contexto clínico, los nitratos podrían afectar tanto a la reducción de la precarga como a la restauración de la distensibilidad diastólica normal y del llenado. El desarrollo de la tolerancia es el mayor obstáculo del uso prolongado de los nitratos. A través de unos mecanismos que no son todavía muy claros (v. cap. 21) se desarrolla tolerancia al efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de estos fármacos. Los regímenes de dosificación que estipulan intervalos libres de nitratos suficientemente largos (8-12 h) pueden prevenir la tolerancia a los nitratos. La cefalea, el efecto adverso más común del tratamiento con nitratos, puede manifestarse como resultado de la dilatación de los vasos cerebrales.

Ácido acetilsalicílico

La activación de las plaquetas es determinante en la formación de trombos (v. cap. 22) y los agentes antiplaquetarios desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con arteriopatía coronaria. El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, una enzima necesaria para la generación del compuesto proagregante tromboxano A_2 (TxA_2). Por lo tanto, la inhibición plaquetaria como resultado de la administración de AAS persiste durante la vida útil de las plaquetas (~10 días). A menos que existan contraindicaciones específicas, el AAS es un tratamiento esencial para los pacientes con ACC. El AAS se usa para prevenir la trombosis arterial que causa ictus, ataques isquémicos transitorios, así como el infarto de miocardio. *El AAS es más eficaz como antiplaquetario selectivo cuando se toma en dosis bajas y/o intervalos poco frecuentes* (v. cap. 22). Los datos clínicos han demostrado un beneficio significativo del tratamiento con AAS en pacientes con AI (~50 % de reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio no mortal). El AAS está contraindicado en pacientes con alergia conocida al fármaco; en este caso, el clopidogrel está indicado como una alternativa. El AAS y otros agentes antiplaquetarios deben emplearse con precaución en pacientes con función hepática alterada, ya que estos pacientes podrían tener una diátesis hemorrágica, debido a la disminución de los factores de coagulación circulantes sintetizados en el hígado. El uso del AAS también predispone a efectos adversos gastrointestinales como la gastritis y la úlcera péptica; estos efectos pueden aliviarse a menudo con la administración conjunta de agentes que disminuyen la producción de ácido gástrico (v. cap. 46).

Agentes hipolipidemiantes

Los estudios clínicos indican que, en pacientes con arteriopatía coronaria conocida, la administración de fármacos que disminuyen el colesterol LDL (c-LDL) sérico reduce el riesgo de episodios cardiovasculares isquémicos. (Consultar el capítulo 19 para una discusión detallada sobre los agentes hipolipidemiantes.) La selección de un determinado agente hipolipidemiante se basa tanto en los datos de los ensayos clínicos como en el fenotipo lipídico del paciente.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son los agentes hipolipidemiantes más utilizados y más estudiados. Debido a que la HMG-CoA reductasa media el primer paso obligatorio en la biosíntesis de esteroles, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen drásticamente el alcance de la síntesis hepática de colesterol. Esta reducción tiene como resultado una mayor expresión del receptor de LDL hepático, y por lo tanto aumenta el aclaramiento de las partículas de lipoproteína que contienen colesterol del torrente sanguíneo. Los ensayos clínicos (p. ej., el Scandinavian Simvastatin Survival Study y el Cholesterol and Recurent Events Study) demuestran que el tratamiento hipolipidemiante reduce las tasas de episodios cardiovasculares en pacientes con arteriopatía coronaria. Todos los pacientes que sufrieron un infarto de miocardio deben recibir tratamiento con una estatina, cuyo objetivo es alcanzar cifras de c-LDL de 70 mg/dl o menos. La modificación de la alimentación y del estilo de vida también debe incluirse como parte de un enfoque integral para la prevención primaria y secundaria. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas o durante la lactancia.

Moduladores metabólicos

Algunos pacientes con angina estable continúan experimentando angina de pecho con frecuencia a pesar de los mejores intentos con respecto al tratamiento médico y la revascularización miocárdica. En estos casos, los moduladores metabólicos que aumentan la eficiencia del empleo de ATP pueden ser clínicamente útiles. En esta clase de fármacos, la **ranolazina** está autorizada para el tratamiento de segunda línea de la angina resistente a pesar del tratamiento a dosis máximas. Los ensayos clínicos con ranolazina en la angina estable han demostrado tolerancia al esfuerzo y disminución de la frecuencia de los síntomas de angina en comparación con placebo. Otros moduladores metabólicos siguen siendo el foco de atención de las actuales investigaciones y del desarrollo de fármacos.

Angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

La AI y el IMSEST pueden manifestarse como la primera presentación de la arteriopatía coronaria o en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria estable. (En esta última circunstancia, las estrategias de tratamiento apropiadas para la AI tienen prioridad sobre las de la anteriopatía coronaria estable.) Se estima que, sin el tratamiento indicado, los pacientes con AI tienen un riesgo del 15 % al 20 % de progresión a infarto agudo de miocardio en un período de 4-6 semanas. Un tratamiento agresivo puede reducir este riesgo en más del 50 %. En los pacientes con AI no hay evidencias manifiestas de lesión miocárdica, mientras que en los pacientes con IMSEST se ha observado un aumento de los biomarcadores que indican necrosis de los cardiomiocitos. La AI sin tratar puede progresar a IMSEST o el IMSEST puede ser el resultado inicial de la rotura de la placa con una inflamación considerable y coagulación en el sitio de la rotura.

Los objetivos del tratamiento de AI/IMSEST son aliviar los síntomas isquémicos y evitar la formación adicional de trombos en el sitio de rotura de la placa. El tratamiento para AI/IMSEST incluye AAS, heparina y antagonistas β. Otros antiplaquetarios (los antagonistas de GPIIb-IIIa y los antagonistas del receptor de ADP) y/o inhibidores directos de la trombina (bivalirudina) están indicados en pacientes de alto riesgo para prevenir la formación adicional de trombos (fig. 25-8). Aunque los fármacos antianginosos convencionales no tienen un impacto demostrable en la mortalidad a causa de AI/IMSEST, estos agentes «basados en la demanda» también se utilizan empíricamente para aliviar los síntomas.

Los trombolíticos están contraindicados en pacientes con AI/IMSEST: el uso de estos fármacos en la AI/IMSEST se ha asociado a un aumento significativo de la morbilidad y a una tendencia hacia una mayor mortalidad. Si las molestias isquémicas torácicas se repiten tras iniciar el tratamiento, o si un paciente presenta ciertas características de alto riesgo, se hace necesaria

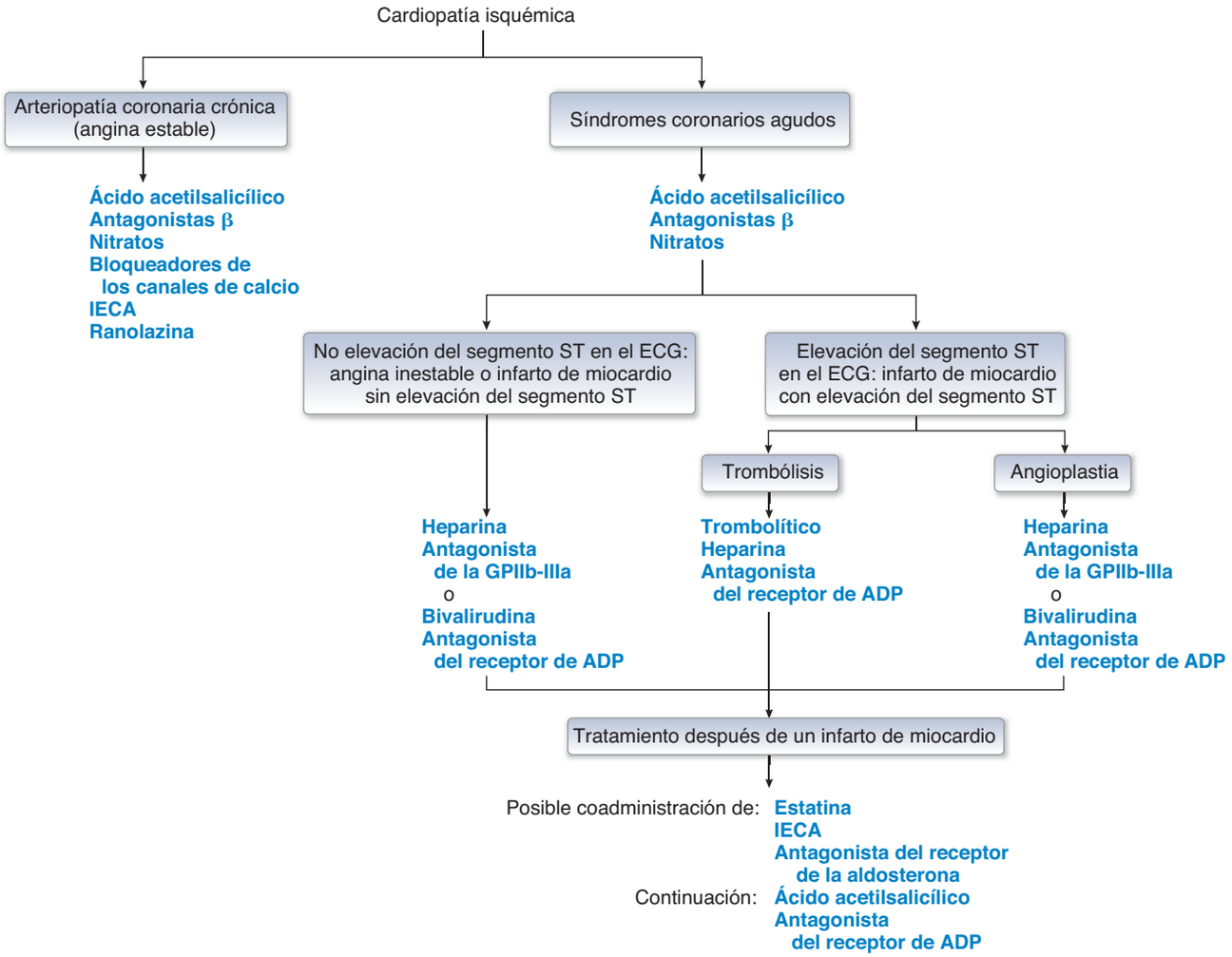


FIGURA 25-8. Tratamiento farmacológico de los síndromes coronarios agudos. A todos los pacientes con arteriopatía coronaria crónica se les administra ácido acetilsalicílico (AAS), a menos que exista una contraindicación potencialmente mortal. Los antagonistas β, los nitratos, los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y la ranolazina se utilizan principalmente para reducir la demanda de oxígeno del miocardio. A todos los pacientes con síntomas preocupantes sobre un posible síndrome coronario agudo (SCA) se les administra AAS y, si lo toleran bien, un antagonista β. Los nitratos por vía sublingual o intravenosa también pueden administrarse para aliviar el malestar en el pecho y para minimizar la isquemia. Los hallazgos electrocardiográficos de la elevación del segmento ST deberían impulsar las medidas de urgencia para recanalizar la arteria obstruida, ya sea con un trombolítico (trombólisis) o bien mediante una revascularización mecánica (angioplastia). Los tratamientos farmacológicos adyuvantes para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST podrían incluir AAS, antagonistas β, nitratos, heparina, antagonistas del receptor de ADP y antagonistas de la GPIIb-IIIa o bivalirudina. Para los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST en el ECG, las pruebas analíticas que demuestren lesión en los miocitos (p. ej., la troponina I y la troponina T) determinan si el paciente se clasifica como afectado de una angina inestable o un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. En cualquiera de los casos, el tratamiento incluye generalmente la administración de AAS, antagonistas β, nitratos, antagonistas del receptor de ADP y bivalirudina o heparina con antagonistas de la GPIIb-IIIa. Para todos los pacientes con SCA, el tratamiento de un infarto de miocardio debería incluir la modificación de los factores de riesgo, añadiendo posiblemente hipolipidemiantes (estatinas), IECA, antagonistas del receptor de la aldosterona y continuando el tratamiento con AAS y antagonistas del receptor de ADP.

la realización de una coronariografía urgente (con revascularización guiada por los hallazgos angiográficos).

Fármacos antianginosos

La nitroglicerina intravenosa se administra a menudo durante las primeras 24 h después del inicio de la AI del IMSEST. La formulación intravenosa se utiliza para alcanzar y mantener concentraciones predecibles del fármaco en la sangre. Después de 24 h, al paciente asintomático se le puede cambiar el tratamiento por un nitrato oral de acción prolongada. La demanda de oxígeno del miocardio también debería reducirse mediante la administración conjunta de un antagonista adrenérgico β. Incluso sin síntomas de dolor torácico, debería administrarse un antagonista β empíricamente debido a la reducción de la mortalidad asociada al empleo de antagonistas β en el cuadro de infarto de miocardio. Aunque los bloqueadores de los canales de calcio, como el verapamilo y el diltiazem, también reducen la demanda de oxígeno del miocardio, su uso es puramente paliativo; a diferencia de los antagonistas β, estos fármacos no han demostrado reducir el riesgo de infarto de miocardio recurrente o la muerte cardíaca en pacientes con AI/IMSEST.

Heparina y ácido acetilsalicílico

En los pacientes con AI/IMSEST, la heparina y el AAS reducen el riesgo de recurrencia de los episodios cardiovasculares potencialmente letales en un 50 %. Aunque estos fármacos también aumentan el riesgo de hemorragia, los beneficios clínicos superan los posibles efectos adversos. La combinación

de heparina y AAS parece ser más eficaz que cada fármaco por separado en la reducción de la mortalidad cardíaca y en la isquemia recurrente.

Antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa

Los antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) son antiagregantes plaquetarios muy eficaces. En el proceso de agregación plaquetaria, los receptores GPIIb-IIIa de las plaquetas activadas fijan el fibrinógeno, estableciendo puentes de unión. Los antagonistas de la GPIIb-IIIa intervienen en este paso fundamental de la agregación plaquetaria y por lo tanto limitan el crecimiento del tapón de plaquetas (v. cap. 22). El uso de antagonistas de la GPIIb-IIIa se ha incrementado de manera espectacular en los últimos años, tanto en el laboratorio de cateterismo cardíaco (durante los procedimientos de revascularización percutánea) como en el tratamiento farmacológico de la AI del IMSEST. Los antagonistas de la GPIIb-IIIa reducen el riesgo del infarto de miocardio mortal y no mortal en pacientes con AI y el riesgo del infarto de miocardio recurrente y de revascularización urgente en pacientes con IMSEST. En pacientes con AI/IMSEST e isquemia crónica o ciertas características de alto riesgo, un antagonista de la GPIIb-IIIa debe administrarse junto con el AAS y la heparina; tanto la eptifibatida como el tirofibán se han autorizado para este uso. El empleo de abciximab se ha restringido en gran medida al periprocedimiento (es decir, en la preparación para e inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea).

Antagonistas de los receptores de ADP

El antagonista de los receptores plaquetarios de ADP **clopidogrel** se utiliza cada vez más en el tratamiento de muchos pacientes con SCA. Debido a que es un potente antiplaquetario, el clopidogrel está indicado en todos los pacientes con SCA que tienen alergia al AAS. El clopidogrel reduce la recurrencia de episodios coronarios en pacientes con AI/IMSEST que se someten a una intervención coronaria percutánea y en pacientes con AI/IMSEST que reciben un tratamiento de enfoque no invasivo (p. ej., pacientes que no se someten a un cateterismo cardíaco o a una revascularización del vaso diana). Es importante destacar que, aunque la combinación de clopidogrel, AAS y un antagonista de la GPIIb-IIIa aumenta significativamente el riesgo de hemorragia grave, la reducción global de la morbilidad y de la mortalidad cardiovascular supera el elevado riesgo de hemorragia en ciertos grupos de pacientes.

El **prasugrel** es un antagonista de los receptores de ADP autorizado recientemente que, en dosis prescritas clínicamente, tiene una mayor actividad antiplaquetaria que el clopidogrel. En ensayos clínicos en los que se compara el prasugrel con el clopidogrel en pacientes con infarto de miocardio que se sometieron a angioplastia, el prasugrel se ha asociado en general a mejores resultados clínicos; no obstante, esto implica un mayor riesgo de hemorragia en ciertas poblaciones de pacientes, incluidos aquellos con antecedentes de ictus, los pacientes mayores de 75 años y los pacientes que pesen menos de 60 kg.

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina, como la **bivalirudina,** son cada vez más utilizados en el tratamiento de pacientes con AI/IMSEST. El principal uso de estos agentes es el tratamiento antitrombótico adyuvante durante la intervención percutánea en el laboratorio de cateterización cardíaca. En estos casos, los inhibidores directos de la trombina pueden administrarse en lugar de la heparina o de un antagonista de la GPIIb-IIIa. En comparación con la administración conjunta de la heparina y un antagonista de la GPIIb-IIIa, la administración de un inhibidor directo de la trombina para esta indicación puede reducir los episodios adversos de hemorragia.

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

El tratamiento del IMEST va dirigido a la reperfusión rápida de la obstrucción de la arteria coronaria epicárdica. Al igual que con AI/IMSEST, el AAS y la heparina suelen indicarse para el IMEST; sin embargo, empleados por separado, muchas veces no son suficientes para recanalizar la arteria coronaria obstruida (fig. 25-8). Hay dos enfoques para abrir una arteria coronaria obstruida: uno farmacológico (trombólisis) y uno mecánico (angioplastia o derivación coronaria de urgencia). Cuando se utiliza la trombólisis, la administración concomitante de clopidogrel aumenta la probabilidad de que el vaso infartado permanezca permeable. Los antagonistas de la GPIIb-IIIa no se administran con trombolíticos, ya que esta combinación confiere un aumento significativo del riesgo de hemorragia, incluido el ictus hemorrágico. Cuando se realiza la angioplastia, a menudo se emplea un antagonista de la GPIIb-IIIa junto con clopidogrel como tratamiento adyuvante.

Trombolíticos

Los cuatro trombolíticos que se utilizan en la actualidad en el tratamiento farmacológico del IMEST son la estreptoquinasa, la alteplasa, la tenecteplasa y la reteplasa. (Todos estos fármacos se describen con detalle en el cap. 22.) Un factor vital para determinar el éxito del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio es la rapidez de la administración. *Los pacientes que reciben tratamiento trombolítico dentro de las 2 h siguientes a la aparición de los síntomas tienen una tasa de supervivencia doble en comparación con los pacientes que reciben tratamiento trombolítico más de 6 h después de la aparición de los síntomas.* Esta observación es coherente con la relación conocida entre la duración de la obstrucción del vaso y la extensión del infarto. Una serie de importantes contraindicaciones a la trombólisis, principalmente relacionadas con un mayor riesgo de hemorragia, también puede limitar esta intervención.

Estreptoquinasa

La acción farmacológica de la estreptoquinasa implica dos pasos: la formación de complejos y la escisión. En la reacción de formación de complejos, la estreptoquinasa forma un complejo estable, no covalente, 1:1 con el plasminógeno (ya sea plasminógeno libre o bien plasminógeno unido a la fibrina). La reacción de formación de complejos produce un cambio conformacional que expone el sitio activo del plasminógeno. El plasminógeno, al tener expuesto su sitio activo, puede efectuar la escisión proteolítica de *otras* moléculas de plasminógeno (de nuevo, ya sea plasminógeno libre o plasminógeno unido a la fibrina) en plasmina, y por lo tanto se inicia la trombólisis.

En el tratamiento del IMEST, la estreptoquinasa se dministra en una dosis de carga seguida de una infusión intravenosa continua. Después de 90 min de infusión, la estreptoquinasa produce reperfusión en el 60% de los vasos obstruidos de forma aguda. No obstante, la utilidad de la estreptoquinasa está limitada por dos factores. En primer lugar, se trata de una proteína extraña que puede provocar reacciones antigénicas tras su administración repetida. Los pacientes con anticuerpos contra la estreptoquinasa (ya sea de una infección estreptocócica previa o bien un tratamiento previo con estreptoquinasa) pueden desarrollar una reacción alérgica y fiebre. En segundo lugar, debido a que el complejo estreptoquinasa-plasminógeno activa moléculas de

CASO, PARTE III: INSUFICIENCIA CARDÍACA

El señor N. recibió el alta hospitalaria con un régimen de múltiples fármacos que incluye ácido acetilsalicílico, clopidogrel, metoprolol, atorvastatina, lisinopril y eplerenona. Se siente bien a medida que aumenta la intensidad de su actividad física durante las primeras 4 a 6 semanas después del infarto. No obstante, en ese momento, una vez más, experimenta disnea con un esfuerzo moderado. Al principio lo atribuye a la falta de entrenamiento, pero una mañana, al despertar con disnea grave, empezó a preocuparse. Pide una cita con su médico para ese día.

Durante la exploración física en el consultorio, el señor N. parece cómodo en posición erguida. Su frecuencia cardíaca es de 64 lat/min y su presión arterial es de 168/100 mm Hg. El componente pulmonar de S2 es acentuado (lo que representa un cambio con respecto a sus exploraciones anteriores) y presenta una vez más un S4 apical; se escucha un soplo holosistólico apical de grado III/VI con irradiación a la axila izquierda. Un ECG muestra una acinesia del segmento basal de la pared inferior del ventrículo izquierdo (VI), con un adelgazamiento significativo y un remodelado aneurismático del segmento. La fracción de eyección del VI es de nuevo del 40 %. Aunque la válvula mitral y las estructuras de soporte de la válvula parezcan estructuralmente normales, existe un cierto grado de prolapso de la valva posterior (VI → AI) durante la sístole ventricular. Una ecocardiografía Doppler confirma la presencia de regurgitación mitral que es, como mínimo, moderada. El ventrículo derecho está dilatado e hipertrófico, con preservación relativa de la función sistólica. Se realiza otro cateterismo para evaluar la etiología de la nueva insuficiencia cardíaca biventricular del paciente. La angiografía muestra una gran permeabilidad de la arteria coronaria derecha en el lugar de la anterior intervención con endoprótesis coronaria y el tronco coronario izquierdo está libre de obstrucciones. Los datos hemodinámicos demuestran un aumento de la presión arterial pulmonar y de la presión ventricular derecha, así como de la presión de enclavamiento capilar pulmonar.

Al señor N. se le prescribe furosemida oral a una dosis suficiente para que pierda aproximadamente 2,3 kg en los próximos 3 días. Debido a que su presión arterial se mantiene elevada a pesar de las dosis casi máximas de lisinopril y metoprolol, se le prescribe también candesartán. Durante la semana siguiente, el señor N. observa una mejora en la tolerancia al ejercicio. Vigila su peso constantemente y, si gana más de 0,9 kg por encima de su peso habitual, se toma una dosis extra de furosemida.

Preguntas

7. ¿En qué medida la coadministración de furosemida mejora los síntomas del señor N.?
8. ¿Qué interacciones farmacológicas son motivo de preocupación cuando el señor N. añade el candesartán a su régimen?
9. ¿Qué agentes inotrópicos parenterales podrían emplearse en el caso de que la insuficiencia cardíaca del señor N. se descompensara de forma aguda?

plasminógeno unidas a la fibrina y moléculas libres, su actividad antitrombótica relativamente no específica puede dar lugar a la fibrinólisis sistémica.

Alteplasa

La **alteplasa** es el nombre genérico del activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA). Es eficaz en la restauración de la permeabilidad de las arterias coronarias obstruidas, lo que limita la disfunción cardíaca y reduce la mortalidad tras el IMEST. Al igual que el rtPA producido de forma endógena, el rtPA recombinante se une con una elevada afinidad a los trombos recién formados, activando la fibrinólisis en el sitio de formación del trombo. Una vez unido al trombo en formación, el rtPA sufre un cambio conformacional que aumenta la activación del plasminógeno. En ausencia de fibrina, el rtPA activa pobremente el plasminógeno.

El rtPA suele administrarse por vía intravenosa a una dosis alta durante 1 h y luego a una dosis más baja durante las 2 h siguientes. A pesar de su elevada afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina, el rtPA, en dosis farmacológicas, puede provocar un estado lítico sistémico (igual que otros trombolíticos) y causar una hemorragia indeseable, incluida la hemorragia cerebral. Por lo tanto, este fármaco está contraindicado en pacientes que hayan sufrido recientemente un ictus u otro episodio hemorrágico.

Tenecteplasa

La **tenecteplasa** es una variante del rtPA obtenida mediante ingeniería genética. Las modificaciones moleculares de la tenecteplasa aumentan su especificidad por la fibrina en comparación con el rtPA y la hacen más resistente al inhibidor del activador del plasminógeno 1. Amplios ensayos han demostrado que la eficacia de la tenecteplasa es idéntica a la del rtPA, con similar (y posiblemente disminuido) riesgo de hemorragia. Además, la tenecteplasa tiene una semivida más larga que el rtPA. Esta propiedad farmacocinética permite administrarla como una única inyección en bolo, cuya dosis se calcula en base al peso del paciente, lo que facilita la administración.

Reteplasa

Al igual que la tenecteplasa, la **reteplasa** es una variante del rtPA obtenida mediante ingeniería genética, con una semivida más larga y una mayor especificidad por la fibrina en comparación con el rtPA. Su eficacia y perfil de efectos adversos son similares a los del rtPA. Debido a su semivida más larga, la reteplasa puede administrarse en «doble bolo» (dos bolos con una diferencia de 30 min).

Intervención percutánea primaria

En Estados Unidos, el tratamiento para la mayoría de los pacientes con IMEST consiste en la administración de trombolíticos. Múltiples estudios han demostrado, sin embargo, que la angioplastia primaria, si se realiza dentro de los primeros 90 min desde la llegada al servicio de urgencias, aporta una reducción de la mortalidad en comparación con la trombólisis. Cada vez más, la angioplastia primaria incluye la colocación de una **endoprótesis *(stent)* liberadora de fármacos.** Los cuatro dispositivos autorizados en la actualidad consisten en una endoprótesis de ace-

ro inoxidable recubierto de **sirolimús, everolimús, zotarolimús** o **paclitaxel.** Cada uno de estos fármacos reduce la reestenosis precoz interrumpiendo la progresión del ciclo celular (v. cap. 45). Aunque las endoprótesis liberadoras de fármacos hayan sido autorizadas originalmente para el tratamiento de la enfermedad coronaria estable, estos dispositivos suelen utilizarse en la actualidad en el tratamiento de los SCA. Los hallazgos recientes indican que los pacientes con endoprótesis liberadoras de fármacos pueden presentar mayor riesgo de trombosis tardía de la endoprótesis (es decir, la trombosis que tiene lugar en el interior de la endoprótesis más de 30 días después de su colocación inicial), por lo que podría indicarse una terapia antiplaquetaria dual a largo plazo con AAS y un antagonista de los receptores de ADP para prevenir tal complicación en estos pacientes.

Tratamiento tras el infarto de miocardio

Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente tras un infarto de miocardio para prevenir que éste vuelva a repetirse. Los objetivos del tratamiento médico tras un infarto son de dos tipos: *1)* prevención y tratamiento de la isquemia residual y *2)* identificación y tratamiento de los principales factores de riesgo como la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipidemia y la diabetes. Dado que la extensión del infarto de miocardio y sus consecuencias funcionales varían mucho según el paciente, el tratamiento médico debe ser individualizado. El American College of Cardiology y la American Heart Association han hecho las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes después de un infarto de miocardio:

1. AAS (75-325 mg/día), en ausencia de contraindicaciones, o clopidogrel en pacientes con contraindicación al AAS.
2. Antagonistas β.
3. Hipolipidemiantes (objetivo del c-LDL < 100 mg/dl).
4. IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 40 %), hipertensión o diabetes.
5. Espironolactona o eplerenona en pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 40 %).
6. Clopidogrel, administrado junto con AAS durante un período determinado, en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea.

Además de diseñar un régimen farmacológico individualizado, el médico también debe educar al paciente sobre los factores de riesgo para la recurrencia del infarto de miocardio. Una mnemotecnia útil para guiar el tratamiento general en pacientes después de un infarto es el **ABCDE:** el **A**AS, los IEC**A**, los **a**ntianginosos y los **a**ntagonistas de la aldosterona; los antagonistas **b**eta y el control de la presión arterial ***(b**lood pressure);* los hipolipidemiantes para controlar las concentraciones de **c**olesterol y los **c**igarrillos; la **d**ieta y el control de la **d**iabetes; la **e**ducación y el **e**jercicio.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es un problema clínico habitual. Hay hasta 5 millones de pacientes en Estados Unidos con la enfermedad diagnosticada, y cada año se diagnostican unos 500 000 nuevos casos. El síndrome de la insuficiencia cardíaca tiene un pronóstico grave: la tasa de mortalidad a los 5 años es de casi un 50 % y en la subcategoría de pacientes con los síntomas clínicos más graves, la mortalidad anual llega a alcanzar de un 30 % a un 50 %.

Debido a que el deterioro de la función cardíaca que subyace a este síndrome es muchas veces irreversible, normalmente la insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica con episodios intercurrentes de descompensación aguda. Las exacerbaciones agudas son a menudo de etiología multifactorial, con la contribución de una alimentación inadecuada (exceso de sodio o de ingesta de líquidos), una falta de adherencia terapéutica a los fármacos prescritos y una enfermedad cardíaca concomitante.

La isquemia miocárdica, la progresión de la causa inmediata de la enfermedad cardíaca y la activación de los sistemas de regulación neurohumoral también pueden provocar una descompensación clínica. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca requiere que el clínico construya, evalúe y modifique periódicamente el régimen de tratamiento, que consta de varios fármacos, algunos de los cuales pueden conllevar un riesgo significativo de interacciones adversas.

Aunque la siguiente exposición se centra en la insuficiencia circulatoria cardiógena, cabe señalar que la insuficiencia circulatoria puede manifestarse en ausencia de disfunción contráctil (tabla 25-5). Los ejemplos más comunes incluyen alteraciones del llenado cardíaco (p. ej., la hipovolemia), del ritmo cardíaco (p. ej., la bradicardia o la taquicardia) o de la circulación periférica (p. ej., el shock distributivo relacionado con la sepsis). Como siempre, el tratamiento debe adaptarse a la fisiopatología de cada caso.

Etiologías de la disfunción contráctil

La disfunción contráctil del ventrículo izquierdo **(insuficiencia cardíaca sistólica)** es la causa principal de la insuficiencia cardíaca. Aunque múltiples estados patológicos pueden tener como resultado la disfunción contráctil, la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca izquierda (~70 %) se atribuyen a las arteriopatías coronarias.

Otras causas de insuficiencia cardíaca sistólica incluyen alteraciones crónicas de las condiciones de carga impuestas al corazón, como la hipertensión arterial sistémica (carga de presión) y la cardiopatía valvular (carga de volumen de la regurgitación mi-

TABLA 25-5. Causas de la insuficiencia circulatoria en ausencia de la disfunción de la bomba cardíaca

CAUSA DE LA INSUFICIENCIA CIRCULATORIA	MECANISMO
Llenado cardíaco anormal	Hipovolemia (p. ej., hemorragia) Taponamiento cardíaco (la compresión del líquido pericárdico impide el llenado diastólico normal)
Ritmo cardíaco anormal	Bradicardia (↓ frecuencia →↓ débito cardíaco) Taquicardia (↑ frecuencia →↓ duración del período de llenado diastólico)
Circulación periférica anormal	Crisis hipertensiva (↑ RVS →↑ impedancia a la eyección ventricular izquierda →↓ volumen sistólico) Shock distributivo (↓ RVS →↓ PAM → hipoperfusión orgánica)

PAM, presión arterial media; RVS, resistencia vascular sistémica.

tral o la insuficiencia aórtica; la carga de presión de la estenosis aórtica). El rendimiento contráctil del miocardio se mantiene al principio en estados de enfermedad asociados a las condiciones de carga anormales, pero si estas condiciones no se corrigen, sobrevienen una lesión de los cardiomiocitos y la disfunción contráctil de todo el órgano. La última fase de la disfunción de la bomba cardíaca se ha denominado miocardiopatía de sobrecarga crónica. La disfunción sistólica también puede proceder de diversas enfermedades en las cuales la anormalidad patológica inmediata es una lesión o una disfunción de los cardiomiocitos. Estos trastornos se denominan **miocardiopatías dilatadas,** porque el corazón se remodela de una forma característica para producir la dilatación del ventrículo izquierdo (con o sin adelgazamiento de la pared) en los estados de disfunción primaria de los miocitos.

La insuficiencia cardíaca sintomática puede manifestarse también en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo normal o casi normal (es decir, con fracción de eyección del ventrículo conservada). En casos así, los síntomas de la insuficiencia cardíaca izquierda son causados por anormalidades de la relajación y/o del llenado del ventrículo izquierdo **(insuficiencia cardíaca diastólica).** El deterioro de la relajación produce una elevación de la presión diastólica del ventrículo izquierdo sea cual fuere el volumen de llenado. Esta elevación provoca el aumento de la presión auricular izquierda y de la presión capilar pulmonar, causando la trasudación de líquido dentro del intersticio pulmonar (así como la elevación secundaria, o pasiva, de la presión arterial pulmonar y de la presión de la aurícula derecha del corazón). La causa aguda más común de la insuficiencia cardíaca diastólica aislada es la isquemia miocárdica aguda. En el contexto de la isquemia aguda reversible (es decir, la isquemia no asociada al infarto de miocardio), las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo aumentan como consecuencia de la incompleta relajación de éste. (Recuérdese la discusión del capítulo 24, donde se mencionaba que tanto la contracción como la relajación de los cardiomiocitos dependen de la cantidad adecuada de ATP intracelular.)

Tanto la insuficiencia cardíaca sistólica como la diastólica pueden comprenderse teniendo en cuenta los factores determinantes del rendimiento cardíaco y de las condiciones fisiopatológicas que afectan a estos parámetros. Aunque la disfunción diastólica se considere en este momento una causa común de insuficiencia cardíaca clínica, este apartado se centra básicamente en la insuficiencia cardíaca causada por la disfunción sistólica. Cada uno de los factores principales que afectan al volumen sistólico –la precarga, la poscarga y la contractilidad– puede describirse por su efecto sobre las curvas de la función cardíaca. La figura 25-9 muestra un bucle de volumen-presión normal del ventrículo izquierdo. En el ciclo normal, el volumen del ventrículo izquierdo aumenta cuando la válvula mitral se abre durante la diástole. La contracción isovolumétrica comienza cuando la presión del ventrículo izquierdo sobrepasa la presión auricular izquierda y la válvula mitral se cierra; durante este segmento del ciclo cardíaco, aumenta la presión intraventricular mientras que el volumen intracavitario se mantiene constante. La eyección comienza cuando la impedancia a la eyección ventricular izquierda se supera y se abre la válvula aórtica; la sangre expulsada es luego enviada a la circulación sistémica por las propiedades elásticas de la aorta. La válvula aórtica se cierra cuando la presión del ventrículo izquierdo cae por debajo de la presión aórtica; en este momento, la presión intraventricular disminuye rápidamente (relajación isovolumétrica) hasta (y quizás más allá de) el punto en el cual la válvula mitral se abre y el ciclo se repite.

Como se muestra en la figura 25-10 A, el volumen sistólico inicial expulsado por el ventrículo izquierdo depende del grado

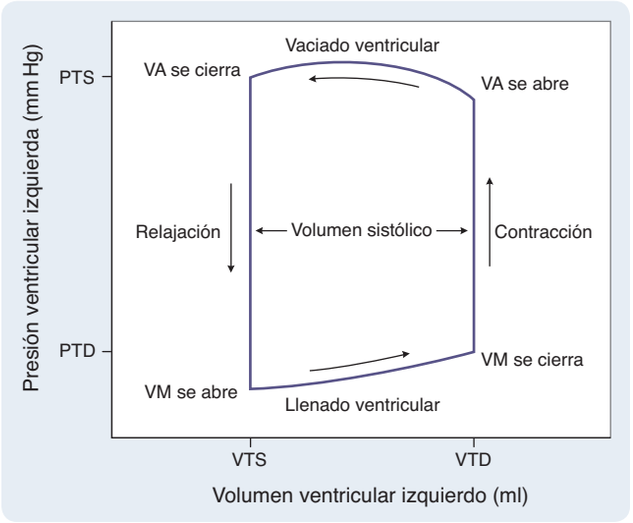


FIGURA 25-9. Bucle de volumen-presión normal del ventrículo izquierdo. La apertura de la válvula mitral (VM) permite que aumente el volumen del ventrículo izquierdo (VI) a medida que la cámara se llena de sangre durante la diástole. Cuando la presión ventricular supera la presión auricular izquierda, la válvula mitral se cierra. Durante la fase isovolumétrica de la contracción sistólica, el VI genera una alta presión, finalmente forzando a la válvula aórtica (VA) que se abra. La eyección del volumen sistólico se produce y la válvula aórtica se cierra cuando la presión aórtica supera la presión ventricular izquierda. La relajación isovolumétrica del ventrículo vuelve a su estado de presión más baja y el ciclo se repite. El volumen sistólico (es decir, el volumen de sangre expulsada con cada ciclo de contracción) es la diferencia entre el volumen telediastólico (VTD) y el volumen telesistólico (VTS). PTD, presión telediastólica; PTS, la presión telesistólica.

de llenado de dicho ventrículo durante la diástole o la **precarga.** Esta relación fundamental entre el volumen de precarga y el volumen sistólico se conoce como **ley de Frank-Starling;** esta ley deriva de la relación entre la longitud del músculo y el grado de su acortamiento, como se describe en el capítulo 24. En resumen, el volumen diastólico elevado aumenta la longitud de las fibras miocárdicas. Como resultado, una mayor fracción de la longitud del filamento de actina se expone en cada sarcómero y está disponible, por tanto, para la formación de entrecruzamientos con la miosina cuando los cardiomiocitos se despolarizan.

La impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo o **poscarga** es el segundo factor determinante del volumen sistólico (fig. 25-10 B). A medida que aumenta la impedancia a la eyección (poscarga), el débito sistólico del ventrículo disminuye. Esta característica del corazón intacto deriva del hecho de que el aumento de la resistencia, contra la cual el músculo cardíaco debe contraerse, conduce a una disminución del grado de acortamiento (es decir, a un volumen sistólico reducido). Debido a que la sensibilidad del volumen sistólico a la resistencia del flujo de salida se acentúa en el ventrículo insuficiente, los agentes que disminuyen la poscarga son capaces de aumentar el volumen sistólico del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (v. más adelante).

Un tercer factor determinante del rendimiento cardíaco es la **contractilidad,** que también se describió en el capítulo 24. El estado contráctil del ventrículo izquierdo viene determinado por la **relación presión-volumen telesistólica** (**RPVTS,** fig. 25-10 C). La RPVTS es, en efecto, una variante de la ley de Frank-Starling. Mientras que esta ley define la relación entre el volumen diastólico del ventrículo izquierdo (o precarga) y el volumen sistólico de dicho ventrículo (o GC), la RPVTS describe la relación

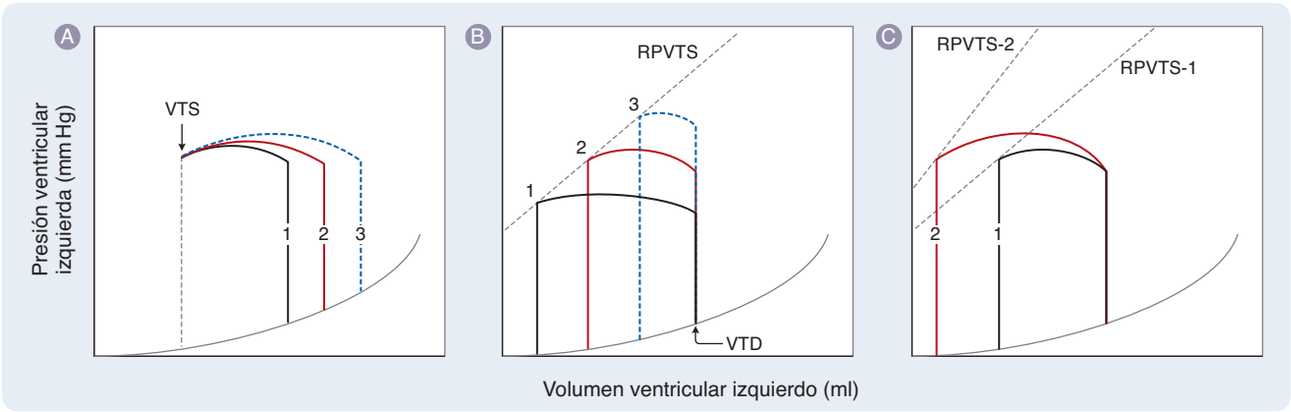


FIGURA 25-10. Factores determinantes del gasto cardíaco. Los cambios en la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica alteran la relación presión-volumen del ciclo cardíaco. **A)** El aumento de la precarga (líneas 1, 2 y 3) tienen como resultado un mayor estiramiento de los miocitos ventriculares, un desarrollo de una mayor presión ventricular telediastólica y la eyección de un mayor volumen sistólico (el mecanismo de Frank-Starling). Cabe mencionar que el volumen telesistólico (VTS) es el mismo en cada caso, porque la contractilidad del corazón no ha cambiado. **B)** Los aumentos de la poscarga (puntos 1, 2 y 3) crean una mayor impedancia a la salida ventricular izquierda y provocan un volumen sistólico proporcionalmente disminuido (la diferencia entre el volumen telediastólico [VTD] y el VTS). La presión telesistólica depende linealmente del VTS, y esta relación lineal se llama relación presión-volumen telesistólica (RPVTS). **C)** El aumento de la contractilidad miocárdica (líneas 1 y 2), como ocurre después de la administración de un fármaco inotrópico positivo, desplaza la RPVTS hacia arriba y a la izquierda, produciendo un aumento del volumen sistólico.

entre el volumen de llenado diastólico y el desarrollo de la tensión ventricular izquierda durante la contracción isovolumétrica. Como se muestra en la figura 25-10 C, un aumento del estado contráctil del ventrículo izquierdo, que se refleja mediante un desplazamiento hacia arriba de la RPVTS, se traduce en un mayor grado de desarrollo de la tensión para cualquier volumen telediastólico dado. En presencia de una poscarga fija, el aumento de la contractilidad tiene como resultado un mayor grado de acortamiento del músculo y un incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo.

El último factor determinante del funcionamiento de la bomba cardíaca es el **ritmo cardíaco.** Sin embargo, si el rendimiento contráctil del ventrículo izquierdo se mantiene, entonces el deterioro del GC tiene lugar como consecuencia de una frecuencia cardíaca anormal sólo en caso de frecuencias extremas, fuera del rango fisiológico. La frecuencia cardíaca puede ser un factor determinante importante del GC en pacientes con disfunción contráctil sistólica.

Compensación cardíaca

Como la capacidad del miocardio para mantener el débito normal falla, se activan los mecanismos compensatorios para preservar la función circulatoria. El mecanismo de Frank-Starling aumenta el volumen sistólico en respuesta directa al aumento de la precarga. Este reclutamiento de la reserva de precarga es la primera respuesta del sistema al estrés hemodinámico. El estrés hemodinámico que no puede compensarse completamente mediante el mecanismo de Frank-Starling estimula los sistemas de señalización que inician los cambios estructurales a escala celular, un proceso conocido como **remodelación** del miocardio. Aunque los estímulos subyacentes para la remodelación sigan siendo en la actualidad objeto de estudio, se ha observado que el patrón específico de remodelación está determinado por la naturaleza del estrés aplicado. Si el mecanismo de Frank-Starling y los mecanismos de remodelación no son capaces de restablecer el adecuado GC inicial, los sistemas neurohumorales se activan. Estos sistemas modulan el volumen intravascular y el tono vasomotor para mantener el suministro de oxígeno a los órganos críticos. Aunque cada uno de estos mecanismos compensatorios contribuya al mantenimiento de la función circulatoria, cada uno podría también contribuir al desarrollo y progresión de la disfunción de la bomba y de la insuficiencia circulatoria, como se describe a continuación.

Mecanismo de Frank-Starling

En el corazón intacto, el aumento de la precarga conduce a un mayor volumen sistólico mediante el mecanismo de Frank-Starling. Este mecanismo continúa en el corazón con insuficiencia cardíaca; lo más importante es, no obstante, que se altera la relación entre el volumen telediastólico y el volumen sistólico. *En pacientes con disfunción sistólica, la relación entre el volumen telediastólico y el volumen sistólico se caracteriza por una meseta más plana* (fig. 25-11). Por tanto, a diferencia de las personas normales que están funcionando en la parte ascendente de la curva de Starling, donde la expansión de volumen puede ser una estrategia útil para aumentar el volumen sistólico, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca funcionan con un volumen intravascular *elevado*. Este volumen intravascular elevado refleja el resultado final de la activación neurohumoral (es decir, el eje simpaticoadrenal y el SRAA; v. más adelante). Por lo tanto, *el tratamiento de la insuficiencia circulatoria cardiógena rara vez implica la expansión del volumen.* También hay que subrayar que la expansión de la precarga puede acabar en una importante dilatación del ventrículo izquierdo, aumentando el estrés parietal sistólico y diastólico de dicho ventrículo y agravando la congestión pulmonar.

Remodelación cardíaca e hipertrofia

En el contexto de un mayor estrés parietal del miocardio, la hipertrofia cardíaca se desarrolla con el fin de mantener el rendimiento ventricular sistólico. Debido a que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es inversamente proporcional al estrés parietal, las adaptaciones que disminuyen el estrés parietal sistólico aumentan la fracción de eyección de dicho ventrículo. La **ley de Laplace** establece que el estrés parietal (σ) es directamente proporcional a la presión (P) y al radio (R) de una cámara, e inversamente proporcional al espesor de la pared (h):

$$\sigma = P \times R/2h \qquad \textbf{Ecuación 25-1}$$

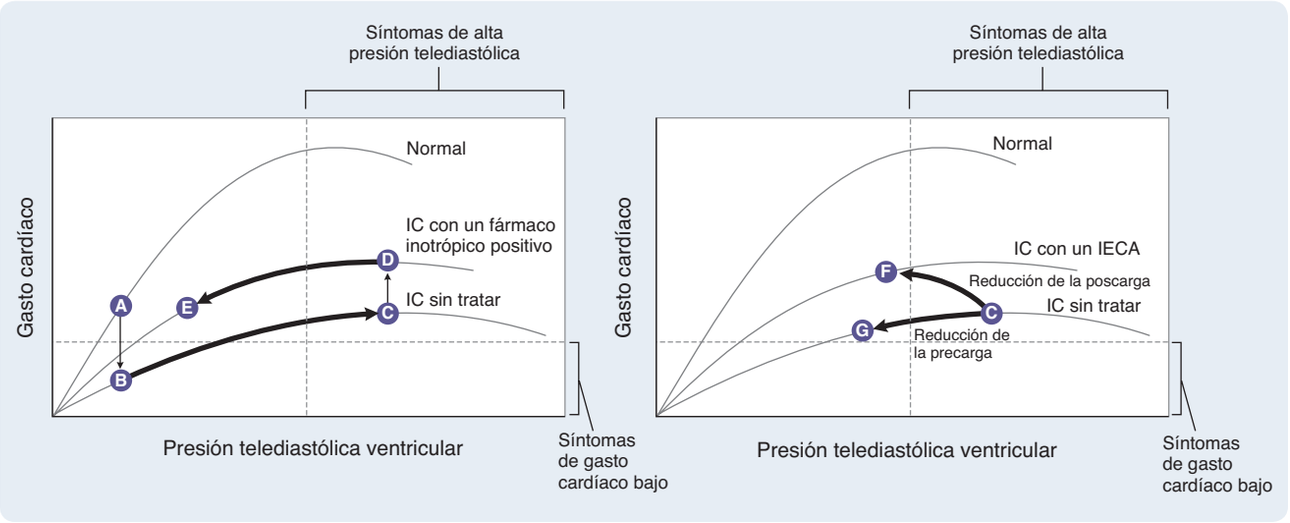


FIGURA 25-11. La relación de Frank-Starling en la insuficiencia cardíaca. *Diagrama de la izquierda:* la relación normal de Frank-Starling muestra un gran aumento del gasto cardíaco (GC) con un incremento de la presión telediastólica ventricular (precarga). El punto A describe la presión telediastólica y el GC de un corazón normal en reposo. En caso de disfunción contráctil (insuficiencia cardíaca [IC] sin tratar), el GC disminuye (B) y la curva de Frank-Starling se aplana, por lo que el aumento de la precarga se traduce en un modesto aumento del GC (C). Este aumento está acompañado por síntomas de alta presión telediastólica, como la disnea. El tratamiento con un fármaco inotrópico positivo, como un digitálico, desplaza la curva de Frank-Starling hacia arriba y aumenta el GC (D). La mejora de la contractilidad miocárdica contribuye a una reducción de la precarga suficiente para aliviar la congestión venosa (E). *Diagrama de la derecha:* dos de los principales tratamientos farmacológicos de la IC son la reducción de la poscarga (p. ej., los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]) y la reducción de la precarga (como los diuréticos). La reducción de la poscarga (F) aumenta el gasto cardíaco con cualquier precarga dada y por lo tanto eleva la relación de Frank-Starling. La reducción de la precarga (G) alivia los síntomas congestivos disminuyendo la presión telediastólica ventricular a lo largo de la misma curva de Frank-Starling.

En los casos de sobrecarga crónica de presión, como en la estenosis aórtica o hipertensión arterial sistémica, el ventrículo izquierdo desarrolla un patrón concéntrico de hipertrofia a medida que las proteínas contráctiles y nuevas sarcómeras se añaden de forma *paralela* a los miofilamentos existentes. La **hipertrofia concéntrica** aumenta simultáneamente el espesor de la pared (*h*) y disminuye el tamaño de la cavidad (*R*), causando una reducción neta del estrés parietal y preservando, por tanto, el rendimiento sistólico. La desventaja de la remodelación concéntrica proviene de la *disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo* que tiene lugar como consecuencia de este patrón de hipertrofia. En un ventrículo con una distensibilidad reducida, la presión diastólica en la cámara aumenta con cualquier volumen de llenado. Esto, a su vez, provoca una elevación de la presión de la aurícula izquierda y de la presión capilar pulmonar, lo que predispone a síntomas congestivos.

En condiciones de sobrecarga de volumen crónico, como la regurgitación mitral o aórtica, el ventrículo izquierdo desarrolla un patrón de hipertrofia excéntrica a medida que las proteínas contráctiles y nuevas sarcómeras se añaden en *series* a los miofilamentos existentes. La **hipertrofia excéntrica** ayuda a mantener el rendimiento cardíaco mediante la modulación del estrés parietal diastólico. A diferencia de la situación que se produce después de la remodelación concéntrica, la hipertrofia excéntrica está asociada a una *mayor distensibilidad del ventrículo izquierdo.* Este aumento de la distensibilidad permite que aumente el volumen telediastólico de dicho ventrículo sin un aumento significativo de la presión ventricular izquierda y de la presión diastólica auricular izquierda. Esta atenuación del aumento de la presión de la cámara permite al sistema mantener el GC mediante un aumento del volumen sistólico provocado por el propio volumen. Durante la fase compensada de la hipertrofia excéntrica, el espesor de la pared ventricular izquierda se incrementa en proporción aproximada al aumento del radio de la cámara.

Activación neurohumoral

La insuficiencia del corazón para proporcionar un GC adecuado activa diversos sistemas neurohumorales, a menudo con consecuencias perjudiciales (fig. 25-12). La disminución de la presión arterial activa el reflejo barorreceptor, estimulando la liberación de catecolaminas; a su vez, éstas producen *taquicardia* (mediante los receptores β_1) y *vasoconstricción* (mediante los receptores α_1 periféricos). La estimulación de los receptores β_1 de las células yuxtaglomerulares renales provoca la liberación de renina. Dichas células también liberan renina en respuesta a la disminución de la perfusión renal que acompaña la disminución del GC. La renina convierte el angiotensiógeno circulante en AT-I, que posteriormente es transformada por la ECA en AT-II. Ésta actúa mediante los receptores AT_1 para *aumentar el tono vasomotor arterial.* La AT-II también activa diversos mecanismos fisiológicos que *aumentan el volumen intravascular,* entre los que se incluyen la liberación de aldosterona de las glándulas suprarrenales (provocando así la retención de sal y agua), la liberación de vasopresina (hormona antidiurética: ADH) de la hipófisis posterior y la activación del centro de la sed en el hipotálamo. Además, la AT-II parece ser un importante mediador de la hipertrofia vascular y de miocardio.

La taquicardia y el aumento del volumen intravascular que acompañan a la activación de estos mecanismos neurohumorales contribuyen a mantener el GC, y la vasoconstricción sistémica proporciona un mecanismo mediante el cual los centros reguladores centrales pueden anular la autorregulación local del flujo sanguíneo. Juntos, estos mecanismos permiten al sistema cardiovascular mantener la perfusión de los órganos críticos en el contexto de un GC reducido. Sin embargo, la estimulación simpática del corazón también aumenta la demanda de oxígeno del miocardio al aumentar tanto la poscarga (constricción arteriolar) como la precarga (retención de sodio y agua). Finalmente, la estimulación simpática continuada tiene como efecto la regulación

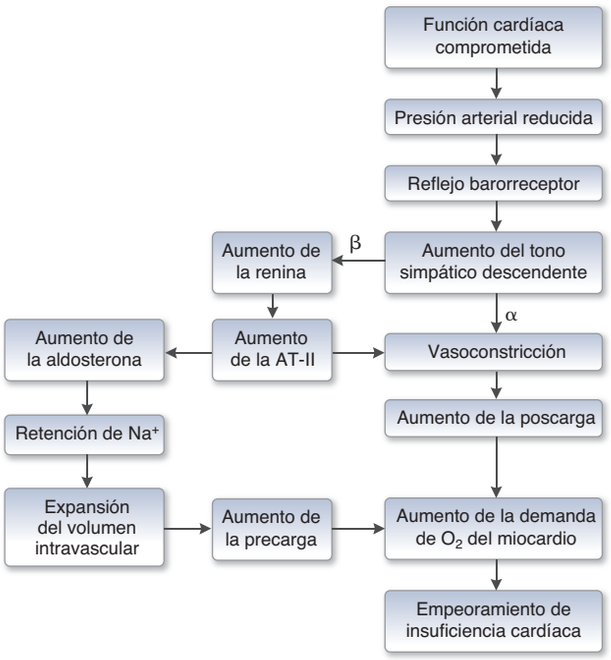


FIGURA 25-12. Efectos neurohumorales de la insuficiencia cardíaca. Una función cardíaca comprometida da lugar a una disminución de la presión arterial, que activa los barorreceptores que aumentan el tono simpático. El tono simpático adrenérgico α (α) produce vasoconstricción, un efecto que aumenta la poscarga. El aumento de la poscarga crea una presión mayor contra la cual el corazón debe contraerse y, de ese modo, aumenta la demanda de O_2 del miocardio. El tono simpático adrenérgico β (β) aumenta la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I y, a continuación, ésta es transformada en la hormona activa angiotensina II (AT-II). La AT-II tiene una acción vasoconstrictora directa; también aumenta la secreción y la síntesis de aldosterona. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ de los tubos colectores, lo que da lugar a una expansión del volumen intravascular y a un aumento de la precarga. De forma conjunta, el aumento de la poscarga y de la precarga aumenta la demanda de O_2 del miocardio. En el corazón ya comprometido, este aumento de los esfuerzos puede dar lugar a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

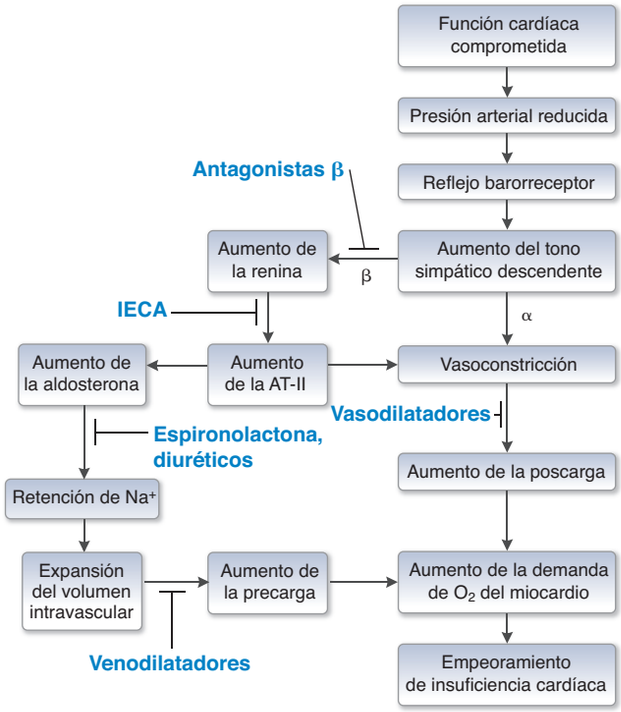


FIGURA 25-13. Modulación farmacológica de los efectos neurohumorales de la insuficiencia cardíaca. Numerosos agentes terapéuticos que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca modulan los sistemas neurohumorales que se activan con la función cardíaca comprometida. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) puede ser inhibido por: *1)* los antagonistas adrenérgicos β, que inhiben la liberación de renina por parte de las células yuxtaglomerulares del riñón; *2)* los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), que impiden la conversión de angiotensina I en la hormona activa angiotensina II (AT-II), y *3)* la espironolactona, que antagoniza de forma competitiva la unión de la aldosterona con el receptor mineralocorticoide. Los diuréticos provocan la excreción de Na^+ y, de esta forma, contrarrestan la retención de Na^+ estimulada por la activación del SRAA. Los venodilatadores contrarrestan el efecto de la expansión de volumen intravascular al aumentar la capacitancia venosa periférica y reduciendo así la precarga. Los vasodilatadores arteriales directos palian la vasoconstricción mediada por el receptor adrenérgico a y el receptor de AT-II, inducidas por un aumento del tono simpático. Los glucósidos cardíacos, los agonistas adrenérgicos b y los inhibidores de la fosfodiesterasa cardíaca también se utilizan en la insuficiencia cardíaca para aumentar la contractilidad del miocardio *(no mostrado)*.

a la baja de los receptores adrenérgicos β, empeorando la capacidad del sistema para mantener el GC. *El objetivo primordial del tratamiento farmacológico actual de la insuficiencia cardíaca consiste en modular la acción de estos efectores neurohumorales* (fig. 25-13).

TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca ha aumentado de forma espectacular en las tres últimas décadas. Numerosos ensayos clínicos a gran escala han demostrado que los nuevos tratamientos «activos sobre la carga» se asocian con reducciones estadísticamente importantes de la morbimortalidad en pacientes con dicha enfermedad. Además, las mejoras en la detección y el tratamiento de la hipertensión, así como el tratamiento de la arteriopatía coronaria compleja de múltiples vasos han alterado de forma espectacular la evolución clínica de los pacientes con disfunción contráctil. Resulta de gran ayuda organizar las estrategias del tratamiento de la disfunción contráctil en pacientes que muestran o sufren riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca sintomática según los siguientes objetivos fisiológicos: reducción de la precarga, reducción de la poscarga y aumento de la contractilidad (aumento de la inotropía). La tabla 25-6 proporciona un resumen de los efectos hemodinámicos y los mecanismos de acción de los tipos de fármacos que suelen usarse para tratar la insuficiencia cardíaca.

Reducción de la precarga

Diuréticos

Los diuréticos han sido durante mucho tiempo las piedras angulares del tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda y siguen siendo componentes esenciales del tratamiento de pacientes con síntomas congestivos y/o sobrecarga de volumen intravascular. Sin embargo, a pesar de la eficacia de estos agentes para reducir los síntomas congestivos, no hay pruebas que demuestren que el tratamiento con diuréticos de asa o diuréticos tiazídicos reduzca la mortalidad.

TABLA 25-6. Agentes farmacológicos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

FÁRMACO O CLASE FARMACOLÓGICA	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTO HEMODINÁMICO	NOTAS CLÍNICAS
Fármacos con eficacia probada en la reducción de la mortalidad			
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	Inhiben la generación de la angiotensina II →↓ Activación de los receptores AT_1	Reducción de la poscarga Reducción de la precarga	Podrían provocar hiperpotasemia
Antagonistas β	Antagonistas competitivos de los receptores adrenérgicos β →↓ liberación de renina	Reducción de la poscarga Reducción de la precarga	Podrían ser relativamente contraindicados en la insuficiencia cardíaca descompensada
Espironolactona	Antagonista competitivo del receptor de la aldosterona	Reducción de la precarga	La reducción de la mortalidad puede ser independiente de los efectos hemodinámicos; puede provocar hiperpotasemia
Fármacos o tratamientos utilizados para mejorar los síntomas			
Restricción de Na^+/H_2O	Disminuye el volumen intravascular	Reducción de la precarga	Puede ayudar a limitar la formación del edema
Diuréticos	Inhiben la reabsorción de Na^+ renal	Reducción de la precarga	Furosemida la más eficaz para el tratamiento de los síntomas congestivos
Acuaréticos	Antagonistas competitivos del receptor de vasopresina V_2 →↓ Expresión renal de acuaporina y el intercambio de membrana →↓ Reabsorción de agua libre	Reducción de la precarga	Aumento de la producción de orina libre de solutos; aumento de sodio sérico
Digoxina	Inhibe la Na^+/K^+-ATPasa →↑ Ca^{2+} intracelular →↑ Contractilidad	Aumento de la contractilidad	Retrasa la conducción nodal auriculoventricular
Nitratos orgánicos	Aumenta el NO → relajación del músculo liso venoso →↑ Capacitancia venosa	Reducción de la precarga	Reduce la demanda de O_2 del miocardio
Dobutamina	Estimula los receptores adrenérgicos β	Aumento de la contractilidad (efecto β_1) Reducción de la poscarga (efecto β_2)	Se utiliza sólo en casos agudos
Inamrinona, milrinona	Inhiben la fosfodiesterasa →↑ Efecto adrenérgico β	Aumento de la contractilidad Reducción de la poscarga Reducción de la precarga	Se utiliza sólo en casos agudos

Los agentes natriuréticos que se utilizan con mayor frecuencia en la insuficiencia cardíaca son los diuréticos de asa furosemida y bumetanida. Estos fármacos inhiben el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC2) en la rama ascendente gruesa de Henle, dando lugar a un aumento de la excreción de sodio, potasio y agua. Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, también se utilizan para tratar los síntomas congestivos, especialmente en pacientes con cardiopatía hipertensiva y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Las tiazidas inhiben la reabsorción de sodio y cloruro mediante el cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo contorneado distal. Las tiazidas son agentes natriuréticos menos eficaces que los diuréticos de asa y suelen ser ineficaces como monoterapia para los síntomas congestivos en pacientes con nefropatía crónica. Las tiazidas se administran, en algunas ocasiones, de forma conjunta con diuréticos de asa en pacientes con un IFG reducido y sobrecarga de volemia resistente al tratamiento, así como en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca en los que el tratamiento con diuréticos de asa solos no consigue una diuresis adecuada (v. cap. 20 para información más detallada sobre los diuréticos). En el caso introductorio, la disminución del volumen intravascular, obtenida con la furosemida, mejora de forma significativa los síntomas congestivos del señor N., que podría necesitar una administración a largo plazo de furosemida oral para estabilizar estos síntomas.

Acuaréticos

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un aumento de la concentración de vasopresina circulante, y el alcance de la elevación de la vasopresina guarda una correlación con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. El antagonismo selectivo del receptor de vasopresina V_2 da lugar a un aumento de la producción de

orina libre de solutos y a un incremento en la concentración de sodio sérico en pacientes con insuficiencia cardíaca. La aplicación clínica de los antagonistas de la vasopresina (los denominados acuaréticos) en la insuficiencia cardíaca todavía está por determinar, pero tanto el **conivaptán** como el **tolvaptán** han sido autorizados para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. El conivaptán está disponible como infusión intravenosa para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica. En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada que requiere hospitalización, la adición de tolvaptán oral a un régimen terapéutico estándar aumenta la pérdida de peso y disminuye el edema en los primeros 7 días, pero no tiene efectos significativos a largo plazo sobre las hospitalizaciones recurrentes ni sobre la mortalidad (ensayo EVEREST).

Antagonistas del receptor de aldosterona

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que actúa como antagonista competitivo del receptor de aldosterona, disminuyendo así el intercambio de sodio y potasio en el túbulo distal y en el tubo colector de la nefrona. Existe un ensayo clínico con este agente en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que ha recibido mucha atención (ensayo RALES). En este estudio, los pacientes con insuficiencia cardíaca grave fueron tratados con espironolactona a dosis bajas (25-50 mg/día); los pacientes seleccionados no presentaron problemas renales significativos y recibían de forma concomitante un tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca (IECA, antagonista adrenérgico β, diurético de asa ± digoxina). En los pacientes tratados con espironolactona, la mortalidad por cualquier causa (entre las que se incluyen la muerte súbita cardíaca y la muerte derivada de la insuficiencia cardíaca progresiva) se redujo en un 30 %, igual que los ingresos hospitalarios por exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca. Un ensayo posterior con un agente similar, la eplerenona, confirmó estas averiguaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio (ensayo EPHESUS). La espironolactona suele administrarse en combinación con un IECA y/o un antagonista del receptor de angiotensina (v. más adelante). Debido a que la espironolactona, los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina disminuyen la excreción de K^+, la potasemia debe controlarse con precaución y la suplementación con potasio debe realizarse con cuidado.

Venodilatadores

Los venodilatadores suelen administrarse de forma conjunta con los diuréticos en pacientes con síntomas congestivos. El prototipo de venodilatador es la nitroglicerina. Este fármaco aumenta la capacitancia venosa y, así, disminuye el retorno venoso al corazón. La disminución del retorno venoso da lugar a una reducción del volumen de la cámara ventricular izquierda y de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. Estos efectos de los nitratos disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio, que podría ser especialmente beneficiosa en pacientes con angina y disfunción ventricular izquierda coexistentes.

Los nitratos podrían ser especialmente eficaces en casos en los que la insuficiencia cardíaca izquierda sea el resultado de una isquemia de miocardio aguda. En esta enfermedad, la relajación del ventrículo izquierdo se ve afectada, la capacidad de éste disminuye y la presión diastólica del ventrículo suele elevarse. Al aumentar la capacitancia venosa, el nitrato reduce el retorno venoso al corazón y disminuye el volumen diastólico del ventrículo izquierdo. A su vez, la disminución del volumen diastólico da lugar a una disminución del consumo de oxígeno del miocardio. Además, los nitratos podrían paliar la isquemia, mejorando así la relajación diastólica. De esta forma, los efectos beneficiosos de la administración de nitratos en este contexto incluyen tanto la reducción de la precarga como la mejora de la distensibilidad del ventrículo izquierdo.

Reducción de la poscarga

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA inhiben de forma reversible la enzima de conversión de la angiotensina. La disminución resultante de AT-II proporciona una serie de beneficios potenciales. La AT-II es un importante componente de la regulación neurohumoral de la circulación insuficiente. En respuesta a la hipoperfusión renal, el riñón aumenta la secreción de renina, lo que se traduce en un aumento de la producción de AT-II, como ya se ha señalado (v. también cap. 20). A su vez, la AT-II estimula la secreción de aldosterona de la glándula suprarrenal. En términos generales, la activación del SRAA aumenta el tono vasomotor, así como la retención de sodio y agua. Estas alteraciones hemodinámicas dan lugar a un aumento del volumen intravascular (que se traducirá, con el tiempo, en un aumento del llenado diastólico del ventrículo izquierdo y en un aumento del volumen sistólico de dicho ventrículo) y a la redistribución periférica del GC (mediada por los efectos vasoconstrictores de la AT-II).

La administración de un IECA invierte la vasoconstricción y la retención de volumen que caracterizan la activación del SRAA. La reducción de la poscarga reduce la impedancia a la eyección ventricular izquierda y, de esta forma, aumenta el volumen sistólico del ventrículo izquierdo. La inversión de la retención de volumen relacionado con la aldosterona disminuye la precarga. Estos efectos son sinérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca: a medida que el volumen sistólico aumenta, el IFG también aumenta, dando lugar a un aumento del aporte de sodio y agua a la nefrona distal, en la que (en ausencia de una elevación de la concentración de aldosterona estimulada por la renina) tienen lugar la natriuresis y la diuresis. La inhibición de la ECA también puede aumentar la capacitancia venosa (y, de esta forma, reducir la precarga) al disminuir la degradación del vasodilatador endógeno bradicinina. Al alterar la remodelación del miocardio que tiene lugar tras el IMEST, los IECA pueden proporcionar beneficios adicionales en pacientes con insuficiencia cardíaca y arteriopatía coronaria concomitantes.

Los IECA tienen un impacto significativo desde el punto de vista estadístico sobre la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta reducción de la mortalidad se demostró por primera vez en pacientes con insuficiencia cardíaca grave en el ensayo CONSENSUS: la reducción de la mortalidad se aproximó al 40 % a los 6 meses y al 31 % al año. El beneficio sobre la mortalidad de los IECA se confirmó en un espectro más amplio de pacientes en el ensayo del tratamiento SOLVD (un 16 % de reducción de la mortalidad) y el ensayo V-Heft II (28 % de reducción de la mortalidad), así como en pacientes en la fase convaleciente tras un infarto de miocardio (ensayo SAVE, reducción de la mortalidad de un 19 %).

Los antagonistas AT_1 (denominados a veces bloqueadores del receptor de angiotensina o BRA) son un tipo de agentes que inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona en el receptor de AT-II. Estos agentes tienen un perfil hemodinámico similar al de los inhibidores de la enzima de conversión. Diversos ensayos clínicos recientes han demostrado que los antagonistas AT_1 presentan un beneficio sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40 %) que no pueden tomar IECA. En pacientes con insuficiencia cardíaca que ya están tomando IECA, la adición de

un antagonista AT_1 reduce el número de nuevos ingresos en el hospital a causa de la insuficiencia cardíaca, pero no reduce la mortalidad (ensayo CHARM-adicional).

Antagonistas de receptores adrenérgicos β

Recientemente se ha dirigido una gran parte de la atención al uso de los antagonistas de receptores adrenérgicos β en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque el uso de antagonistas β pueda parecer contrario a la intuición, los ensayos clínicos han establecido que estos agentes aumentan la supervivencia en pacientes con dicha enfermedad. Los beneficios de los antagonistas β en pacientes con insuficiencia cardíaca se han atribuido de forma variable a: *1)* la inhibición de la liberación de renina, *2)* la atenuación de los efectos citotóxicos y señalizadores del exceso de catecolaminas circulantes, y, de forma más generalizada, *3)* a la prevención de la isquemia de miocardio. Así, los antagonistas β, como los IECA, podrían atenuar los efectos adversos de los reguladores neurohumorales en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, debido a que los antagonistas β y los IECA actúan mediante distintos mecanismos y tienen toxicidades que no se superponen, es razonable administrar estos fármacos de forma conjunta en pacientes con dicha enfermedad.

Vasodilatadores

La hidralazina es un vasodilatador de acción directa que disminuye la resistencia vascular y, así, reduce la poscarga. El mecanismo de acción de la hidralazina sigue estando por determinar. La vasodilatación arterial producida por la hidralazina es especialmente pronunciada cuando se administra el fármaco por vía intravenosa. El uso clínico de la hidralazina está limitado por una serie de factores, entre los que se incluyen la inducción de la taquicardia refleja durante la administración intravenosa, el desarrollo de taquifilaxia y la aparición de un síndrome similar al lupus de origen farmacológico durante la administración crónica. Este fármaco ha demostrado tener un beneficio sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca cuando se administra de forma conjunta con los nitratos orgánicos (ensayo AHEFT). La combinación de nitratos e hidralazina suele reservarse para los pacientes que no toleran el tratamiento con un IECA.

Agentes inotrópicos

Glucósidos cardíacos

Los glucósidos digitálicos inhiben la Na^+/K^+-ATPasa del sarcolema en los miocitos cardíacos. Esta acción aumenta el Na^+ intracelular, activa el intercambiador de Na^+-Ca^{2+} y aumenta el Ca^{2+} intracelular, incluyendo los depósitos de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. Esto, a su vez, da lugar a un aumento de la liberación de calcio tras la estimulación de los miocitos, que se traduce en un aumento de la contractilidad del miocardio (es decir, una desviación ascendente/a la izquierda de la RPVTS). Aunque los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen experimentar una mejora de los síntomas congestivos durante el tratamiento con los glucósidos cardíacos, estos fármacos no han demostrado reducir la mortalidad.

Aminas simpaticomiméticas

La dobutamina es la amina simpaticomimética parenteral que se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica descompensada (congestión pulmonar acompañada de un GC reducido). Este agente es un congénere sintético de la adrenalina que estimula los receptores β_1 y, en menor medida, los receptores β_2, y los receptores α_1. La estimulación de los receptores β_1 predomina en pautas de infusión terapéuticas, dando lugar en última instancia a un aumento de la contractilidad de los cardiomiocitos. La estimulación de los receptores β_2 vasculares produce vasodilatación arterial, así como una reducción de la poscarga. Los efectos combinados del aumento de la contractilidad y de la reducción de la poscarga conducen a una mejora del rendimiento cardíaco general. La dobutamina suele usarse en los casos agudos (es decir, en la unidad de cuidados intensivos). En el caso introductorio, si el señor N. sufriera hipotensión debido a un GC bajo o presentara indicios de una disminución de la perfusión en órganos diana, como un aumento de la creatinina sérica, la dobutamina podría administrarse en



situaciones de urgencia para estabilizar su estado hemodinámico.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (como la **inamrinona** y la **milrinona**) inhiben la degradación del AMPc en los cardiomiocitos, con lo que aumentan el calcio intracelular y mejoran la contractilidad (inotropía). En la vasculatura sistémica, estos agentes producen dilatación de los vasos de resistencia arteriolar y de los vasos de capacitancia venosa, disminuyendo de esta forma la poscarga y la precarga. Como consecuencia del conjunto de estos efectos, los inhibidores de la fosfodiesterasa han sido denominados «inodilatadores». A pesar de estas acciones positivas, tanto los inhibidores de la fosfodiesterasa como las aminas simpatomiméticas se reservan para el tratamiento a corto plazo de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con inhibidores orales de la fosfodiesterasa *aumenta* la mortalidad.

Tratamiento combinado

Los fármacos que se describen en este capítulo ofrecen una serie de posibilidades sobre la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca. Algunos de ellos, más concretamente los IECA y los antagonistas β, han demostrado tener un beneficio significativo sobre la mortalidad en ensayos clínicos aleatorios y deberían considerarse, probablemente, como las nuevas piedras angulares del tratamiento. Otros fármacos, como la digoxina y los diuréticos, han constituido los pilares del alivio sintomático, a pesar de no tener beneficios sobre la mortalidad.

El uso de tratamientos combinados debe enfocarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca para evitar los efectos adversos, tales como hipotensión, arritmias, desequilibrios electrolíticos e insuficiencia renal. Sin embargo, es habitual que estos pacientes necesiten tratamientos con múltiples fármacos para optimizar su estado funcional.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La hipertensión, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca son enfermedades cardiovasculares habituales que se presentan individualmente o combinadas. Una serie de estrategias terapéuticas tiene como objetivo las vías celulares y moleculares alteradas en estas enfermedades. Suele ser necesario el tratamiento combinado con fármacos de diversas clases para atajar la compleja fisiopatología de estas enfermedades y conseguir el resultado terapéutico deseado.

La investigación actual sobre genómica cardiovascular y vías neurohumorales promete ofrecer nuevas explicaciones sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo,

la fisiopatología de la hipertensión esencial podría, en muchos casos, implicar mutaciones o polimorfismos en los genes que codifican el angiotensinógeno, la renina, el receptor de angiotensina II (AT_1), la endotelina, el receptor de glucocorticoides, el receptor de insulina, la sintasa de óxido nítrico endotelial y los canales epiteliales de Na^+. Al clarificarse los determinantes genéticos de la regulación cardiovascular, podría ser posible identificar los pacientes con alto riesgo de forma prospectiva y desarrollar tratamientos específicos que ejerzan sus efectos terapéuticos sobre los mecanismos moleculares y celulares que se prevean como desencadenantes de la enfermedad en dichos pacientes.

En los últimos años, los fármacos que se dirigen a las vías neurohumorales, como los IECA o los antagonistas β, se han convertido en las piedras angulares del tratamiento para todas las enfermedades cardiovasculares. Amplios ensayos clínicos han demostrado sistemáticamente que estos fármacos reducen los episodios cardiovasculares adversos, incluida la mortalidad, en pacientes con hipertensión, pacientes con enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio previo, y pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. En los últimos 25 años, un mayor conocimiento de los mecanismos básicos de la enfermedad ha mejorado la capacidad de los médicos para influir tanto en la expresión clínica como en la evolución de las enfermedades cardiovasculares. Algunos ejemplos incluyen los recientes avances en la prevención primaria de la arteriopatía coronaria y el impacto positivo sobre la modulación neurohumoral de la evolución de la insuficiencia cardíaca. Las investigaciones actuales tienen como objetivo identificar y caracterizar nuevos objetivos farmacológicos, entre los cuales se incluye algún «receptor» de moléculas señalizadoras que no son normales en el corazón insuficiente. Las concentraciones elevadas de mediadores inflamatorios –como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 6 y la endotelina 1– y las enzimas –como la sintasa de óxido nítrico inducible, las colagenasas y las metaloproteinasas de la matriz– han demostrado contribuir de alguna forma a los cambios estructurales y funcionales perjudiciales que se producen en la insuficiencia cardíaca.

Lecturas recomendadas

Hipertensión

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;288:2981–2997. *(Resultados de un ensayo clínico fundamental en el que se comparan agentes utilizados para el tratamiento inicial de la hipertensión.)*

Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789–796. *(Revisión de la práctica clínica de un subgrupo común de la hipertensión.)*

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2571. *(Directrices actuales para la clasificación y el tratamiento de la hipertensión.)*

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428. *(Ensayos clínicos recientes que indican beneficios del tratamiento combinado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio.)*

Varon J. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Postgrad Med* 2009;121:5–13. *(El tratamiento clínico de la emergencia hipertensiva.)*

Cardiopatía isquémica

Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524–2533. *(Farmacología clínica de los tratamientos de la arteriopatía coronaria crónica.)*

American Heart Association 2005 guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part 8: stabilization of the patient with acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;IV(Suppl):89–110. *(Tratamiento de emergencia de los síndromes coronarios agudos.)*

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:652–726. *(Directrices actuales para la evaluación y el tratamiento de pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.)*

Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: introduction and cytokines. Part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activatio. Part III: biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors. Part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation* 2006;113:72–75, 152–155, 289–292, 382–385. *(Serie de cuatro partes que revisa la fisiopatología y la evidencia clínica sobre el papel de los mediadores de la inflamación en los síndromes coronarios agudos.)*

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504. *(Ensayo que demuestra el beneficio clínico de un tratamiento agresivo con estatinas tras un síndrome coronario agudo.)*

Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Int Med* 2008;263:517–527. *(Bases moleculares de la ateroesclerosis arterial coronaria.)*

Insuficiencia cardíaca

ACCF/AHA 2009 focused update: guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–e90. *(Guías de consenso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.)*

Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–2018. *(Enfoque clínico de la insuficiencia cardíaca).*

Opie LH. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure. *Circulation* 2004;110:2559–2561. *(Bases moleculares de la terapéutica de la insuficiencia cardíaca.)*

Stevenson LW. Clinical use of inotropic agents for heart failure: looking backward or forward. Part I: inotropic infusions during hospitalization. Part II: chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003;108:367–372, 492–497. *(Serie de dos partes que examina el uso de agentes inotrópicos en la insuficiencia cardíaca.)*

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057. *(Ensayo que demuestra la reducción de la mortalidad en pacientes autoidentificados como negros.)*

IV

Principios de farmacología endocrina

Golan3e_CH26_cast.indd 464 18/03/12 20:02

26

Farmacología del hipotálamo y la hipófisis

Anand Vaidya y Ursula B. Kaiser

INTRODUCCIÓN Y CASO 465-466
FISIOLOGÍA DEL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS 465
Relación entre el hipotálamo y la hipófisis 465
Inhibición por retroalimentación 468
FISIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE CADA UNO DE LOS EJES 468
Hipófisis anterior 468
Eje hipotálamo-hipófisis-somatotropina 468
Eje hipotálamo-hipófisis-prolactina 471
Eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea 472
Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal 472
Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal 473
Hipófisis posterior 474
Vasopresina (ADH) 474
Oxitocina 475
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 476
Lecturas recomendadas 476

INTRODUCCIÓN

El hipotálamo y la hipófisis son los principales reguladores del sistema endocrino y funcionan cooperativamente. El conjunto de hormonas que segregan controlan funciones homeostáticas y metabólicas importantes, entre ellas la reproducción, el crecimiento, la lactación, la fisiología de las glándulas tiroidea y suprarrenal, y la homeostasis hídrica. Este capítulo trata acerca de la fisiología y regulación de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias a través de la exposición de los mecanismos de autorregulación y de los diversos ejes de regulación hormonal. A continuación se expone la utilidad farmacológica de los factores hipotalámicos e hipofisarios, poniendo énfasis en la regulación de las vías endocrinas específicas. En este capítulo se presentan tres conceptos de especial relevancia: *1)* el control hipotalámico de la liberación de hormonas hipofisarias, *2)* la inhibición por retroalimentación negativa y *3)* los ejes endocrinos. El conocimiento exhaustivo de estas vías y de sus mecanismos proporciona la base para entender el uso de la farmacoterapia a la hora de modular los ejes hipotálamo-hipofisarios.

FISIOLOGÍA DEL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS

Relación entre el hipotálamo y la hipófisis

Desde el punto de vista evolucionista, la hipófisis está compuesta por dos órganos estrechamente relacionados. La **hipófisis anterior** (adenohipófisis) deriva del tejido ectodérmico. La **hipófisis posterior** (neurohipófisis) es una estructura neuronal derivada de la superficie ventral del diencéfalo. Los prefijos adeno- y neuro- denotan el origen ectodérmico oral y ectodérmico neuronal de los componentes de la hipófisis anterior y posterior, respectivamente. La mayoría de los mamíferos presentan también un lóbulo intermedio del que sólo quedan vestigios en los humanos.

Aunque el origen embriológico de la hipófisis anterior y posterior sea diferente, el hipotálamo controla la actividad de ambos lóbulos. La conexión entre el hipotálamo y la hipófisis es uno de los puntos de interacción más importantes entre los sistemas endocrino y nervioso. El hipotálamo actúa como transductor neuroendocrino que integra las señales neuronales del cerebro y las convierte en mensajes químicos (principalmente péptidos) que regulan la secreción de las hormonas hipofisarias. A su vez, las hormonas hipofisarias alteran las actividades de los órganos endocrinos periféricos.

El control hipotalámico de la hipófisis anterior se produce a través de la secreción hipotalámica de hormonas en el **sistema vascular portal hipotálamo-hipofisario** (fig. 26-1). El lecho capilar inicial de este sistema portal se forma a partir de ramificaciones de la arteria hipofisaria superior que se extienden en abanico alrededor de los terminales axónicos de las neuronas hipotalámicas. Las fenestraciones endoteliales en este lecho capilar permiten que los factores hipotalámicos se liberen al torrente sanguíneo. Estos capilares se unen para formar venas cortas que se extienden hasta la hipófisis anterior. Al llegar a ella, las venas se ramifican en un segundo lecho capilar y bañan las células endocrinas de la hipófisis anterior con las hormonas segregadas por el hipotálamo.

A diferencia de la conexión vascular indirecta entre el hipotálamo y la hipófisis anterior, existe una conexión neuronal directa entre el hipotálamo y la hipófisis posterior. Las neuronas sintetizan hormonas en los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Dichas hormonas son transportadas luego a lo largo de los axones hasta la hipófisis posterior,

Golan3e_CH26_cast.indd 465 18/03/12 20:02

CASO

G.R. es una ejecutiva de ventas de 42 años. Viaja constantemente y se enorgullece de ser una persona enérgica que sobrepasa sus objetivos de ventas cada trimestre. Hace 3 años, su menstruación empezó a ser irregular y acabó interrumpiéndose por completo. Durante los últimos 2 años ha empezado a sentirse cada vez más fatigada, le cuesta recorrer a paso ligero las terminales de los aeropuertos y padece dolores de cabeza frecuentes. Su apretón de manos siempre ha sido firme, pero últimamente ha notado también que su alianza matrimonial le oprime el dedo. G.R. también se siente frustrada porque últimamente ha tenido que reemplazar su colección de zapatos porque su número de calzado ha aumentado del 38 al 40 y necesita también hormas más anchas. Además, ha notado un incremento en la sudoración, incluso sin hacer ejercicio, y también han aumentado sus espacios interdentales. Preocupada por los progresivos cambios de su aspecto y por su amenorrea, G.R. recurre a Internet en busca de información y encuentra una enfermedad llamada acromegalia.

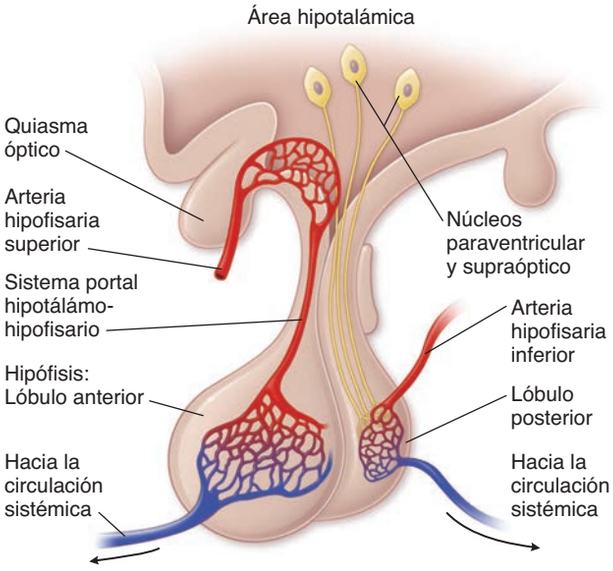
Impactada por las grandes similitudes entre sus síntomas y lo que ha leído en Internet, G.R. pide cita a su médico para que la evalúe. La concentración del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) es significativamente elevada, una vez aplicada la corrección correspondiente a la edad y el sexo de G.R., y la de somatotropina (GH) en suero es de 10 ng/ml (normal, < 1 ng/ml) tras la administración de una dosis oral de glucosa de 75 mg. La RM de su cabeza revela un adenoma hipofisario con un diámetro máximo de 1,5 cm. Estos resultados se corresponden con un diagnóstico de acromegalia debido a un adenoma que segrega GH. Tras ser derivada a un endocrino y a un neurocirujano, G.R. decide someterse a una intervención de cirugía hipofisaria transesfenoidal. La paciente tolera bien la intervención, pero su concentración postoperatoria de GH e IGF-1 permanece elevada.

Basándose en el incremento persistente de la concentración de GH y de IGF-1, el endocrino recomienda a G.R. un tratamiento médico con octreotida. La paciente tolera bien las inyecciones que recibe tres veces al día, excepto por alguna ligera náusea ocasional. Después de 2 semanas de recibir inyecciones frecuentes, G.R. pasa a recibir octreotida de depósito, que se inyecta una vez al mes. La paciente está muy satisfecha con la reducción de la frecuencia de las inyecciones, aunque la medicación le sigue produciendo náuseas leves e hinchazón como efectos secundarios.

Tras 6 meses de inyecciones de octreotida de depósito, la concentración de GH y de IGF-1 sigue elevada. G.R. se siente frustrada por la ausencia de mejoría en sus análisis bioquímicos, pero siente que tiene más energía que antes del tratamiento y vuelve a menstruar. Su endocrino recomienda el tratamiento con pegvisomant, como terapia médica alternativa de los efectos de su elevada concentración de GH. G.R. empieza a inyectarse pegvisomant diariamente. Seis meses más tarde, la concentración de IGF-1 ha vuelto a la normalidad. G.R. vuela de nuevo por todo el país buscando aumentar sus ventas, y para en la ciudad lo justo para que le practiquen su RM craneal y sus pruebas de función hepática anuales.

Preguntas

1. ¿Por qué era necesario que G.R. recibiera la octreotida y el pegvisomant inyectados en lugar de hacerlo por vía oral?
2. ¿Por qué la concentración en suero de IGF-1 es más adecuada para detectar la acromegalia que la concentración de GH?
3. ¿Qué consideraciones anatómicas y hormonales se derivan del cese brusco de la menstruación normal?
4. ¿Cómo actúan la octreotida y el pegvisomant para reducir la concentración de IGF-1?



donde se almacenan en los terminales neuronales hasta que se produce un estímulo que las libera. Por tanto, puede considerarse a la hipófisis posterior como una extensión del hipotálamo.

Al igual que ocurre en la hipófisis anterior, las células endoteliales fenestradas que rodean la hipófisis posterior facilitan la liberación de hormonas a la circulación sistémica.

Durante el proceso de desarrollo y proliferación, el destino de las células de la hipófisis anterior queda determinado por un conjunto de factores de transcripción que dirigen la diferenciación terminal de dichas células, convirtiéndolas en tirótrofas, corticó-

FIGURA 26-1. Sistema portal hipotálamo-hipofisario. Las neuronas en el hipotálamo liberan factores reguladores que son transportados por el sistema portal hipotálamo-hipofisario a la hipófisis anterior, donde controlan la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior. Las hormonas de la hipófisis posterior se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas supraópticas y paraventriculares del hipotálamo, bajando a continuación por los axones hasta terminales situados en la hipófisis posterior. Estas hormonas se almacenan en la hipófisis posterior y de ahí son liberadas a la circulación sistémica. Obsérvese el aporte vascular diferenciado para los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis.

trofas, lactótrofas, somatótrofas y gonadótrofas. Tres ejemplos de factores de transcripción que regulan el desarrollo de las células de la hipófisis anterior son Pit-1, T-Pit y profeta de Pit-1 (Prop-1).

La hipófisis anterior es un conjunto heterogéneo de varios tipos de células, capaces cada una de ellas de responder a estímulos determinados y de liberar hormonas específicas en la circulación sistémica. Hay una serie de factores hipotalámicos liberadores o inhibidores, cada uno de los cuales altera el patrón de secreción hormonal de uno o más tipos de célula de la hipófisis anterior (tabla 26-1). Los factores de liberación también modifican otros procesos celulares en la hipófisis anterior, incluidos la síntesis hormonal y el crecimiento celular. Curiosamente, *la relación entre los factores hipotalámicos liberadores y las hormonas de la hipófisis no siempre es de 1:1, y la interacción tampoco es siempre estimulante.* La somatostatina, por ejemplo, inhibe en principio la liberación de somatotropina (GH), pero también puede inhibir la liberación de la hormona tirotropina (TSH) y de la prolactina. Contrariamente, la tiroliberina (TRH) estimula principalmente la liberación de TSH, pero también puede provocar la liberación de prolactina. El solapamiento de actividades de algunos factores liberadores e inhibidores, junto con las acciones antagónicas de algunos factores hipotalámicos estimulantes e inhibidores, proporciona un mecanismo para la regulación precisa de las vías de secreción.

Con excepción de la dopamina, todos los factores hipotalámicos liberadores conocidos son péptidos. Las hormonas de la hipófisis anterior son proteínas y glucoproteínas. Se clasifican en tres grupos. Las hormonas somatotrópicas, que son la **somatotropina (GH)** y la **prolactina,** tienen una longitud de 191 y 198 aminoácidos, respectivamente, y existen como proteínas monoméricas que comparten una homología estructural significativa. El grupo de las hormonas glucoproteínicas está compuesto por la **lutropina (LH),** la **folitropina (FSH)** y la **tirotropina (TSH),** que son proteínas heterodiméricas con hidratos de carbono unidos a ciertos residuos. Estas tres hormonas comparten una subunidad α homóloga, compartida también por la coriogonadotropina humana (hCG), pero cada una de ellas posee una subunidad β característica que les confiere especificidad biológica. La **corticotropina (ACTH)** pertenece a una categoría aparte, ya que se obtiene por proteólisis a partir de una proteína precursora de mayor tamaño. Es importante saber que los péptidos y las proteínas intactos no son absorbidos a través de la luz intestinal; las proteasas locales los digieren, quedando sus aminoácidos constituyentes. Por este motivo, la administración terapéutica de una hormona peptídica o antagonista hormonal debe realizarse a través de una vía no oral –éste es el motivo por el cual, en el caso introductorio, era necesario inyectar a la paciente la octreotida y el pegvisomant.

La respuesta de una célula de la hipófisis anterior a un factor hipotalámico se inicia cuando éste se une a receptores específicos asociados a proteína G, localizados en la membrana plasmática del correspondiente tipo de célula hipofisaria anterior. La mayoría de estos receptores alteran la concentración de AMPc o IP_3 y calcio (v. cap. 1). Los detalles moleculares de las señales de los receptores proporcionan la base para comprender la acción de los factores hipotalámicos. Por ejemplo, la **somatoliberina (GHRH)** aumenta la concentración de AMPc y calcio intracelulares al unirse a sus receptores en las células somatótrofas, mientras que la somatostatina la disminuye al unirse a sus receptores en dichas células. Estas vías de señalización proporcionan una explicación bioquímica a las actividades opuestas de la GHRH y la somatostatina en el proceso de liberación de GH.

Los patrones de liberación de los factores hipotalámicos y su temporalidad son importantes para determinar la respuesta de las células de la hipófisis anterior. *La mayoría de los factores liberadores hipotalámicos son segregados de forma cíclica o pulsátil, y no continua.* Por ejemplo, el hipotálamo libera pulsos de gonadoliberina (GnRH) cada pocas horas. La frecuencia y magnitud de la liberación de GnRH determinan la cantidad de gonadotropina liberada en la hipófisis, así como el cociente de la secreción LH/FSH. Curiosamente, la administración continua de GnRH suprime, en lugar de estimular, la actividad gonadotrópica hipofisaria. Estos diferentes efectos farmacológicos de la GnRH, dependientes de la frecuencia y el patrón de administración, tienen importantes consecuencias clínicas, tal como se explica más adelante. Aunque no se han estudiado con tanto detalle, se cree que la mayoría de los demás factores liberadores hipotalámicos también se secretan de manera pulsátil.

TABLA 26-1. Tipos de células de la hipófisis anterior, factores de control hipotalámico y dianas hormonales

TIPO DE CÉLULA DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR	FACTORES HIPOTALÁMICOS ESTIMULANTES	FACTORES HIPOTALÁMICOS INHIBIDORES	HORMONAS HIPOFISARIAS LIBERADAS	PRINCIPAL ÓRGANO DIANA DE LA HORMONA	HORMONAS PRODUCIDAS POR EL ÓRGANO DIANA
Somatótrofa	GHRH, somatorelina	Somatostatina	GH	Hígado, cartílago	Factores de crecimiento insulínicos
Lactótrofa	TRH	Dopamina, somatostatina	Prolactina	Glándula mamaria	Ninguna
Tirótrofa	TRH	Somatostatina	TSH	Glándula tiroidea	Tiroxina y triyodotironina
Corticótrofa	CRH	Ninguno conocido	ACTH	Corteza suprarrenal	Cortisol, andrógenos suprarrenales
Gonadótrofa	GnRH	Ninguno conocido	LH y FSH	Gónadas	Estrógenos, progesterona y testosterona

Cada tipo de célula de la hipófisis anterior responde a múltiples factores hipotalámicos estimulantes e inhibidores. La integración de dichas señales determina la cantidad relativa de hormona liberada por la hipófisis anterior. Cada hormona tiene uno o más órganos diana específicos que, a su vez, son estimulados para liberar sus propias hormonas. Estas hormonas diana causan inhibición por retroalimentación en el hipotálamo y en la hipófisis anterior.

Inhibición por retroalimentación

La inhibición por el producto final controla estrechamente la liberación hormonal del hipotálamo y la hipófisis. Es posible construir para cada órgano diana del sistema hipotálamo-hipofisario una imagen integrada de cómo cada conjunto de hormonas afecta al propio sistema. Cada vía, incluyendo un factor hipotalámico (o varios), su tipo de célula diana en la hipófisis y la(s) glándula(s) diana final(es), se denomina **eje endocrino.** El término *eje* se usa para denominar uno de los múltiples sistemas homeostáticos que controlan el hipotálamo y la hipófisis. Un modelo simplificado constaría de cinco ejes endocrinos, con un único tipo de célula de la hipófisis anterior en su centro (v. tabla 26-1).

Cada eje regula un aspecto importante de la homeostasis endocrina y está, por tanto, estrechamente regulado. Se suele hablar de la retroalimentación por inhibición en términos de bucles, ya que la conexión reguladora entre una hormona determinada y su diana crea un «bucle» que altera la cantidad subsiguiente de hormona liberada. Estos bucles de retroalimentación regulan estrechamente los ejes hipotálamo-hipofisarios proporcionando niveles de control en cada estadio de acción (fig. 26-2). *Por lo general, las hormonas sistémicas producidas por órganos diana regulan de forma negativa el hipotálamo y la hipófisis para mantener un equilibrio en la liberación de hormonas.*

Así como los bucles reguladores se describen de acuerdo con la relación entre la hormona y su órgano diana, muchas enfermedades endocrinas se describen en función de que su etiología sea una alteración en el hipotálamo, en la hipófisis o en el órgano diana. Las enfermedades se clasifican en primarias, secundarias o terciarias dependiendo de si la anormalidad subyacente se encuentra en el órgano diana, en la hipófisis o en el hipotálamo, respectivamente. *Por lo tanto, un trastorno endocrino primario está causado por una patología en el órgano diana, un trastorno secundario refleja una enfermedad en la hipófisis y un trastorno endocrino terciario es el resultado de una patología hipotalámica.* A continuación se explican las importantes consecuencias de que las causas subyacentes sean primarias, secundarias o terciarias, para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

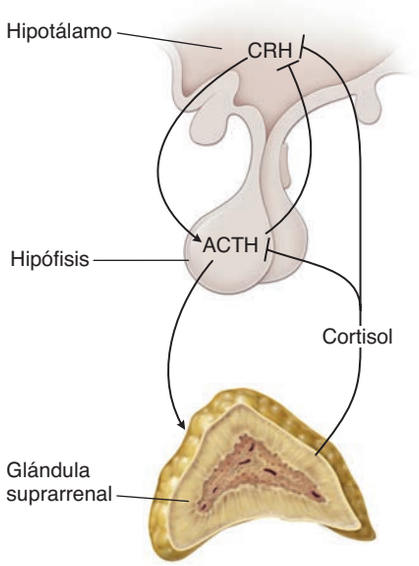


FIGURA 26-2. Retroalimentación del órgano diana/hipotálamo-hipofisario. Se representa aquí el mecanismo general de la inhibición del órgano diana/hipotálamo-hipofisario, poniendo como ejemplo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Los factores hipotalámicos estimulantes (corticoliberina [CRH] en este caso) estimulan la liberación de hormonas hipofisarias (corticotropina [ACTH] en este caso). El órgano diana (aquí, la glándula suprarrenal) produce una hormona (cortisol en este caso) en respuesta a las señales hormonales de la hipófisis. Además de sus acciones fisiológicas sistémicas *(no mostradas),* el cortisol regula negativamente el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal inhibiendo la CRH y la ACTH. La ACTH también regula negativamente la CRH, proporcionando mayor sensibilidad en el control del eje.

FISIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE CADA UNO DE LOS EJES

Hipófisis anterior

Eje hipotálamo-hipófisis-somatotropina

El eje hipotálamo-hipófisis-somatotropina regula los procesos generales que estimulan el crecimiento. Las células somatótrofas de la hipófisis anterior producen y segregan GH. Ésta se expresa por primera vez en altas concentraciones durante la pubertad, y es en general durante el sueño nocturno cuando se segrega de una manera marcadamente pulsátil y se producen los pulsos más grandes. En la mayoría de los efectos anabólicos de la GH intervienen factores de crecimiento insulínicos, especialmente el **factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1),** una hormona que los hepatocitos liberan en la circulación en respuesta a la estimulación de la GH. Aunque hay varios tipos de células capaces de producir IGF-1, el hígado contribuye a la inmensa mayoría del que se detecta en la circulación. A diferencia de la GH, que tiene una semivida plasmática breve y un patrón de secreción pulsátil, el IGF-1 circula unido a proteínas y permanece más tiempo estable en la circulación y con concentraciones constantes. Por tanto, la medición de la concentración de IGF-1 representa una alternativa adecuada de la actividad de la GH que es estable a lo largo del día, por lo que a la hora de diagnosticar la acromegalia (como en el caso introductorio), la concentración de IGF-1 es una herramienta más adecuada que el nivel de GH.

La secreción de GH está controlada por varios estímulos ambientales y biológicos. Los factores ambientales como la hipoglucemia, el sueño, el ejercicio y un estado nutricional adecuado pueden aumentar la secreción de dicha hormona. Los estímulos biológicos endógenos que promueven la liberación de GH incluyen la GHRH hipotalámica, los esteroides sexuales (especialmente durante la pubertad), la dopamina y la **somatorelina.** La somatorelina es un importante péptido liberador de GH endógeno que ha sido identificado y bien caracterizado durante la última década; actúa en sinergia con la GHRH para promover la liberación de GH, actuando sobre un receptor diferente al de aquélla. La mayor parte de la somatorelina es segregada por las células endocrinas gástricas durante el ayuno, estableciendo una relación entre el crecimiento, el estado nutricional y el equilibrio energético.

Actualmente se están realizando investigaciones clínicas con productos sintéticos miméticos de la somatorelina, no peptídicos y oralmente activos, para que actúen como secretagogos de la GH, y con antagonistas capaces de controlar el apetito. Diversos factores ambientales inhiben la liberación de GH, entre ellos la hiperglucemia, la falta de sueño y un estado nutricional deficitario. Los principales factores biológicos endógenos que inhiben la secreción de GH son la somatostatina, el IGF-1 y la propia GH.

Fisiopatología y farmacología de la insuficiencia de somatotropina

La incapacidad de segregar GH o de incrementar la secreción de IGF-1 durante la pubertad retrasa el crecimiento (fig. 26-3 A-D). La insuficiencia de GH suele estar ocasionada por una liberación hipotalámica deficitaria de GHRH (insuficiencia tercia-

ria, fig. 26-3 D) o por una insuficiencia hipofisaria (insuficiencia secundaria, fig. 26-3 C). Sin embargo, la incapacidad de segregar IGF-1 en respuesta a la GH (enanismo de Laron o insuficiencia primaria, fig. 26-3 B) es una causa de baja estatura que no responde al tratamiento con GH.

Puede administrarse **sermorelina** (GHRH sintética) por vía parental para ayudar a determinar la etiología de la enfermedad. Se ha demostrado que la **tesamorelina,** un nuevo análogo de la GHRH, aumenta también la secreción basal y pulsátil de GH. Si un paciente presenta una liberación hipotalámica de GHRH insuficiente, pero las células somatótrofas de su hipófisis anterior funcionan con normalidad, la administración de GHRH exógena produce una mayor liberación de GH. En 2009, la sermorelina dejó de estar disponible en Estados Unidos debido a que

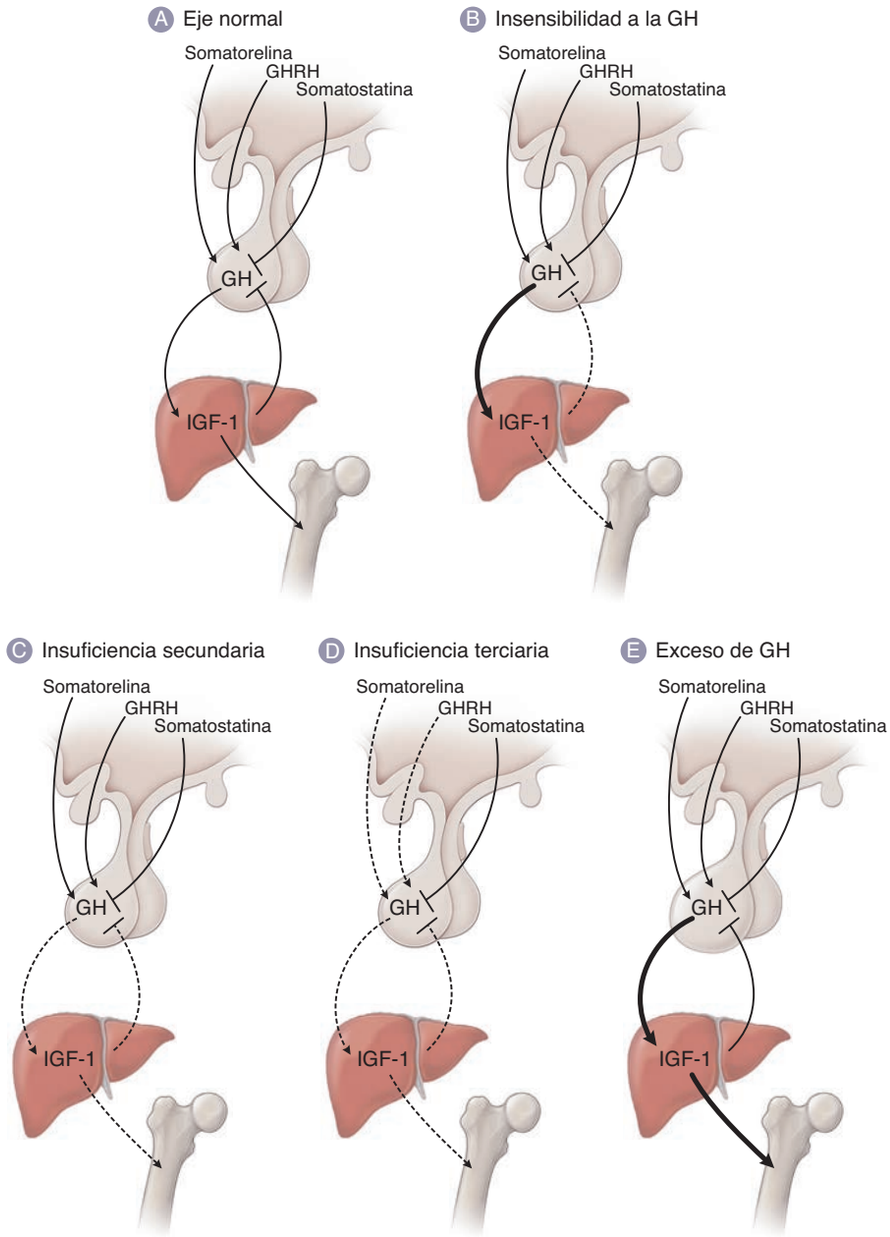


FIGURA 26-3. Eje hipotálamo-hipófisis-somatotropina normal y patológico. A) En el eje hipotálamo-hipófisis-somatotropina normal, la secreción hipotalámica de somatoliberina (GHRH) o de somatorelina estimula la liberación de somatotropina (GH), mientras que la somatostatina inhibe la liberación de GH. La GH segregada estimula a continuación el hígado para que sintetice y segregue el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), que promueve el crecimiento sistémico. El IGF-1 inhibe también la liberación de GH de la hipófisis anterior. **B)** Cuando hay una insensibilidad a la GH, la hipófisis anterior segrega GH, pero el hígado no responde a su estímulo. La consecuencia es la reducción de la secreción de IGF-1 *(línea de puntos).* La menor inhibición por retroalimentación de la liberación de GH tiene como resultado mayores concentraciones de GH en plasma *(línea gruesa).* **C)** En la insuficiencia secundaria, la patología se encuentra en una hipófisis anterior que no responde, y segrega cantidades reducidas de GH. Como la concentración de GH es baja, el hígado no recibe el estímulo para producir IGF-1. **D)** En la insuficiencia terciaria, el hipotálamo no es capaz de segregar GHRH adecuadamente *(línea de puntos);* se desconoce el papel de la somatorelina en esta enfermedad. La falta de la GHRH necesaria se traduce en una estimulación inadecuada de la secreción de GH por parte de la hipófisis anterior, y por tanto en una disminución en la producción de IGF-1. **E)** Cuando se produce un exceso de GH, lo más común es que haya una hipersecreción de GH debida a un adenoma de la hipófisis anterior. La concentración elevada y desregulada de GH provoca un aumento en la producción hepática de IGF-1, y por tanto efectos sistémicos tróficos. Dado que la secreción de GH se produce a través de un adenoma autónomo en la hipófisis, la retroalimentación negativa del IGF-1 suele ser menos eficaz.

se abandonó su producción. Los agentes exógenos alternativos que se usan actualmente para estimular la GH son, entre otros, el **glucagón,** la **arginina,** la **clonidina** y la hipoglucemia inducida mediante **insulina.**

La mayoría de los casos de retraso del crecimiento dependientes de GH se tratan con **somatotropina humana recombinante,** que recibe el nombre genérico de **somatropina.** La posología habitual implica inyecciones subcutáneas o intramusculares diarias. El tratamiento con somatropina es caro, por lo que en Estados Unidos se autoriza únicamente para casos específicos. En adultos, para su autorización se requiere o *una insuficiencia de GH confirmada* o *panhipopituitarismo* (al menos tres ejes hormonales afectados), aunque se dan muchos casos de uso no autorizado en el ámbito del deporte. Las indicaciones pediátricas del uso de GH incluyen, entre otras, la baja estatura idiopática, enfermedad renal crónica, síndrome de Turner y síndrome de Prader-Willi. Se está estudiando activamente el uso de la somatropina en la caquexia producida por el sida y en enfermedades críticas, aunque su uso aún no ha sido aprobado. También se investiga activamente en peptidomiméticos de la somatotropina con biodisponibilidad oral.

El IGF-1 recombinante, conocido por el nombre genérico **mecasermina,** es un tratamiento eficaz para los pacientes con insensibilidad a la GH (el llamado enanismo de Laron). El uso de la mecasermina también está aprobado en pacientes con insuficiencia de GH y anticuerpos contra la GH. La administración de mecasermina puede tener efectos adversos, entre ellos hipoglucemia y, raramente, hipertensión intracraneal.

Fisiopatología y farmacología del exceso de somatotropina

El exceso de GH suele estar causado por un adenoma somatótrofo (fig. 26-3 E). Entre otros síndromes menos frecuentes de exceso de GH se encuentran la producción ectópica de GH o de GHRH, aunque no se tratan en este capítulo. Esta entidad se presenta en forma de dos enfermedades, dependiendo de si el exceso de GH se produce antes o después del cierre de las epífisis óseas. Si se segregan cantidades anormalmente elevadas de GH antes del cierre de la epífisis, se produce gigantismo, debido a que los valores elevados de IGF-1 estimulan un crecimiento longitudinal excesivo de los huesos. Las concentraciones anormalmente elevadas de GH tras el cierre de la epífisis provocan **acromegalia,** tal como se reflejó en el caso introductorio. Esta enfermedad se produce debido a que el IGF-1, aunque ya no puede estimular el crecimiento óseo, sí puede estimular el crecimiento de los órganos internos y del tejido cartilaginoso. Entre las manifestaciones típicas se encuentran los síntomas no específicos que experimentaba la paciente G.R. inicialmente, como son un mayor grosor de las manos, aumento del número de calzado, hiperhidrosis y fatiga. Otros síntomas frecuentes son el agrandamiento de las estructuras faciales, macroglosia y organomegalia. Las consecuencias de una lesión en la masa hipofisaria (adenoma) también pueden hacerse evidentes, como por ejemplo cefaleas, pérdida de otras funciones de la hipófisis (como se manifestó con la amenorrea en el caso de la paciente G.R.) y pérdida de campo visual.

Las opciones de tratamiento disponibles para un adenoma somatótrofo son la resección quirúrgica, el tratamiento farmacológico y la radioterapia. El tratamiento estándar actualmente es la resección quirúrgica transesfenoidal del adenoma. Como se vio en el caso de la paciente G.R., el tratamiento quirúrgico no siempre tiene éxito, sobre todo cuando el adenoma es de un tamaño superior a 1 cm, y a menudo requiere tratamiento farmacológico coadyuvante. Las opciones farmacológicas incluyen los agonistas de los receptores de la somatostatina (también conocidos como ligandos de receptores de somatostatina [SRL] o análogos de la somatostatina), análogos de la dopamina y antagonistas de los receptores de la GH.

Los SRL representan el tratamiento farmacológico principal. La somatostatina inhibe fisiológicamente la secreción de GH, por lo que es el tratamiento lógico de los adenomas somatótrofos. Es infrecuente el uso clínico de la propia somatostatina, ya que su semivida es sólo de unos pocos minutos. La **octreotida** y la **lanreotida** son péptidos sintéticos análogos de la somatostatina, de acción más duradera, que han sido ampliamente utilizados. La **pasireotida** es un análogo de la somatostatina que está en investigación y que ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de la acromegalia y de la enfermedad de Cushing. Los receptores de la somatostatina están ampliamente distribuidos, y la somatostatina y sus análogos afectan a varios procesos secretores. Por lo tanto, la octreotida está indicada para varias afecciones, entre ellas el tratamiento de las varices esofágicas y de algunos tumores secretores de hormonas. Sin embargo, la administración sistémica de SRL puede tener varios efectos adversos, entre ellos náuseas, diarreas, cálculos biliares y mareos. El preparado de octreotida de liberación continua, como se describía en el caso introductorio, permite reducir la frecuencia de las administraciones, pero parece no alterar el perfil de efectos adversos. La eficacia de los SRL reside en su capacidad de normalizar la concentración de GH e IGF-1 en aproximadamente entre el 60 % y el 80 % de los pacientes con acromegalia y de reducir el tamaño del adenoma hipofisario entre el 40 % y el 50 % de los pacientes afectados.

La dopamina es un factor hipotalámico que actúa principalmente sobre las células lactótrofas para inhibir fisiológicamente la liberación de prolactina. La dopamina estimula también las células somatótrofas para que liberen GH en condiciones fisiológicas, pero los pacientes con acromegalia pueden sufrir un descenso paradójico en la secreción de GH en respuesta a la dopamina. Este efecto puede deberse, en parte, al linaje embrionario compartido de ambas estirpes celulares; de hecho, entre el 20 % y el 30 % de los adenomas somatótrofos segregan también un exceso de prolactina. Basándose en esta observación, a veces se emplean los análogos de la dopamina **bromocriptina** y **cabergolina** como agentes adyuvantes en el tratamiento de la acromegalia. Aunque estos agentes son mucho más baratos que los SRL y pueden administrarse por vía oral, los agonistas de la dopamina suelen ser mucho menos eficaces que los SRL y por tanto se usan como agentes de segunda línea en el tratamiento de la acromegalia. Más adelante se explica la relación entre dichos agentes y el eje hipotálamo-hipófisis-prolactina.

La molécula de GH tiene dos puntos de enlace, cada uno de ellos capaz de unirse a un receptor monomérico de GH. Para que se active el receptor y se produzca la señalización intracelular es preciso que la propia GH provoque la dimerización de su receptor. El **pegvisomant** es un análogo de la GH que ha sido modificado de forma que uno de sus sitios de unión se une al receptor de GH con más afinidad que la molécula natural, pero el otro sitio de unión es inactivo. Por tanto, aunque el pegvisomant se une firmemente al receptor de GH monomérico, evita la dimerización necesaria para la subsiguiente activación del receptor y la señalización intracelular. Este fármaco actúa por tanto como un antagonista competitivo de la actividad de la GH. El pegvisomant contiene también múltiples residuos de polietilenglicol, que prolongan la semivida del fármaco, lo que permite administrarlo cada 24 h.

De entre los tratamientos farmacológicos disponibles, el pegvisomant es el que tiene el mayor potencial reductor de IGF-1, pero también aumenta la concentración de GH al reducir la inhi-

bición por retroalimentación de la secreción de la GH controlada por el IGF-1. Se suscitó el temor de que el pegvisomant pudiera aumentar la oncogénesis y acelerar el crecimiento de adenomas somatótrofos debido al incremento de la concentración de GH inducida por su uso; sin embargo, hasta la fecha, no existen datos convincentes que confirmen este temor. La práctica actual recomienda la realización de una RM anual de la hipófisis para controlar el crecimiento del adenoma hipofisario en aquellos pacientes que tomen pegvisomant. A pesar de su eficacia a la hora de controlar bioquímicamente el exceso de IGF-1, el pegvisomant tiene varias limitaciones relevantes, entre ellas lo limitado de la experiencia en su uso, su alto coste y las alteraciones que provoca en la función hepática. Como se vio en el caso de la paciente G.R., el pegvisomant se usa en la actualidad como fármaco de segunda o tercera línea después de intentar la terapia con SRL. En un futuro, si su perfil general de seguridad sigue siendo favorable, tal vez se extienda más su uso.

Eje hipotálamo-hipófisis-prolactina

Las células lactótrofas de la hipófisis anterior producen y segregan prolactina. Su actividad es inhibida por la secreción hipotalámica de **dopamina.** La tiroliberina (TRH) puede mejorar la liberación de prolactina, además de estimular las células tirótrofas de la hipófisis anterior. Los estrógenos y la lactancia también pueden aumentar la liberación de prolactina, tal como se describe a continuación. A diferencia de las otras células de la hipófisis anterior, las lactótrofas se encuentran bajo la *inhibición* tónica del hipotálamo, probablemente regulada mediante la liberación hipotalámica de dopamina (fig. 26-4).

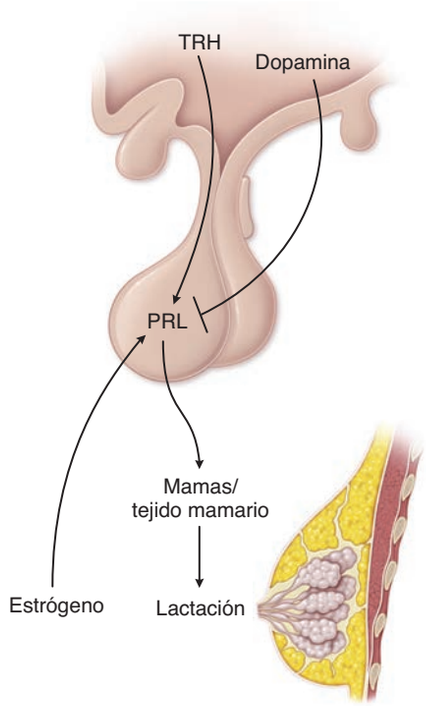


FIGURA 26-4. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-prolactina. La secreción de prolactina en las células lactótrofas de la hipófisis anterior es inhibida tónicamente por la dopamina hipotalámica. La tiroliberina (TRH) hipotalámica y los estrógenos circulantes estimulan la liberación de prolactina. Estos mensajes estimulantes e inhibidores que reciben las células lactótrofas mantienen la producción basal y estable de prolactina. Si este equilibrio se rompe, se produce un desequilibrio en la producción de prolactina; por ejemplo, una interrupción en el tallo hipofisario disminuye la aportación de dopamina hipotalámica a las células lactótrofas, lo que se traduce en un aumento de la secreción de prolactina.

Por lo tanto, una enfermedad que interrumpa el sistema portal hipotálamo-hipofisario tiene como resultado un descenso en la secreción de la mayoría de las hormonas de la hipófisis anterior, pero provoca un aumento de liberación de prolactina. En los pacientes que toman antipsicóticos de tipo fenotiazina o metoclopramida (v. cap. 13) se observa a menudo elevación de la prolactina, debido a que dichos agentes son antagonistas de los receptores de dopamina. La secreción de prolactina no parece estar regulada por ningún sistema de retroalimentación negativo identificado.

Las acciones fisiológicas de la prolactina incluyen la regulación del desarrollo de la glándula mamaria y de la biosíntesis y secreción de las proteínas lácteas. Normalmente, la concentración de prolactina es baja en los hombres y en las mujeres no embarazadas. El aumento de la concentración de estrógeno durante el embarazo estimula las células lactótrofas para que aumenten la cantidad de prolactina segregada. Sin embargo, durante este período el estrógeno antagoniza la acción de la prolactina en las mamas; esto evita la lactación hasta justo después del parto. La succión proporciona un poderoso estímulo neuronal para la liberación de prolactina; su concentración se eleva hasta 100 veces en los 30 min posteriores al inicio del amamantamiento. La retroalimentación positiva de la lactancia en la secreción de prolactina garantiza el reabastecimiento continuado de las reservas de leche. Si la madre no amamanta, la concentración de prolactina descenderá a lo largo de varias semanas.

Curiosamente, un aumento en la concentración de prolactina suprime la síntesis de estrógenos, tanto antagonizando la liberación hipotalámica de GnRH como reduciendo la sensibilidad de las células gonadótrofas a la GnRH. La reducción resultante en la liberación de LH y FSH disminuye la estimulación del órgano final del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. La supresión de la síntesis de estrógenos por parte de la prolactina parece ser un mecanismo fisiológico destinado a suprimir la ovulación mientras la mujer esté amamantando. *Una secreción elevada crónica de prolactina, como la causada por un prolactinoma, también suprime el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal*. Por este motivo, los prolactinomas  son una causa común de infertilidad, especialmente en mujeres en las que pueden producir oligomenorrea o amenorrea.

La **bromocriptina** es un agonista sintético de los receptores de dopamina que inhibe el crecimiento de las células lactótrofas y es un fármaco reconocido para el tratamiento de prolactinomas. La bromocriptina tiene biodisponibilidad oral. Al igual que la octreotida, muchos de sus efectos adversos son el resultado de las acciones sistémicas del fármaco. Entre ellos se incluyen las náuseas y los vómitos, probablemente debido a que el área postrema en la médula, que estimula las náuseas, posee receptores de dopamina. El perfil de efectos adversos de los agonistas de los receptores dopaminérgicos depende de su especificidad relativa para los diferentes subtipos de receptores de la dopamina (v. cap. 13).

La **cabergolina** y la **quinagolida** son otros dos agonistas dopaminérgicos usados para tratar prolactinomas. El primero se emplea habitualmente en Estados Unidos y el segundo está disponible sólo en Europa. Entre las ventajas de la cabergolina se incluyen que puede administrarse a dosis semanales o quincenales y que tiene menos efectos adversos digestivos. Aunque la cabergolina y la bromocriptina están catalogadas dentro de la categoría B para teratogenia (fármacos para los que no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas o que han mostrado efectos adversos en estudios con animales), la mayoría de los facultativos prefieren la bromocriptina durante el embarazo, al ser más extenso su historial en cuanto a experiencia y seguridad.

Informes recientes han mostrado una relación entre el uso de la cabergolina y las valvulopatías. Hay estudios comparativos que

han relacionado este riesgo con las dosis más altas de cabergolina usadas para tratar la enfermedad de Parkinson, mientras que las dosis inferiores usadas habitualmente para tratar prolactinomas no han demostrado hasta la fecha una vinculación significativa.

Eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea

El hipotálamo segrega TRH, que estimula a las células tirótrofas de la hipófisis anterior para que produzcan y segreguen TSH. A su vez, la TSH promueve la biosíntesis y secreción de hormona tiroidea en la glándula tiroidea. La hormona tiroidea regula la homeostasis energética de todo el organismo y controla de forma negativa la liberación hipotalámica e hipofisaria de TRH y TSH, respectivamente (v. fig. 27-4).

Debido a que la administración de hormona tiroidea es un tratamiento eficaz contra el hipotiroidismo, la TRH y la TSH se usan principalmente para diagnosticar la etiología de la enfermedad. Si el hipotiroidismo es debido a la falta de respuesta de la glándula tiroidea (insuficiencia primaria), la concentración de TSH en suero será alta debido a la reducción de la retroalimentación negativa de la hormona tiroidea. *Por este motivo, la TSH en suero es la prueba principal a la hora de diagnosticar una afección tiroidea primaria.* La administración de TRH produciría un aumento exagerado de TSH, aunque esta prueba ya no se usa de forma habitual en la práctica clínica. Por el contrario, si el hipotiroidismo es causado por un defecto en la producción hipofisaria de TSH (insuficiencia secundaria), la concentración de TSH no será elevada a pesar de la presencia de niveles bajos de hormona tiroidea. En este caso, si se administrara TRH, el aumento de TSH, que cabría esperar normalmente, no se produce o es muy inferior.

La TSH recombinante **(tirotropina)** se usa habitualmente durante la terapia con yodo radiactivo para el tratamiento del cáncer tiroideo. La tirotropina se administra antes de la terapia con yodo radiactivo para maximizar la captación del isótopo radiomarcado ^{131}I por parte del tejido tiroideo de pacientes con cáncer de tiroides. Este enfoque permite suministrar cantidades menores de radioisótopo manteniendo la máxima exposición a la radiación específicamente en el tejido tiroideo y exponiendo menos otros tejidos. En el capítulo 27 se tratan otros aspectos de la farmacología de la glándula tirodea.

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan y segregan la **hormona corticoliberina (CRH).** La CRH se une a los receptores de la superficie celular de las células corticótrofas de la hipófisis anterior y los estimula para que sinteticen y liberen ACTH. La ACTH se sintetiza como parte de la proopiomelanocortina (POMC), un polipéptido precursor que se divide en varias moléculas efectoras. Además de ACTH, la división de POMC produce **melanotropina (MSH), lipotropina** y **β-endorfina.** La MSH participa en la pigmentación cutánea. Debido a las similitudes estructurales entre la ACTH y la MSH, una elevada concentración de ACTH puede unirse a los receptores de MSH y activarlos. Esto es importante en caso de hipoadrenalismo primario, donde el aumento de la concentración de ACTH produce un aumento de la pigmentación cutánea.

La ACTH estimula la síntesis y secreción de las hormonas esteroidas corticosuprarrenales, como los glucocorticoides, los andrógenos y los mineralocorticoides (fig. 26-5 A). La ACTH es necesaria para la secreción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. La producción de mineralocorticoides se regula también mediante el equilibrio del potasio y el volumen hídrico, y la ACTH desempeña un papel relativamente pequeño en la regulación de los mineralocorticoides. La ACTH tiene también un efecto trófico en la zona fascicular y en la zona reticular de la corteza suprarrenal (v. fig. 28-1); una secreción excesiva de ACTH provoca hiperplasia suprarrenal, mientras que la insuficiencia de ACTH termina por causar atrofia suprarrenal. Entre los diferentes productos esteroides de la biosíntesis suprarrenal, sin duda alguna el cortisol es el más importante. Además de ser

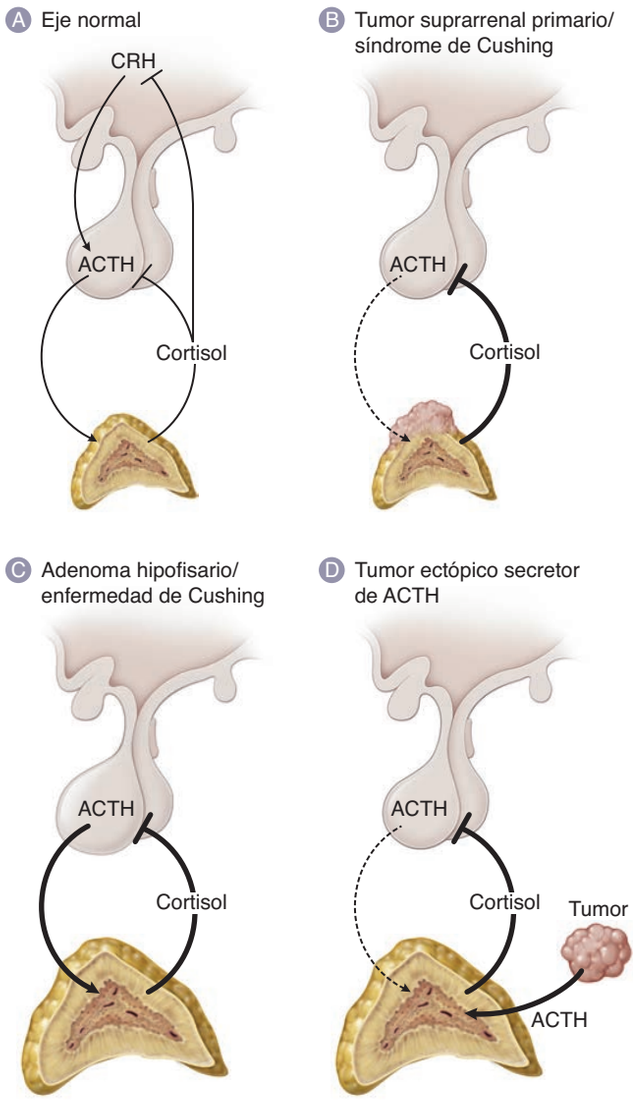


FIGURA 26-5. Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal normal y patológico. A) En el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal normal, la secreción hipotalámica de corticoliberina (CRH) estimula la liberación de corticotropina (ACTH). La ACTH, a su vez, estimula la síntesis y secreción de cortisol en la corteza suprarrenal. El cortisol inhibe la liberación de más CRH y ACTH. **B)** Un tumor suprarrenal primario causa síndrome de Cushing produciendo cortisol de forma autónoma *(línea gruesa),* independientemente de la regulación de la ACTH. La producción excesiva de cortisol suprime la producción de ACTH *(línea de puntos).* **C)** Un adenoma hipofisario productor de ACTH provoca la enfermedad de Cushing segregando de forma autónoma concentraciones excesivas de ACTH *(línea gruesa),* que estimula la glándula suprarrenal para que produzca niveles elevados de cortisol *(línea gruesa).* La secreción de ACTH del tumor carece de sensibilidad a la inhibición por retroalimentación del cortisol. **D)** Un tumor ectópico secretor de ACTH (como puede ser un carcinoma pulmonar de células pequeñas) estimula también la glándula suprarrenal para que produzca concentraciones elevadas de cortisol, que suprimen la producción hipofisaria de ACTH. Sin embargo, los niveles de ACTH en circulación permanecen elevados debido a la fuente ectópica de producción de la hormona.

el principal inhibidor por retroalimentación de la liberación de ACTH en la hipófisis, el cortisol hace la función de «hormona del estrés» y está implicada en el tono vascular, el equilibrio electrolítico y la homeostasis de la glucosa. El déficit de cortisol puede conducir rápidamente a un estado de enfermedad crítico o al fallecimiento, mientras que su exceso produce síndrome de Cushing (fig. 26-5 B).

Se puede usar una forma sintética de la ACTH, conocida como **tetracosactida** para diagnosticar casos de supuesta insuficiencia suprarrenal y, específicamente, ayudar a determinar si dicha insuficiencia es primaria o secundaria. Si se administra tetracosactida a un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración plasmática de cortisol no se elevará debido a la incapacidad inherente de la biosíntesis suprarrenal. Por el contrario, en un paciente con una insuficiencia suprarrenal secundaria reciente, este fármaco provocará un gran aumento en el cortisol plasmático. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia desde hace más tiempo, la respuesta del cortisol a la tetracosactida puede verse mermada debido principalmente a la atrofia progresiva de la corteza suprarrenal por ausencia de los efectos tróficos de la ACTH. Las enfermedades que requieren la restitución de los glucocorticoides fisiológicos suelen tratarse con análogos sintéticos del cortisol, más que con ACTH, porque el uso de la hormona diana permite generalmente un control fisiológico más preciso. En el capítulo 28 se exponen con más detalle la fisiología y la farmacología del cortisol.

La CRH se usa como herramienta diagnóstica en la toma de muestras de ACTH de los senos petrosos. Puede usarse para distinguir si la secreción excesiva de cortisol se debe a un adenoma hipofisario secretor de ACTH o a un tumor ectópico secretor de ACTH (fig. 26-5). Si el hipercortisolismo deriva de un adenoma corticótrofo hipofisario (enfermedad de Cushing), la administración de CRH aumentará, por lo general, la concentración de ACTH en sangre (fig. 26-5 C). Esta respuesta no se ve en el caso de un tumor ectópico secretor de ACTH, que segrega la hormona de forma autónoma y constante (fig. 26-5 D).

El síndrome de Cushing resultante de un tumor suprarrenal primario suele tratarse mediante resección quirúrgica, aunque también existen varias tratamientos farmacológicos. La **metirapona,** el **ketoconazol** y el **mitotano** tienen un potente efecto inhibidor en la esteroidogénesis suprarrenal y pueden usarse para reducir la producción del cortisol, mientras que la **mifepristona** antagoniza la unión del cortisol a sus receptores periféricos (v. cap. 28).

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Las células gonadótrofas se diferencian del resto de células de la hipófisis anterior en que segregan dos hormonas glucoproteicas, LH y FSH. Estas dos hormonas reciben el nombre de *gonadotropinas*. Ambas son heterodímeros compuestos por unidades α y β. La LH y la FSH presentan la misma subunidad α que la TSH y la hCG, pero sus unidades β son diferentes. Las células gonadótrofas regulan la secreción de FSH y LH de forma independiente. Este eje se representa en la figura 26-6.

Las gonadotropinas controlan la producción de hormonas en las gónadas, estimulando la síntesis de andrógenos y estrógenos. Los efectos de los estrógenos y de otras hormonas reproductivas en la hipófisis anterior son complejos. En los varones, las gonadotropinas son inhibidas mediante retroalimentación negativa por la testosterona. Por el contrario, en las mujeres, los estrógenos pueden tener efectos inhibidores o excitadores sobre las gonadotropinas dependiendo de la rapidez de los cambios y de la concentración absoluta del estrógeno, así como de la fase del ciclo menstrual. La **inhibina** es una hormona que se produce en las gónadas, que tiene efectos inhibitorios principalmente sobre

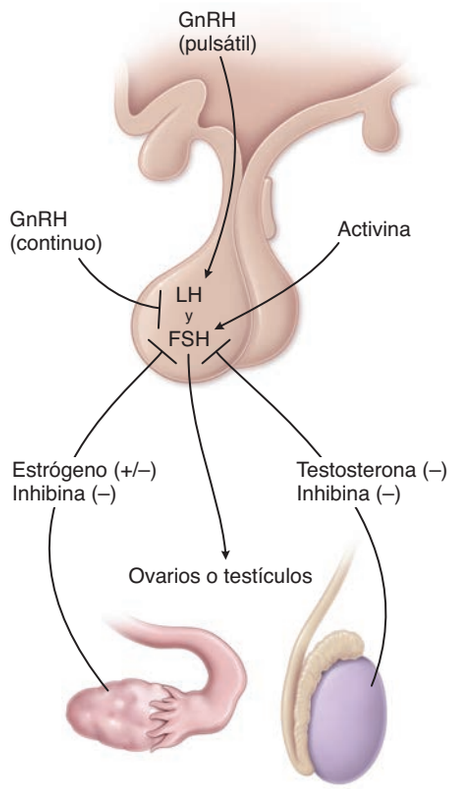


FIGURA 26-6. El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. El hipotálamo libera de forma pulsátil la hormona gonadoliberina (GnRH), estimulando las células gonadótrofas de la hipófisis anterior para que segreguen lutropina (LH) y folitropina (FSH). Ambas estimulan los ovarios o testículos para que produzcan las hormonas sexuales, estrógenos y testosterona, respectivamente, que inhiben después la liberación de más LH y FSH. Sin embargo, paradójicamente, la creciente concentración de estrógenos que segregan los folículos en desarrollo durante la fase folicular del ciclo menstrual inducen una retroalimentación positiva que provoca un aumento de la secreción de LH y FSH con un pico acusado a mitad de ciclo coincidente con la ovulación. Las gónadas también producen inhibina en respuesta a la FSH, ejerciendo una retroalimentación negativa sobre las células gonadótrofas para inhibir la liberación de más FSH. La activina producida localmente en la hipófisis actúa de forma paracrina para estimular la secreción de FSH. Puede administrarse GnRH exógena de forma pulsátil para inducir la ovulación en las mujeres con infertilidad de origen hipotalámico. Sin embargo, la administración continua de GnRH suprime la respuesta gonadotrópica a la GnRH endógena, causando por tanto un descenso en la producción de hormonas sexuales. Los análogos de la GnRH, con mayor estabilidad metabólica y semivida prolongada, aprovechan este efecto y se usan para suprimir la producción de hormonas sexuales en enfermedades como la pubertad precoz y el cáncer de próstata.

la secreción de FSH, afectando poco a la secreción de LH. La **activina** es un factor paracrino que se produce y actúa localmente en la hipófisis y en las gónadas; en la hipófisis actúa sobre todo estimulando la secreción de FSH (fig. 26-6). El control endocrino del proceso reproductivo se trata en detalle en el capítulo 29.

La GnRH nativa, que tiene una semivida corta, puede administrarse de forma pulsátil para estimular la liberación de gonadotropinas según el patrón fisiológico, mientras que los análogos de la GnRH, con semividas más prolongadas, se usan para suprimir la producción de hormonas sexuales insensibilizando la hipófisis a la acción estimulante del factor liberador (fig. 26-6). La principal diferencia farmacológica entre los agonistas de la GnRH actualmente autorizados es su forma de administración. La **leuprorelina** es el agonista de GnRH más usado, que puede inyectarse por vía subcutánea una vez al día o como inyección

de depósito una vez al mes. También hay implantes de bombas osmóticas (v. cap. 54) capaces de administrar acetato de leuprorelina a una velocidad controlada durante un máximo de 12 meses. Los agonistas de larga duración se emplean terapéuticamente para suprimir las gonadotropinas en diversas enfermedades, entre ellas la endometriosis, tumores uterinos, pubertad precoz y cáncer de próstata androgenodependiente. Su principal inconveniente radica en que la supresión de la actividad gonadótrofa no se produce de inmediato, sino que tiene lugar un aumento brusco transitorio (durante varios días) de la concentración de hormonas sexuales, seguido por una supresión duradera de la síntesis y secreción de hormonas.

La FSH se usa clínicamente para estimular la ovulación para la fecundación *in vitro.* Existen dos preparados autorizados por la Food and Drug Administration (FDA). La **urofolitropina** es FSH purificada aislada de la orina de mujeres posmenopáusicas y la **folitropina** es una forma recombinante de la FSH. Ambos agentes estimulan de forma eficaz la ovulación, pero pueden causar un **síndrome de hiperestimulación ovárica.** Curiosamente, existe una rara forma de síndrome de hiperestimulación ovárica que se produce durante la gestación (síndrome de hiperestimulación ovárica familiar gestacional) causado por una mutación hereditaria del receptor de FSH. Esta mutación permite que la hCG, hormona presente en elevadas concentraciones durante las primeras fases de la gestación, active el receptor de FSH. Se cree que la sobreestimulación resultante del receptor de FSH causa el agrandamiento folicular y otras secuelas características de este síndrome. Actualmente se investiga si otras mutaciones similares del receptor de FSH están asociadas con casos de síndrome de hiperestimulación ovárica yatrógenos.

Los antagonistas de la GnRH, **cetrorelix** y **ganirelix,** se usan a veces en reproducción asistida; suprimen los aumentos prematuros de LH en las fases iniciales y hasta la mitad de la fase folicular del ciclo menstrual, mejorando así la tasa de implantación y embarazos (v. cap. 29). Los antagonistas de la GnRH también se emplean en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata metastásico. En esta situación, un antagonista directo de la GnRH tiene la ventaja de evitar el aumento inicial de testosterona causado por el tratamiento con agonistas de la GnRH.

Hipófisis posterior

A diferencia del gran número de hormonas producido por la hipófisis anterior, el lóbulo posterior (neurohipófisis) segrega sólo dos hormonas: vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) y oxitocina. La ADH es un importante regulador del volumen y osmolalidad del plasma, mientras que la oxitocina tiene efectos fisiológicos sobre las contracciones uterinas y la lactación.

Vasopresina (ADH)

La ADH es una hormona peptídica producida por las células magnocelulares del hipotálamo. Las células de esta región poseen osmorreceptores que detectan los cambios en la osmolalidad extracelular. El aumento en la misma estimula la secreción de ADH desde los terminales nerviosos de la hipófisis posterior. La ADH se une a dos tipos de receptores: V_1 y V_2. Los receptores V_1, situados en las arteriolas sistémicas, regulan la vasoconstricción. Esta propiedad da origen al nombre que recibe la ADH: **vasopresina.** Los receptores V_2, situados en la nefrona, estimulan la expresión de canales de agua en la superficie celular para aumentar la reabsorción de agua en el túbulo colector, tal como se vio en el capítulo 20. Estas dos acciones de la ADH se combinan para mantener el tono vascular: *1)* aumentando la presión sanguínea y *2)* aumentando la reabsorción del agua.

La alteración de la homeostasis de la ADH produce dos situaciones fisiopatológicas importantes. La secreción excesiva de ADH causa el **síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH)**, y la secreción deficiente de ADH o la resistencia al efecto de la misma causa **diabetes insípida.** En los casos de SIADH, la secreción de ADH se produce independientemente del volumen plasmático o de la osmolalidad. Una de sus causas más comunes es la secreción ectópica de ADH por un carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero el SIADH puede originarse por los efectos de una medicación o como resultado de prácticamente cualquier proceso pulmonar, lesión en el SNC o cirugía de la hipófisis. La secreción excesiva de ADH provoca una estimulación constante de los receptores V_1 y V_2 que causa hipertensión y retención excesiva de agua. La retención inadecuada de agua puede producir una baja concentración de sodio extracelular. Hasta hace poco, si no se podía eliminar la causa del exceso de ADH, la única terapia eficaz para el SIADH era la restricción de la ingesta de líquidos o la administración de suero salino hipertónico. Durante la última década, el descubrimiento y uso clínico de antagonistas de los receptores de la vasopresina ha proporcionado nuevas armas en la lucha contra el SIADH.

El **conivaptán** y el **tolvaptán** son antagonistas de los receptores de la vasopresina recientemente aprobados por la FDA para la hiponatremia inducida por el SIADH. El tolvaptán es un antagonista específico de los receptores V_2 autorizado para casos de insuficiencia cardíaca, mientras que el conivaptán en un antagonista mixto de los receptores V_{1a} y V_2, aprobado para su uso en hiponatremias euvolémicas e hipervolémicas. Ambos se administran por vía oral. La **demeclociclina** (un antibiótico tetraciclínico; v. cap. 33) y el **litio** (v. cap. 14) son otros dos tratamientos farmacológicos que pueden usarse con el SIADH.

Tanto la diabetes insípida como la diabetes mellitus se caracterizan por producir sed, polidipsia y poliuria. A pesar de sus similitudes fenotípicas, las etiologías de ambos tipos de diabetes no están relacionadas. La diabetes insípida es un trastorno provocado por una insuficiencia de vasopresina o una resistencia a la misma, mientras que el origen de la diabetes mellitus se debe a una producción deficiente de insulina o a la insensibilidad a la insulina de los tejidos diana (v. cap. 30). La diabetes insípida se caracteriza por una poliuria y polidipsia derivadas de la incapacidad de concentrar la orina y retener agua libre a nivel del túbulo colector renal. Se distingue entre dos tipos de diabetes insípida. La **diabetes insípida neurógena** procede de la incapacidad de las neuronas hipotalámicas de sintetizar o secretar ADH. En esta patología, la administración de un análogo exógeno de la ADH, la **desmopresina,** estimula los receptores V_2, produciendo una mayor concentración de orina y una disminución de la sed (fig. 26-7). La **diabetes insípida nefrógena** deriva de la incapacidad de las células del túbulo colector renal de responder a la ADH (en otras palabras, resistencia a la ADH). La diabetes insípida nefrógena puede ser debida a una mutación del receptor V_2 que hace que la ADH sea incapaz de unirse a él o de estimular la señalización del receptor; o, también, puede ser una resistencia farmacoinducida, por ejemplo por litio.

En el caso de la diabetes insípida nefrógena, administrar desmopresina no tiene apenas efecto en la concentración de la orina o en la sed, debido a la insensibilidad del receptor a la ADH y sus análogos. Se puede tratar a los pacientes con diabetes insípida nefrógena con diuréticos como la **amilorida** o la **hidroclorotiazida.** El mecanismo propuesto por el que estos diuréticos previenen el exceso de pérdida de agua libre es paradójico: inducen un estado de contracción de volumen que favorece la mejora de la absorción de agua en el túbulo proximal, reduciendo así el aporte de agua a la zona de resistencia a la ADH: los túbulos colectores.

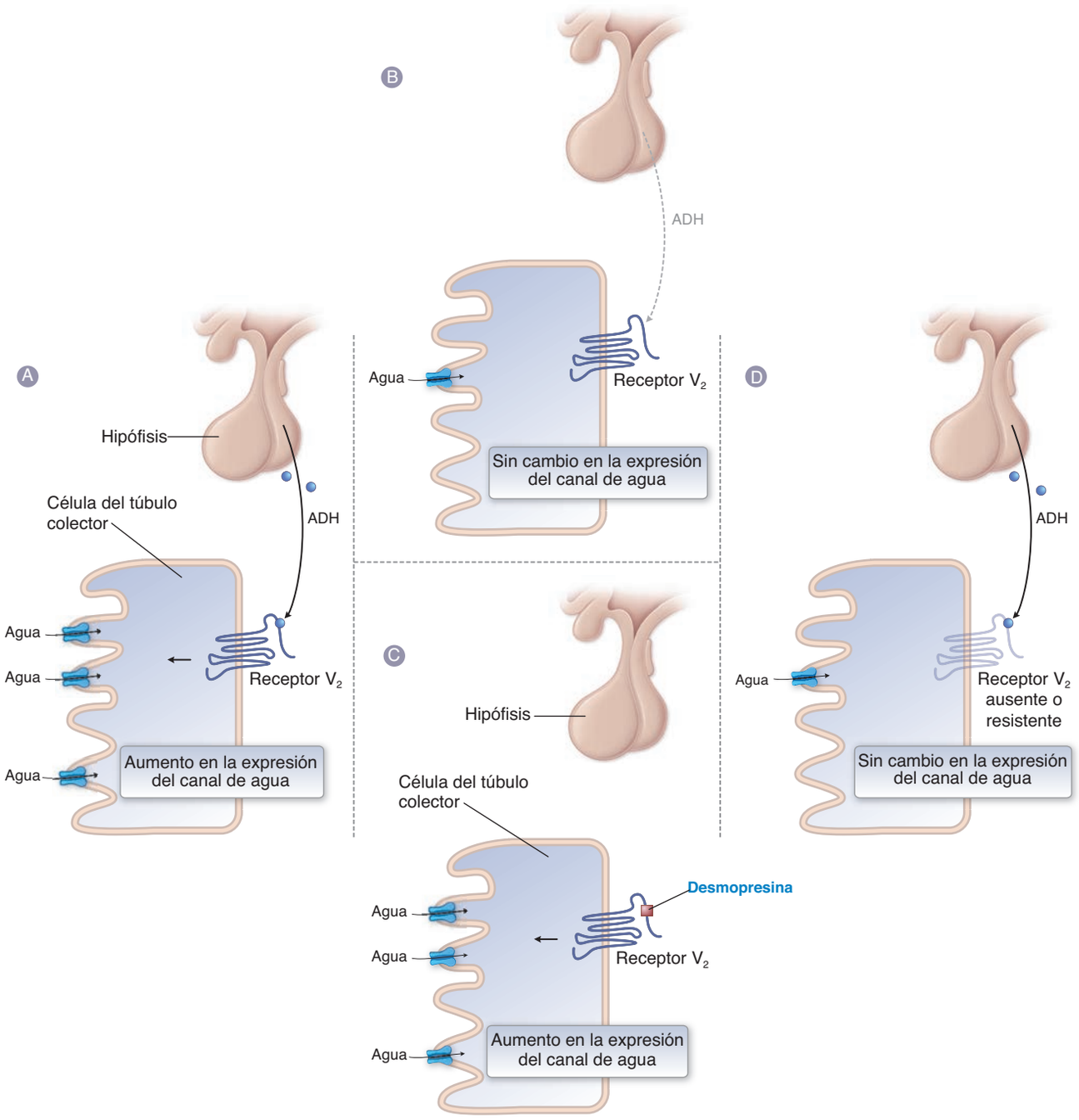


FIGURA 26-7. Comparación entre diabetes insípida neurógena y nefrógena. A) La hormona antidiurética (ADH), liberada por los terminales nerviosos de la hipófisis posterior, estimula los receptores V_2 de las células del túbulo colector, aumentando así la expresión de los canales de agua de la membrana apical de dichas células. El aumento en la expresión de los canales de agua incrementa el flujo de ésta a través de la célula. **B)** En la diabetes insípida neurógena, la hipófisis posterior es incapaz de segregar ADH. Por tanto, no se estimulan los receptores V_2 renales y las células del túbulo colector no aumentan la expresión de los canales de agua. **C)** La administración exógena de desmopresina, un análogo de la ADH, puede suplir la insuficiencia de ADH procedente de la hipófisis posterior, mejorando así la diabetes insípida neurógena. **D)** En la diabetes insípida nefrógena, el receptor V_2 está ausente o es insensible a la estimulación de la ADH. La falta de receptores V_2 funcionales hace que la célula no responda a la ADH y no aumente la expresión de los canales de agua.

Oxitocina

La oxitocina es una hormona peptídica producida por las células paraventriculares del hipotálamo. Muchas de las funciones conocidas de la oxitocina implican contracción muscular; dos de esos efectos son la liberación de leche durante la lactancia y la contracción uterina. En la respuesta de flujo lácteo, el hipotálamo recibe estímulos que causan la liberación de oxitocina en la sangre desde las terminales nerviosas de la hipófisis posterior. La oxitocina provoca la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos de la glándula mamaria. Ésta es una acción fisiológica importante para la lactancia. Además, se conoce desde hace tiempo que la administración de oxitocina provoca contracciones uterinas. Probablemente, la liberación de oxitocina no sea el estímulo fisiológico que inicia el parto durante el

embarazo; sin embargo, se usa farmacológicamente para inducir el parto de forma artificial.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Las hormonas del hipotálamo y la hipófisis pueden emplearse como agentes farmacológicos para modificar los respectivos ejes endocrinos de cada hormona. Reconocer las relaciones y los efectos de las alteraciones primarias, secundarias y terciarias de cualquier eje hipotálamo-hipofisario es de máxima importancia para poder realizar el diagnóstico y la elección de tratamiento correctos. Las hormonas hipotalámicas pueden usarse como medio diagnóstico para determinar las causas de trastornos endocrinos subyacentes (CRH, GHRH, TRH) o como terapia para suprimir un eje (GnRH, somatostatina, dopamina). Las hormonas de la hipófisis anterior pueden administrarse como tratamiento restitutivo en casos de insuficiencia (GH) o con fines diagnósticos (ACTH, TSH). La hipófisis posterior produce dos hormonas, la ADH y la oxitocina, que pueden emplearse para tratar la diabetes insípida neurógena y para inducir el parto, respectivamente. Entre las futuras vías de investigación sobre la farmacología del hipotálamo y la hipófisis se incluyen: el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos, la síntesis de análogos de hormonas no peptídicos oralmente activos, e investigaciones para comprender mejor los mecanismos de los receptores hormonales y su señalización para poder establecer nuevas farmacoterapias.

Agradecimientos

Agradecemos a Ehrin J. Armstrong y Armen H. Tashjian, Jr. sus valiosas contribuciones a este capítulo en la primera y segunda edición de *Principles of Pharmacology: the Pathophisiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Hays R. Vasopressin antagonists – progress and promise. *N Engl J Med* 2006;355:2146–2148. *(Perspectiva sobre el SIADH y el futuro de los antagonistas de la vasopresina.)*

Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558–2273. *(Repaso a la fisiopatología de la somatropina y al tratamiento de la acromegalia.)*

Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia. *Treat Endocrinol* 2003;2:23–32. *(Repaso a la fisiopatología y tratamiento de la hiperprolactinemia.)*

Golan3e_CH26_cast.indd 477

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del hipotálamo y la hipófisis

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
RESTITUCIÓN DE LA SOMATOTROPINA Y DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO *Mecanismo: estimula la liberación o reemplaza la somatotropina o el factor de crecimiento insulínico*				
Somatropina (GH) **Somatrem**	Falta de crecimiento en niños con insuficiencia de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi y enfermedad renal crónica Corta estatura idiopática Restitución de GH endógena en adultos con insuficiencia de GH	*Aumento de la presión intracraneal, pancreatitis, crecimiento rápido de nevos* Hiperglucemia, edema periférico, reacción en el punto de inyección, artralgia, cefalea	Pacientes con epífisis cerradas Lesión intracraneal subyacente activa Tumor activo Retinopatía diabética proliferativa	Precaución en caso de diabetes y en niños en los que la insuficiencia de GH provenga de una lesión intracraneal Disponible como inyección de depósito Los glucocorticoides inhiben el efecto estimulador del crecimiento de la somatropina
Sermorelina (GHRH) **Tesamorelina**	Evaluación diagnóstica de de GH en plasma (sermorelina) Lipodistrofia asociada al VIH (tesamorelina)	Sofocos transitorios, opresión torácica, reacción en el punto de inyección, desarrollo de anticuerpos (sermorelina) Artralgia, reacción en el punto de inyección, edema periférico, mialgia (tesamorelina)	No debe usarse con otro fármaco que afecte a la hipófisis Tumor activo, embarazo (tesamorelina)	La somatropina no está disponible en Estados Unidos desde 2009 Hay que controlar los niveles de IGF-1 y glucosa durante el tratamiento (tesamorelina)
Mecasermina	Enanismo de Laron Insuficiencia de GH con anticuerpos neutralizantes	*Hipoglucemia, deslizamiento de la epífisis femoral superior, aumento de la presión intracraneal, convulsiones* Hipertrofia tonsilar, reacción en el punto de inyección	Estimulación del crecimiento en pacientes con hipófisis cerradas Sospecha de neoplasia o neoplasia activa	IGF-1 recombinante Disponible en forma de inyecciones cada 24 h o cada 12 h
FÁRMACOS QUE REDUCEN LA SECRECIÓN DE LA SOMATOTROPINA O SU ACCIÓN *Mecanismo: inhibe la liberación de GH (octreotida), antagoniza los receptores de GH (pegvisomant)*				
Octreotida	Acromegalia Sofocos y diarrea por tumores carcinoides Crisis carcinoide Diarrea por tumores intestinales secretores de péptidos vasoactivos Adenomas productores de TSH	*Arritmias, bradicardia, hipoglucemia, formación de cálculos biliares* Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náusea, vómitos	Hipersensibilidad a la octreotida	También se usa para controlar el sangrado gastrointestinal y para reducir la diarrea secretora La octreotida está disponible también como depósito mensual En Europa se dispone de lanreotida, un agente similar
Pegvisomant	Acromegalia	*Enzimas hepáticas elevadas* Hipertensión, edema periférico, parestesias, mareos	Hipersensibilidad al pegvisomant Tumor conocido	Los pacientes deben realizarse una RM anual para descartar el crecimiento del adenoma Eficaz para lograr el control bioquímico, pero caro Existe preocupación sobre la oncogénesis inducida por la GH y el crecimiento acelerado del adenoma somatótrofo

Continúa

18/03/12 20:02

Golan3e_CH26_cast.indd 478

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del hipotálamo y la hipófisis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
FÁRMACOS QUE REDUCEN LA CONCENTRACIÓN DE PROLACTINA *Mecanismo: inhiben la liberación de prolactina hipofisaria*				
Bromocriptina	Amenorrea y galactorrea derivadas de hiperprolactinemia Acromegalia Enfermedad de Parkinson Síndrome premenstrual	Mareos, hipotensión, calambres abdominales, náuseas	Hipersensibilidad a los derivados del cornezuelo Hipertensión descontrolada Toxemia gravídica	Alcaloide del cornezuelo, se administra cada 12 h La administración intravaginal puede reducir los efectos adversos gastrointestinales Puede producir intolerancia al alcohol El 1 % de los pacientes sufre el fenómeno de primera dosis que puede desembocar en un síncope La coadministración con amitriptilina, butirofenonas, imipramina, metildopa, fenotiazinas o reserpina aumenta la concentraciópn de prolactina La coadministración con antihipertensores puede potenciar la hipotensión No se recomienda su uso para suprimir la lactación posparto
Cabergolina	Hiperprolactinemia	*Arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar, derrame pleural, valvulopatía* Náuseas, mareo, discinesia, distonía, alucinaciones, somnolencia, hipotensión ortostática, rinitis	Hipertensión descontrolada Hipersensibilidad a los derivados del cornezuelo	Se debe usar con precaución en pacientes propensos a las arritmias y con trastornos psiquiátricos subyacentes Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de pleuritis, derrame pleural, fibrosis pleural, pericarditis, valvulopatía o fibrosis retroperitoneal Los depresores del SNC pueden ser adictivos La cabergolina produce menos náuseas que la bromocriptina
FÁRMACOS PARA DETERMINAR LA FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDEA O QUE ESTIMULAN LA CAPTACIÓN DE YODO *Mecanismo: la TRH estimula la liberación de TSH de la hipófisis; la TSH estimula la glándula tiroidea para que capte yodo*				
Protirelina (TRH)	Diagnóstico de la función tiroidea	*Convulsiones, amaurosis fugaz en pacientes con tumores hipofisarios* Ansiedad, diaforesis, hiper- e hipotensión		Su uso clínico es escaso Se pueden producir cambios transitorios en la presión sanguínea inmediatamente después de su administración La ciproheptadina y la tioridazina reducen la respuesta de la TSH provocada por la protirelina
Tirotropina (TSH)	Tratamiento adyuvante de tumores malignos de la glándula tiroidea	*Reacción anafiláctica a la administración repetida* Náuseas, vómitos, astenia, cefalea	Insuficiencia suprarrenal Trombosis coronaria	Se usa para estimular la captación de yodo radiactivo en el tratamiento del cáncer tiroideo

18/03/12 20:02

Golan3e_CH26_cast.indd 479

FÁRMACOS PARA DETERMINAR LA FUNCIÓN SUPRARRENAL *Mecanismo: estimula la producción de cortisol y andrógenos en la suprarrenal*				
Tetracosactida (ACTH 1-24)	Diagnóstico de la función adrenocortical	*Aumento de la presión intracraneal con papiledema, seudotumor cerebral, convulsiones, insuficiencia cardíaca, vasculitis necrosante, shock, pancreatitis, ulceración péptica con perforación, alcalosis hipopotasémica, inducción de diabetes mellitus latente, broncoespasmo* Mareo	Pacientes con úlcera péptica, esclerodermia, osteoporosis, micosis sistémicas, herpes ocular simple, insuficiencia cardíaca, hipertensión, sensibilidad a la carne de cerdo, cirugía reciente, hiperfunción o insuficiencia primaria corticosuprarrenal o síndrome de Cushing	Puede ayudar a diferenciar insuficiencias suprarrenales primarias y secundarias La tetracosactida (contiene los primeros 24 residuos de aminoácidos de la ACTH) es menos antigénica y tiene menos probabilidades de causar alergia que la corticotropina (que contiene los 39 residuos de aminoácidos de la ACTH)
FÁRMACOS QUE ALTERAN LA EXPRESIÓN DE LA GONADOTROPINA E INHIBEN O ESTIMULAN LA MADURACIÓN GONADAL Y LA PRODUCCIÓN DE ESTEROIDES *Mecanismo (análogos de la GnRH): continua: inhibe la liberación de LH y FSH; pulsátil: estimula la liberación de LH y FSH* *Mecanismo (ganirelix, cetrorelix): antagonistas de los receptores de GnRH. Mecanismo (FSH): estimula la maduración gonadal y la producción de esteroides*				
Gonadorelina (análogo de GnRH)	Diagnóstico del hipogonadismo Estimula la ovulación	*Anafilaxia con múltiples administraciones* Mareo, sofoco, cefalea	Hipersensibilidad a la GnRH o a sus análogos	Una respuesta normal a la gonadorelina indica la presencia de células gonadótrofas hipofisarias funcionales En forma pulsátil estimula la ovulación
Goserelina **Histrelina** **Leuprorelina** **Nafarelina (análogos de GnRH)**	Cáncer de mama Cáncer de próstata Endometriosis Pubertad precoz Porfiria aguda intermitente	*Trombosis venosa profunda (goserelina, leuprorelina)* *Apoplejía hipofisaria (leuprorelina)* Sofocos, ginecomastia, osteoporosis, dolor transitorio, disfunción sexual	Hipersensibilidad a la GnRH o a sus análogos Embarazo	Hay fórmulas depósito que producen supresión de la gonadotropina y el consiguiente descenso en la producción de esteroides gonadales Pueden aumentar inicialmente la concentración de testosterona y estrógenos
Ganirelix **Cetrorelix**	Inhibición de las elevaciones bruscas de LH prematuras en mujeres sometidas a una hiperestimulación ovárica controlada	*Embarazo ectópico, alteración trombótica, aborto espontáneo (ganirelix)* *Anafilaxia (cetrorelix)* Hiperestimulación ovárica	Embarazo, lactancia, quistes ováricos o agrandamiento no debido al síndrome de ovario poliquístico, insuficiencia ovárica primaria, tumores dependientes de hormonas sexuales, disfunción tiroidea o suprarrenal, sangrado vaginal de etiología desconocida	Estos fármacos son antagonistas de los receptores de GnRH
Folitropina (rFSH) **Urofolitropina (FSH)**	Inducción de la ovulación Hipogonadismo hipogonadotrópico masculino	*Embolia y trombosis, síndrome de dificultad respiratoria agudo, síndrome de hiperestimulación ovárica* Quistes e hipertrofia ovárica, infección respiratoria superior	Cualquier alteración endocrina que no sea la anovulación: sangrado uterino anormal, insuficiencia gonadal primaria, tumor hipofisario, quistes o agrandamiento ováricos de origen desconocido, embarazo, tumores dependientes de hormonas sexuales, disfunción tiroidea o suprarrenal	Puede ocasionar fetos múltiples
ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA *Mecanismo: antagonistas mixtos de los receptores V_1 y V_2*				
Conivaptán **Tolvaptán**	Hiponatremia euvolémica e hipervolémica (conivaptán y tolvaptán) Insuficiencia cardíaca (tolvaptán)	Hipertensión, hipotensión ortostática, reacción en el punto de inyección, hipopotasemia, aumento de la sed, poliuria	Uso concomitante de inhibidores potentes del P450 3A4 Hiponatremia hipovolémica	Requiere un cuidadoso ajuste de las dosis para evitar sobrecorregir la hiponatremia Ya que el conivaptán es un sustrato de la P450 3A4, está contraindicado su uso con inhibidores como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina e indinavir Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor V_2 de la vasopresina

18/03/12 20:02

27

Farmacología de la glándula tiroidea

Ehrin J. Armstrong, Armen H. Tashjian, Jr., y William W. Chin

INTRODUCCIÓN Y CASO 480-481
FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA 480
Síntesis y secreción de hormonas tiroideas 480
Metabolismo de las hormonas tiroideas 482
Efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos diana 482
Eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea 484
FISIOPATOLOGÍA 484
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 484
Tratamiento del hipotiroidismo 484
Tratamiento del hipertiroidismo 485
Inhibidores de la captación de yoduro 485
Inhibidores de la organificación y de la liberación hormonal 485
Inhibidores del metabolismo periférico de la hormona tiroidea 487
Otros fármacos que afectan a la homeostasis de la hormona tiroidea 487
Litio 487
Amiodarona 487
Corticoesteroides 487
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 487
Lecturas recomendadas 487

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea tiene varios efectos relevantes sobre muchos aspectos de la homeostasis metabólica. Las **células foliculares tiroideas** conforman la mayoría del tejido tiroideo; estas células producen y segregan las clásicas hormonas tiroideas: tiroxina (T4), triyodotironina (T3) y triyodotironina inversa (rT3). Las hormonas tiroideas regulan el crecimiento, el metabolismo y el gasto energético, desde el consumo de oxígeno hasta la contractilidad cardíaca. Las **células C parafoliculares** de la glándula tiroidea segregan **calcitonina,** un regulador de la homeostasis mineral ósea. La calcitonina se trata en el capítulo 31.

Las principales enfermedades de la glándula tiroidea implican la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea normal (v. cap. 26). La restitución de hormona tiroidea deficitaria es una terapia eficaz y reconocida para el tratamiento del hipotiroidismo. El tratamiento del hipertiroidismo es más complejo, pudiéndose optar entre fármacos antitiroideos, yoduro radiactivo y extirpación quirúrgica del tejido anormal. Conocer las vías y los mecanismos de regulación por retroalimentación de la síntesis de hormona tiroidea es útil para explicar el fundamento del tratamiento farmacológico eficaz de las enfermedades tiroideas.

FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

La glándula tiroidea es una glándula endocrina situada en el cuello, por debajo de la laringe, que se extiende sobre la superficie ventral de la tráquea. Su función principal es producir las hormonas tiroideas T3 y T4. Desde el punto de vista estructural, las hormonas tiroideas se forman a partir del armazón constituido por dos moléculas de tirosina yodadas unidas mediante un enlace éter (fig. 27-1). Una característica estructural importante de las hormonas tiroideas es la disposición del yodo sobre este armazón. La posición y orientación relativa de los iones de yodo unidos a los residuos de tirosina determinan la forma específica de la hormona tiroidea. La **3,5,3',5'-tetrayodotironina (tiroxina, T4)** tiene cuatro iones de yodo enlazados con la estructura de tirosina y es la forma principal de hormona tiroidea secretada por la glándula tiroidea. La **3,5,3'-triyodotironina (T3)** tiene tres yodos. La mayoría de la T3 se produce por una desyodación periférica 5' de la T4 (v. más adelante). La 3,3',5'-triyodotironina es una forma biológicamente inactiva de la hormona tiroidea, también conocida como **triyodotironina inversa (rT3),** porque el yodo desaparejado se encuentra en la tirosina contraria que la de la T3. En un individuo sano, la hormona tiroidea circulante está compuesta por un 90 % de T4, un 9 % de T3 y un 1 % de rT3, con la mayor parte de la hormona unida a proteínas plasmáticas (tanto a proteínas fijadoras específicas como a la albúmina).

El yoduro es un oligoelemento esencial en la estructura de la hormona tiroidea. Las células foliculares tiroideas, que sintetizan y secretan las hormonas tiroideas, concentran yoduro (I^-) a través de un cotransportador unidireccional de Na^+/I^- situado en la membrana basolateral de la célula (fig. 27-2). Este mecanismo de transporte activo tiene la capacidad de concentrar yoduro en concentraciones intracelulares hasta 500 veces superiores a

Golan3e_CH27_cast.indd 480 18/03/12 20:02

CASO

En el transcurso de unos pocos meses, Diana L., de 45 años, ha notado una serie de cambios desconcertantes en su estado de ánimo y en su aspecto general. La Sra. L. está siempre nerviosa, salta por cualquier pequeñez. También mantiene la temperatura de su hogar inusualmente baja, hasta el punto de que su marido y sus hijos han empezado a quejarse. Debido a esos síntomas y a la sensación ocasional de que a su corazón «le falta algún latido», la Sra. L. visita a su médico. Después del interrogatorio, él le palpa el cuello y nota que la glándula tiroidea ha aumentado de tamaño difusamente. También nota que sus ojos son más prominentes de lo normal. Las pruebas de hormona tiroidea revelan una concentración sérica elevada de triyodotironina (T3) libre, y baja de tirotropina (TSH). Además, el test de anticuerpos contra los receptores de TSH resulta positivo. A la señora L. se le diagnostica enfermedad de Graves, una forma de hipertiroidismo, y se trata con tiamazol. Aunque de entrada se siente confortada porque su médico ha podido explicar sus síntomas, pronto se desanima, ya que no nota ninguna mejoría transcurridas unas semanas. Sin embargo, sus síntomas comienzan a remitir al cabo de 1 mes. Al repetir las pruebas se confirma que su concentración sérica de hormona tiroidea se ha normalizado. No obstante, al año de iniciar el tratamiento con tiamazol, vuelve a sentir palpitaciones y ansiedad. Su médico confirma que la hormona tiroidea vuelve a estar elevada, pese a la terapia con tiamazol. Tras hablarlo con su médico, la señora L. decide tratarse con yoduro radiactivo. Tolera bien el tratamiento, y las pruebas realizadas a lo largo de los 3 años siguientes muestran que sus concentraciones de hormona tiroidea son normales. Sin embargo, a los 4 años del tratamiento con yoduro radiactivo presenta los síntomas opuestos a su problema original, se siente cansada y con frío todo el tiempo y engorda casi 14 kg en 6 meses. Su médico confirma que ha desarrollado hipotiroidismo. Le receta tiroxina (T4), que toma una vez al día, y vuelve a sentirse bien.

Preguntas

1. ¿Por qué la concentración de tirotropina en suero de la señora L. era baja, pero la de triyodotironina estaba elevada?
2. ¿Qué características de la glándula tiroidea hacen que el yoduro radiactivo sea generalmente un tratamiento seguro y específico para el hipertiroidismo?
3. ¿Por qué desarrolló la señora L. hipotiroidismo tras su tratamiento con yoduro radiactivo?
4. ¿Cuál es el mecanismo de acción del tiamazol? ¿Por qué dejó de actuar?

las plasmáticas; la mayoría de las personas tiene un cociente de yoduro entre glándula tiroidea y plasma aproximadamente de 30.

Una vez en las células foliculares de la glándula tiroidea, el yoduro es transportado a través de la membrana apical de la célula, a la vez que es oxidado por una enzima, la **peroxidasa tiroidea** (fig. 27-2). Esta reacción de oxidación crea un yoduro reactivo intermedio que se acopla a residuos de tirosina específicos de la **tiroglobulina.** Ésta es una proteína que se sintetiza en las células foliculares tiroideas y que se secreta en la superficie apical al espacio coloidal. La peroxidasa tiroidea se concentra también en la superficie apical y se cree que la generación de yoduro oxidado en esta superficie permite que éste reaccione con los residuos de tirosina en las moléculas de tiroglobulina recién secretadas. El proceso de yodación de la tiroglobulina se denomina **organificación.** El resultado de dicha organificación son moléculas de tiroglobulina que contienen residuos de **monoyodotirosina (MIT)** y **diyodotirosina (DIT).** Estos residuos de tirosina poseen, respectivamente, uno o dos iones de yodo unidos mediante un enlace covalente.

Una vez que se han generado MIT y DIT en la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea cataliza también el **acoplamiento** entre estos residuos. La unión de una MIT con una DIT produce T3, mientras que la unión de dos DIT crea T4. Recuerde que la mayoría de la T3 plasmática se produce por el metabolismo de la

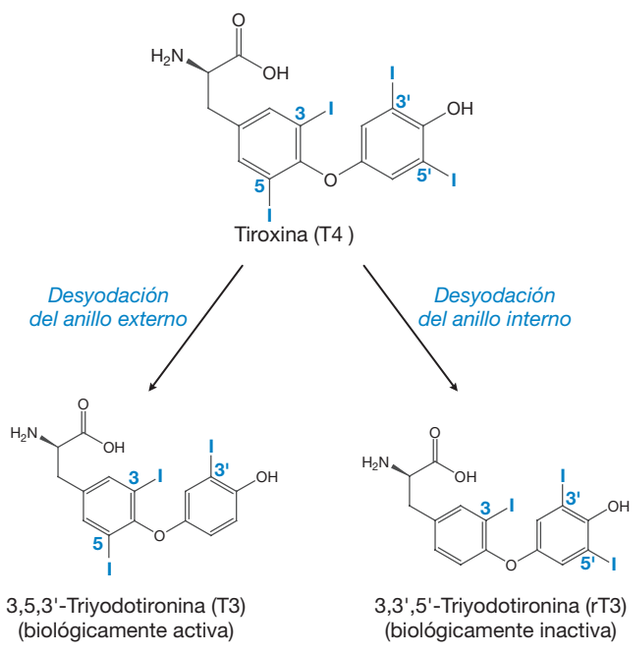


FIGURA 27-1. Estructura y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas se sintetizan a partir de dos moléculas de tirosina yodadas unidas por un enlace éter. El anillo exterior está hidroxilado, mientras que el interior está unido por un enlace covalente a la tiroglobulina durante la síntesis de la hormona tiroidea. El yodo se une a tres o cuatro puntos de la estructura de tirosina, creando varios patrones de sustitución. La tiroxina (T4) está unida a cuatro iones de yodo, dos en cada anillo. La tiroxina es la hormona predominante entre las producidas por la glándula tiroidea. La triyodotironina (T3) tiene dos yodos unidos al anillo interior y sólo uno al exterior. Por el contrario, la triyodotironina inversa (rT3) tiene dos yodos en el anillo exterior y sólo uno en el interior. Durante el metabolismo periférico, la tiroxina es desyodada por las 5'-desyodasas presentes en los tejidos diana y en el hígado. El patrón de desyodación produce T3 o rT3. Si el yodo se elimina del anillo exterior, se produce T3, biológicamente activa. Si el yodo sale del anillo interior, se produce rT3, biológicamente inactiva.

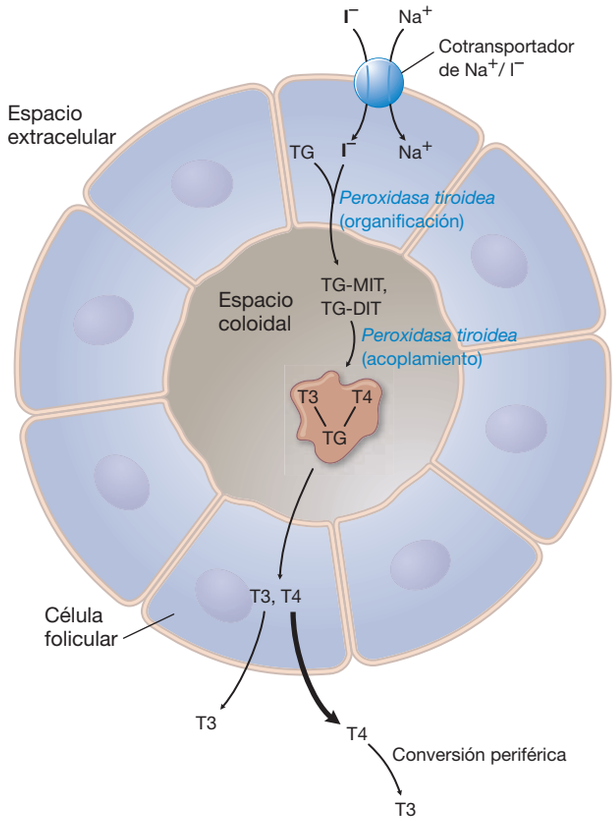


FIGURA 27-2. Síntesis, almacenamiento y liberación de la hormona tiroidea. Las células foliculares de la glándula tiroidea concentran yoduro (I^-) del plasma a través de un cotransportador unidireccional de Na^+/I^- de la membrana basolateral. El yoduro intracelular reacciona covalentemente con los residuos tirosínicos de las moléculas de tiroglobulina (TG) de la membrana apical en una reacción (llamada «organificación») catalizada por la peroxidasa tiroidea. La adición de un I^- a la tirosina forma tirosina monoyodada (MIT); si se añaden dos I^- a la tirosina, se forma tirosina diyodada (DIT). MIT y DIT se asocian covalentemente a la tiroglobulina mediante un mecanismo conocido como «acoplamiento», catalizado también por la peroxidasa tiroidea. La tiroglobulina yodada se almacena en forma de coloide en los folículos de la glándula tiroidea. Al recibir el estímulo de la tirotropina, las células foliculares tiroideas provocan la endocitosis del coloide en compartimentos lisosómicos, donde se degrada la tiroglobulina para producir T4, T3 libre y MIT y DIT no acopladas. T3 y T4 son secretadas al plasma y MIT y DIT son desyodadas intracelularmente para aportar yoduro libre, que se empleará en la síntesis de nuevas hormonas tiroideas *(no se muestra).* La glándula tiroidea secreta más T4 que T3, aunque los tejidos periféricos convierten la T4 en T3.

T4 circulante (v. más adelante «Metabolismo de las hormonas tiroideas») y que la T3 y T4 recién formadas permanecen todavía unidas de forma covalente a la tiroglobulina. Estas moléculas de tiroglobulina se almacenan a continuación en la luz del folículo en forma de **coloide.**

Cuando la TSH (tratada más adelante) estimula la glándula tiroidea para que segregue hormona tiroidea, las células foliculares producen la endocitosis del coloide.

La tiroglobulina englobada penetra en los lisosomas, donde las proteasas digieren la tiroglobulina. La digestión proteolítica libera T3 libre, T4, MIT y DIT. La T3 y la T4 son transportadas hasta la sangre a través de la membrana basolateral de la célula folicular. La MIT y DIT libres son desyodadas rápidamente dentro de la célula, lo que permite reciclar el yoduro para sintetizar nuevas hormonas tiroideas.

La mayoría de los órganos endocrinos sintetizan y liberan al mismo tiempo hormonas nuevas cuando se activan, en lugar de almacenar grandes cantidades de hormona precursora. *La glándula tiroidea es inusual entre las glándulas endocrinas porque almacena grandes cantidades de prohormona tiroidea en forma de tiroglobulina.* No se sabe por qué la glándula tiroidea mantiene esta elaborada vía de síntesis y liberación hormonal, pero así permite mantener los valores de hormona tiroidea en plasma constantes a pesar de las fluctuaciones en la disponibilidad de yoduro procedente de la dieta.

Metabolismo de las hormonas tiroideas

La hormona tiroidea circula principalmente unida a proteínas plasmáticas, sobre todo a la **globulina fijadora de tiroxina (TBG)** y a la transtiretina (prealbúmina). Aunque la hormona que se encuentra predominantemente en la sangre es la T4, la T3 posee una actividad fisiológica sobre los tejidos diana cuatro veces superior. Parte de la T4 en suero se inactiva mediante desaminación, descarboxilación o conjugación y excreción en el hígado. Sin embargo, la mayoría de la T4 se desyoda a T3, más activa, en varios puntos del organismo. La enzima **yodotironina 5'-desyodasa** cataliza esta reacción (v. fig. 27-1).

Existen tres tipos de desyodasa. La **5'-desyodasa de tipo I,** que se expresa en el hígado y los riñones, es importante, ya que convierte la T4 en la mayoría de T3 presente en suero. La **5'-desyodasa de tipo II** se expresa sobre todo en la hipófisis, el cerebro y la grasa parda. Esta enzima es de localización intracelular y convierte la T4 en T3 localmente. La **5'-desyodasa de tipo III** es responsable en gran parte de convertir la T4 en rT3, biológicamente inactiva.

La presencia de T4 en sangre proporciona un tampón o reserva de los efectos de la hormona tiroidea. La mayoría de la conversión de T4 en T3 se produce en el hígado y muchos de los agentes farmacológicos que aumentan la actividad enzimática del citocromo hepático P450 aumentan también dicha conversión. Además, la semivida plasmática de la T4 es de aproximadamente 6 días, mientras que la de la T3 plasmática es de sólo 1 día. *Dado que la T4 tiene una semivida superior, los cambios en las funciones reguladas por la hormona tiroidea causados por intervención farmacológica no suelen observarse hasta pasadas 1 o 2 semanas,* como se vio en el caso introductorio.

Efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos diana

Las hormonas tiroideas afectan virtualmente a todas las células del organismo. Aunque la mayoría de los efectos de las hormonas tiroideas suelen producirse a nivel de la transcripción celular, cada vez hay más evidencias que indican que estas hormonas actúan también en la membrana plasmática. Ambos modos de acción tienen lugar mediante la unión de las hormonas a los receptores de hormona tiroidea (TR). La hormona libre entra en la célula mediante difusión pasiva y transporte activo, mediado este último por transportadores específicos de hormonas, y también no específicos, como son los transportadores de aniones orgánicos y de monocarboxilatos.

Los TR son proteínas que contienen dominios de unión a la hormona tiroidea y al ADN y dominios de dimerización. Existen dos clases de receptores de hormona tiroidea, **TRα** y **TRβ.** Además, ambos se expresan en varias isoformas. Los monómeros de TR pueden interactuar en una reacción de dimerización para formar homodímeros, o hacerlo con otro factor de transcripción, el **receptor X de retinoides (RXR),** para formar heterodímeros. Estos dímeros de TR se fijan a las regiones promotoras de genes y se activan al unirse a las hormonas tiroideas. Las múltiples combi-

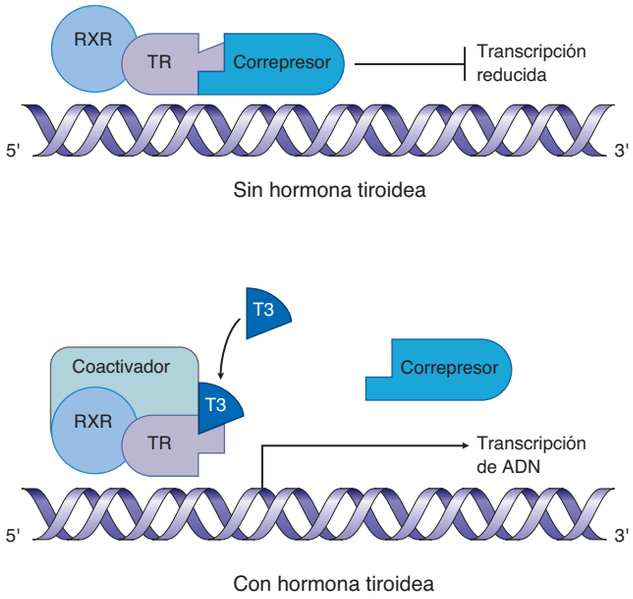


FIGURA 27-3. Acciones del receptor de la hormona tiroidea. En ausencia de hormona tiroidea, el heterodímero receptor de hormona tiroidea (TR): receptor X de retinoide (RXR) se asocia con un complejo correpresor que se une a las regiones promotoras del ADN e inhibe la expresión génica. En presencia de hormona tiroidea, el complejo correpresor se disocia del heterodímero TR:RXR, se reclutan coactivadores y se produce la trascripción génica. Este ejemplo demuestra la acción de la T3 sobre un heterodímero TR:RXR, aunque es probable que los mecanismos de los homodímeros TR:TR sean similares. En el futuro, una estrategia terapéutica útil podría basarse en el empleo de fármacos dirigidos a correpresores o coactivadores de tejidos específicos.

naciones de TR y la variedad en sus distribuciones tisulares crean la especificidad tisular de los efectos de las hormonas tiroideas.

En ausencia de hormonas, los dímeros de los receptores de hormonas tiroideas se asocian con moléculas correpresoras y se asocian constitutivamente (por tanto, inactivándolos) a genes estimulados por las hormonas tiroideas. La unión de hormonas tiroideas con dímeros TR:RXR o TR:TR promueve la disociación de los correpresores y el reclutamiento de coactivadores del ADN. Por lo tanto, la unión de las hormonas tiroideas con los dímeros de TR sirve de conmutador celular de inhibición y activación de la transcripción génica (fig. 27-3). La hormona tiroidea también inhibe la expresión génica mediante un mecanismo dependiente de TR, cuya naturaleza se desconoce. Por ejemplo, la hormona tiroidea puede reducir la expresión génica de la TSH, produciendo una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea para dejar de producir hormona tiroidea (v. cap. 26).

Cada vez hay más datos que indican que la hormona tiroidea tiene también efectos no genómicos sobre el metabolismo mitocondrial y que interactúa con los receptores de la membrana plasmática para estimular la transducción de señales intracelulares.

La hormona tiroidea es importante durante la lactancia para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso. La deficiencia congénita de hormona tiroidea produce **cretinismo,** una forma grave, pero prevenible, de retraso mental. En los adultos, la hormona tiroidea regula el metabolismo general del organismo y el gasto energético. Entre las enzimas reguladas por la hormona tiroidea se encuentra la Na^+/K^+ –ATPasa y muchas de las enzimas del metabolismo intermedio, tanto anabólico como catabólico. Cuando el nivel de hormona tiroidea es elevado, este efecto puede provocar la instauración de un ciclo de sustrato y la consecuente elevación de la temperatura corporal, motivo por el cual

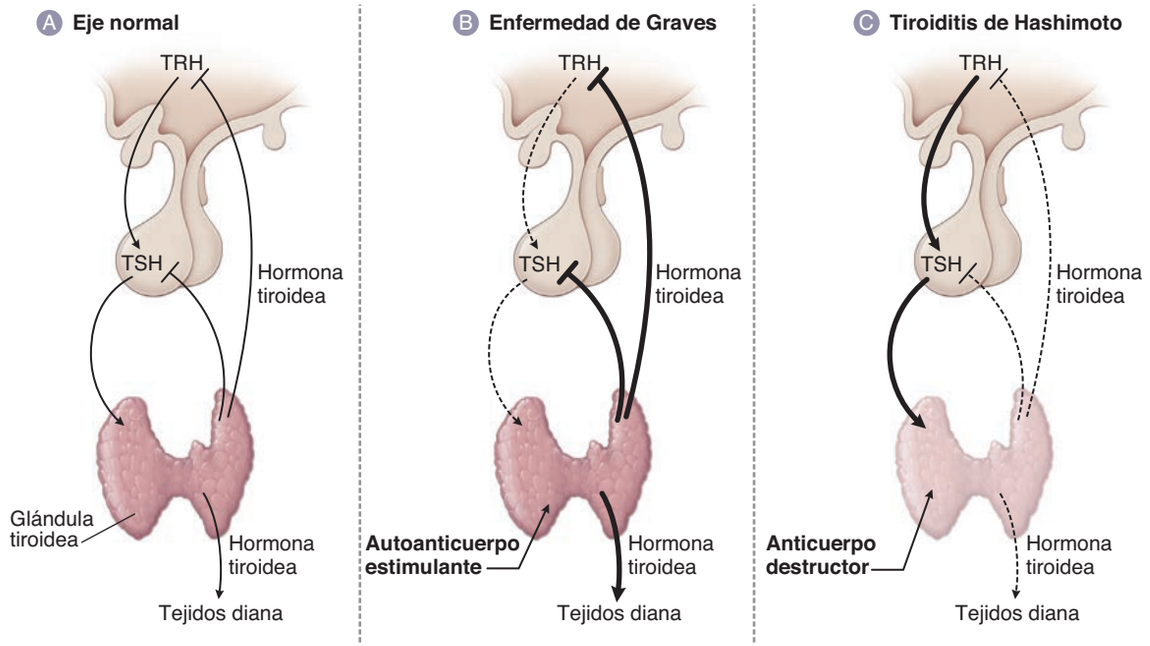


FIGURA 27-4. El eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea en estado de salud y enfermedad. A) En el eje normal, la tiroliberina (TRH) estimula las células tirótrofas de la hipófisis anterior para que liberen tirotropina (TSH). La TSH estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea en la glándula tiroidea. La hormona tiroidea, además de sus efectos sobre los tejidos diana, inhibe la liberación en el hipotálamo y la hipófisis anterior de más TRH y TSH, respectivamente. **B)** En la enfermedad de Graves, un autoanticuerpo estimulante activa de forma autónoma el receptor de TSH en la glándula tiroidea, lo que produce una estimulación constante de la misma, un aumento de hormona tiroidea en plasma *(líneas gruesas)* y la supresión de la liberación de TRH y TSH *(líneas de puntos).* **C)** En la tiroiditis de Hashimoto, un autoanticuerpo destructivo ataca la glándula tiroidea, causando insuficiencia tiroidea y reduciendo la síntesis y secreción de hormona tiroidea *(líneas de puntos).* En consecuencia, no se produce inhibición por retroalimentación en el hipotálamo y en la hipófisis anterior y se eleva la concentración de TSH en plasma *(líneas gruesas).*

la señora L. empezó a bajar la temperatura de su casa. Muchos de los efectos de la hormona tiroidea se asemejan a los efectos de la estimulación neuronal simpática, incluidos el aumento de la contractilidad y el ritmo cardíacos, la excitabilidad, el nerviosismo y la diaforesis (sudoración). La señora L. también padecía estos síntomas, estaba constantemente nerviosa y saltaba a la más mínima provocación. Por el contrario, valores bajos de hormona tiroidea provocan **mixedema,** un estado hipometabólico caracterizado por letargia, piel seca, voz áspera e intolerancia al frío.

Eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea

La secreción de hormona tiroidea sigue un patrón regulador de retroalimentación negativa similar al de los demás ejes hipotálamo-hipófisis-órgano diana (fig. 27-4).

La **tiroliberina (TRH)** es un tripéptido segregado por el hipotálamo que viaja a través de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria hasta la hipófisis anterior (v. cap. 26). La TRH se une a un receptor acoplado a proteínas G localizado en la membrana plasmática de las células tirótrofas de la hipófisis anterior o células productoras de TSH. Esto estimula una cascada de transducción de señales que, finalmente, promueve la síntesis y liberación de **tirotropina (TSH).** La TSH es el principal regulador directo de la función tiroidea. Estimula todos los aspectos conocidos de la producción de hormona tiroidea, entre ellos la captación de yoduro, la organificación, el acoplamiento, la internalización de tiroglobulina y la secreción de hormona tiroidea. Además, la TSH estimula el aumento de la vascularización y el crecimiento de la glándula tiroidea. En aquellas patologías en las que se secretan cantidades elevadas de TSH o de sus miméticos (v. más adelante), la glándula tiroidea puede aumentar hasta varias veces su tamaño normal, lo que se traduce en la característica glándula tiroidea con hipertrofia difusa conocida como **bocio,** que fue lo que el médico de la señora L. notó al palparle el cuello.

La retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea se produce mediante acciones reguladoras de la hormona tiroidea en el hipotálamo y en la hipófisis. La hormona tiroidea secretada se difunde en las células tirótrofas de la hipófisis anterior, donde se une a los receptores nucleares de la hormona tiroidea, activándolos. Estos receptores ocupados inhiben la transcripción génica de la TSH y, por tanto, su síntesis. La hormona tiroidea también tiene un importante efecto regulador en el hipotálamo; la hormona tiroidea ligada a los receptores de las células hipotalámicas inhibe la transcripción del gen que codifica la proteína precursora de la TRH.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las enfermedades tiroideas puede entenderse como alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea fisiológico. Por ejemplo, una reducción fisiológica de hormonas tiroideas activa normalmente la síntesis y liberación de TSH, lo que produce un aumento en la liberación de hormonas tiroideas en la glándula tiroidea para restaurar los valores normales de hormona tiroidea. Una patología de la glándula tiroidea puede causar, por tanto, una insuficiencia de hormona tiroidea, que a su vez reduce la retroalimentación negativa de esta hormona en la liberación de TSH. Aunque, como consecuencia, aumente la concentración de TSH, no hay incremento en la liberación de hormona tiroidea porque la glándula tiroidea no puede responder.

La mayoría de las enfermedades tiroideas se categorizan por efecto del aumento (hipertiroidismo) o la reducción (hipotiroidismo) de la secreción de hormona tiroidea. La **enfermedad de Graves** y la **tiroiditis de Hashimoto** son dos enfermedades tiroideas comunes (fig. 27-4). Se cree que ambas son de origen autoinmunitario, pero la enfermedad de Graves produce hipertiroidismo, mientras que la tiroiditis de Hashimoto provoca hipotiroidismo.

La enfermedad de Graves demuestra la importancia de la hormona tiroidea plasmática a la hora de regular la homeostasis del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea. En este síndrome se produce un autoanticuerpo IgG específico contra el receptor de TSH, conocido como **inmunoglobulina estimulante de la glándula tiroidea (TsIg).** Este anticuerpo actúa como agonista, activando el receptor de TSH, estimulando así las células foliculares tiroideas para que sinteticen y liberen hormona tiroidea. *Sin embargo, a diferencia de la TSH, la TsIg no está sujeta a retroalimentación negativa, ya que continúa estimulando la función tiroidea a pesar de que la hormona tiroidea en plasma haya aumentado hasta valores patológicos.* Dado que el autoanticuerpo en la enfermedad de Graves actúa con independencia del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea, se altera la homeostasis de la hormona tiroidea. Como resultado se observan síntomas clínicos de hipertiroidismo y las analíticas muestran valores altos de hormona tiroidea en plasma, valores bajos o indetectables de TSH y valores altos de TsIg. En el caso introductorio, los valores de TSH de la señora L. eran bajos porque su exceso de hormona tiroidea en plasma suprimía la liberación de TSH de la hipófisis anterior.

Por el contrario, la tiroiditis de Hashimoto produce una destrucción selectiva de la glándula tiroidea. En el plasma de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto se encuentran anticuerpos específicos contra varias proteínas de la glándula tiroidea, incluidas la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. Al igual que en la enfermedad de Graves, se cree que la etiología subyacente de esta enfermedad es autoinmunitaria. La evolución clínica de la tiroiditis de Hashimoto implica una destrucción inflamatoria gradual de la glándula tiroidea, con el hipotiroidismo resultante. Al principio de la enfermedad, la destrucción de las células foliculares tiroideas puede liberar cantidades excesivas del coloide almacenado, produciendo de forma transitoria cantidades elevadas de hormona tiroidea. Con el tiempo, la glándula se destruye prácticamente por completo y se desarrollan los síntomas clínicos del hipotiroidismo (p. ej., letargia y tasa metabólica reducida). La terapia para la tiroiditis de Hashimoto implica la restitución farmacológica con hormona tiroidea sintética oral.

El hipotiroidismo y el hipertiroidismo pueden estar causados también por anomalías en el desarrollo, tiroiditis subaguda (de Quervain) y adenomas y carcinomas tiroideos. Los detalles de las fisiopatologías subyacentes varían, pero la intervención farmacológica en cada caso se basa en determinar si el paciente es hipotiroideo, eutiroideo o hipertiroideo.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

El tratamiento farmacológico de la fisiopatología de la glándula tiroidea implica o bien la restitución de hormona tiroidea deficitaria o el antagonismo del exceso de hormona tiroidea. La restitución es obvia, mientras que los antagonistas actúan en diferentes puntos de la síntesis y acción de la hormona tiroidea (fig. 27-5). Además, varios agentes farmacológicos empleados para enfermedades no tiroideas tienen efectos relevantes en el metabolismo periférico de la hormona tiroidea. Al final de este apartado se explican sus mecanismos de acción.

Tratamiento del hipotiroidismo

La hormona tiroidea sintética constituye un tratamiento reconocido y seguro del hipotiroidismo a largo plazo. El objetivo de

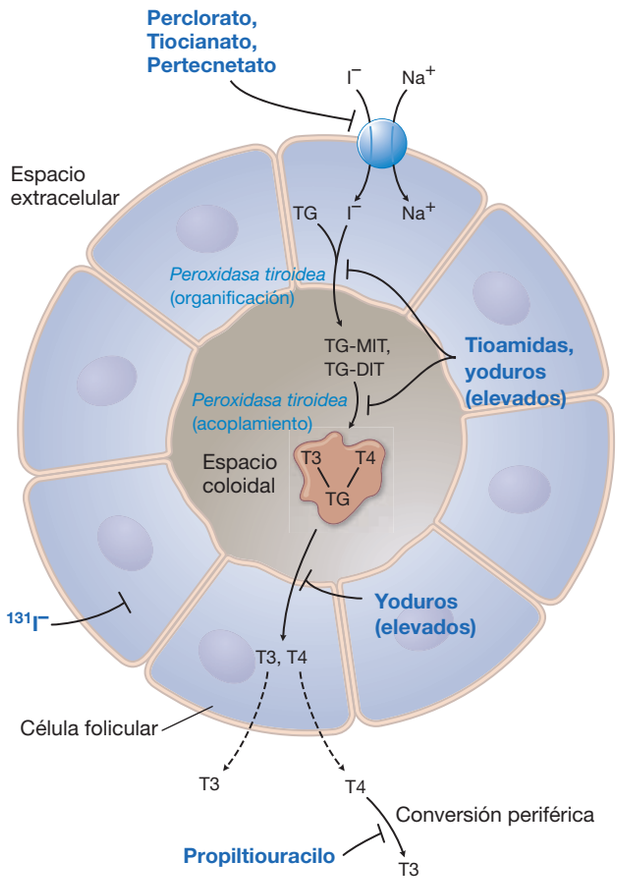


FIGURA 27-5. Intervenciones farmacológicas que afectan a la síntesis de hormona tiroidea. Los aniones con un radio molecular aproximadamente igual al del anión de yoduro (I^-), como el perclorato, el tiocianato y el pertecnetato, compiten con el yoduro para ser captados por el cotransportador de Na^+/I^-. El $^{131}I^-$ radiactivo, cuando se concentra en el interior de las células tiroideas, produce la destrucción selectiva de la glándula tiroidea. Un alto nivel de yoduro deprime de forma transitoria la función tiroidea inhibiendo la organificación, el acoplamiento y la proteólisis de la tiroglobulina. Las tioamidas, como el propiltiouracilo y el tiamazol, inhiben la organificación y el acoplamiento; el propiltiouracilo también inhibe la conversión periférica de T4 en T3. TG-DIT, tiroglobulina-diyodotirosina; TG-MIT, tiroglobulina-monoyodotirosina.

la terapia es restituir la hormona tiroidea endógena ausente mediante la administración regular de hormona tiroidea exógena. La hormona tiroidea exógena es estructuralmente idéntica a la endógena (generalmente T4) y se produce mediante síntesis química.

Durante los primeros ensayos de restitución hormonal se investigó si era más eficaz administrar T3 o T4. T3 es la forma de hormona tiroidea más activa metabólicamente, y era de esperar que restituir la hormona tiroidea deficitaria con T3 sería más efectivo a la hora de normalizar la homeostasis tiroidea. Sin embargo, una serie de hallazgos contradicen esta teoría. En primer lugar, la mayor parte de la hormona tiroidea en la sangre está en forma de T4, aunque ésta tenga menor actividad que T3 y acabe siendo metabolizada a T3.

Tener una amplia reserva del «profármaco» tiroideo (T4) en plasma puede ser importante, tal vez como un tampón eficaz para normalizar el equilibrio metabólico en muchas enfermedades. En segundo lugar, la semivida de la T4 es de 6 días, comparado con el día de semivida que presenta la T3. La semivida prolongada de la T4 permite al paciente obtener una buena restitución con un solo comprimido de hormona tiroidea al día. Por esos motivos, la **levotiroxina,** el isómero L de la T4 es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo. (Excepto en el caso del coma mixedematoso, donde la acción más rápida de la T3 puede mejorar la recuperación de un hipotiroidismo mortal.) La eficacia del tratamiento restitutivo se controla mediante análisis periódico de las concentraciones plasmáticas de TSH y de hormona tiroidea. La TSH es un marcador preciso de la actividad de la hormona tiroidea debido a que la liberación de TSH de la hipófisis anterior es extremadamente sensible al control por retroalimentación que realiza la hormona tiroidea en la sangre.

Una vez que el paciente está tomando una dosis estable de levotiroxina, la analítica de las concentraciones de TSH puede realizarse por lo general cada 6 o 12 meses. Las alteraciones repentinas en los valores de TSH, a pesar de la dosificación constante de levotiroxina, pueden ser debidas a interacciones entre fármacos que afectan a su absorción y metabolismo. Por ejemplo, las resinas como el **poliestirenosulfonato sódico** y la **colestiramina** pueden reducir la absorción de T4. También se requiere una acidez gástrica adecuada para la absorción de levotiroxina exógena; por lo tanto, puede ser necesario aumentar la dosis a pacientes infectados con *Helicobacter pylori* o que empiecen a tomar un inhibidor de la bomba de protones. Los fármacos que aumentan la actividad de determinadas enzimas hepáticas de la familia del citocromo P450, incluidas la **rifampicina** y la **fenitoína,** aumentan la excreción hepática de T4. En esos casos, puede ser necesario aumentar la dosis de T4 para mantener un estado eutiroideo.

Tratamiento del hipertiroidismo

Existen agentes farmacológicos enfocados a cada uno de los pasos de la síntesis de hormona tiroidea, desde la captación inicial de yoduro hasta la organificación, acoplamiento y conversión periférica de T4 en T3. Clínicamente, se dispone tanto de yoduro radiactivo como de tioamidas para tratar el hipertiroidismo. En ocasiones también se usan antagonistas adrenérgicos β para mejorar algunos de los síntomas del hipertiroidismo.

Inhibidores de la captación de yoduro

El yoduro entra en la célula folicular tiroidea a través de un cotransportador unidireccional de Na^+/I^-. Algunos aniones con radio atómico similar al del yoduro, como el **perclorato,** el **tiocianato** y el **pertecnetato,** compiten con el yoduro para ser captados en el interior de la célula folicular de la glándula tiroidea (fig. 27-5). Esto produce una menor disponibilidad de yoduro para la síntesis de hormona tiroidea. Los efectos de los inhibidores de la captación de aniones no suelen manifiestarse de inmediato debido a la gran cantidad de hormona tiroidea previamente almacenada en el coloide.

Los inhibidores de la captación de aniones pueden usarse para tratar el hipertiroidismo; estos agentes reducen el suministro intratiroideo de yoduro para la síntesis de hormona tiroidea. Sin embargo, no suelen usarse debido a que pueden producir anemia aplásica y a que las tioamidas (v. más adelante) suelen ser más eficaces. Dado que muchos de estos inhibidores de la captación se usan también como material de contraste radiopaco, es importante tener en cuenta su antagonismo fisiológico si un paciente presenta síntomas de hipotiroidismo después de varios estudios radiográficos en los que se ha empleado material de contraste.

Inhibidores de la organificación y de la liberación hormonal

Yoduros

En la práctica clínica se usan dos tipos característicos de yoduros. Ambos se benefician de su captación selectiva por la glán-

dula tiroidea y de que la concentración de yoduro en ella es muy superior a la plasmática.

El primer agente, **$^{131}I^-$,** es un isótopo de yoduro radiactivo con una fuerte emisión de partículas β, tóxicas para las células. El cotransportador de Na^+/I^- expresado en la membrana de las células foliculares tiroideas no es capaz de distinguir el $^{131}I^-$ del yoduro normal estable ($^{127}I^-$). Por eso, el $^{131}I^-$ queda retenido en la glándula tiroidea y constituye un tratamiento específico y eficaz contra el hipertiroidismo. El yoduro radiactivo intracelular concentrado sigue emitiendo partículas β, lo que produce la destrucción local selectiva de la glándula tiroidea. El yoduro radiactivo se usa para tratar la tirotoxicosis, y este agente constituye una alternativa a la cirugía en el tratamiento del hipertiroidismo. Existe la preocupación de que los pacientes puedan acabar desarrollando hipotiroidismo tras el tratamiento con yoduro radiactivo, ya que es difícil determinar para cada paciente hasta qué punto el $^{131}I^-$ radiactivo matará todas o casi todas sus células foliculares tiroideas.

El objetivo es administrar el $^{131}I^-$ suficiente para causar un estado eutiroideo sin precipitar el hipotiroidismo. No siempre se obtiene el resultado deseado; por ejemplo, en el caso introductorio, la señora L. desarrolló hipotiroidismo tras el tratamiento con $^{131}I^-$. Por otra parte, el desarrollo del hipotiroidismo es más sencillo de tratar clínicamente que el hipertiroidismo. Según estudios epidemiológicos, es improbable que las dosis terapéuticas de yoduro radiactivo influyan en la incidencia del cáncer tiroideo.

El segundo agente farmacológico relevante es, paradójicamente, el yoduro inorgánico estable. Una concentración elevada de yoduro inhibe la síntesis y liberación de hormona tiroidea, un fenómeno conocido como el **efecto Wolff-Chaikoff.** Probablemente, este fenómeno se debe a una disminución de la expresión del cotransportador unidireccional de Na^+/I^- en la glándula tiroidea. El efecto de retroalimentación negativa de las altas concentraciones de yoduro intratiroideo es reversible y transitorio; la síntesis y liberación de hormona tiroidea vuelve a la normalidad a los pocos días de aumentar la concentración plasmática de yoduro. Por tanto, el yoduro inorgánico no es útil como terapia a largo plazo para el hipertiroidismo. Sin embargo, este fenómeno tiene otros usos importantes. Por ejemplo, las dosis elevadas de yoduro reducen el tamaño y vascularización de la glándula tiroidea. Debido a ello, suele administrarse antes de intervenir quirúrgicamente la glándula tiroidea, facilitando así técnicamente la extirpación de la glándula.

El yoduro también tiene un importante efecto preventivo. Cuando se produjo el accidente nuclear en Chernóbil, se pensó que el yoduro radiactivo liberado en el aire sobre Polonia podría destruir la glándula tiroidea de la población. Como medida preventiva, se administró a millones de niños polacos grandes dosis de yoduro durante varios días para suprimir temporalmente la función de la glándula tiroidea, evitando así la captación del yoduro radiactivo ambiental.

Tioamidas

Las tioamidas **propiltiouracilo** y **tiamazol** son inhibidores útiles e importantes de la producción de hormona tiroidea. Las tioamidas compiten con la tiroglobulina por el yoduro oxidado en un proceso que cataliza la enzima peroxidasa tiroidea (fig. 27-5). *Al competir por el yoduro oxidado, el tratamiento con tioamidas causa una reducción selectiva en la organificación y acoplamiento de los precursores de la hormona tiroidea, inhibiendo por tanto la producción de la misma.* Las tioamidas yodadas también pueden ser capaces de unirse a la tiroglobulina, antagonizando aún más cualquier reacción de acoplamiento. Recuerde que las células foliculares tiroideas almacenan una gran cantidad de hormona tiroidea naciente en forma de coloide. Este coloide puede proporcionar cantidad suficiente de hormona tiroidea durante 1 semana a falta de nueva síntesis. Dado que las tioamidas afectan a la síntesis pero no a la secreción de hormona tiroidea, el efecto de estos fármacos no se manifiesta hasta pasadas algunas semanas del inicio del tratamiento.

El tratamiento con tioamidas suele provocar bocio. Por ello, estos fármacos suelen denominarse **bociógenos.** La inhibición de la producción de hormona tiroidea de las tioamidas produce una regulación al alza de la liberación de TSH en la hipófisis anterior para restablecer la homeostasis. El aumento de TSH en plasma, sin embargo, no puede aumentar la hormona tiroidea debido a la acción de la tioamida. En respuesta a la estimulación por el aumento de TSH, la glándula tiroidea se hipertrofia, intentando aumentar la síntesis de hormona tiroidea, lo que acaba produciendo bocio.

El **propiltiouracilo** se considera el prototipo de tioamida; el **tiamazol** es otro fármaco de esta clase frecuentemente empleado. El propiltiouracilo inhibe la peroxidasa tiroidea, así como la conversión periférica de T4 en T3, mientras que el tiamazol sólo inhibe la peroxidasa tiroidea. El propiltiouracilo posee una semivida corta, por lo que debe administrarse tres veces al día, mientras que el tiamazol se puede dar una vez al día.

Ambos suelen tolerarse bien. El efecto adverso más común de estos fármacos es el prurito al inicio del tratamiento, que puede remitir espontáneamente. La artralgia es también un motivo común para detener el tratamiento. El propiltiouracilo y el tiamazol pueden interferir con la síntesis de protrombina dependiente de la vitamina K, produciendo hipoprotrombinemia y una mayor tendencia al sangrado.

La agranulocitosis, la hepatotoxicidad y la vasculitis son tres complicaciones infrecuentes, pero graves. La agranulocitosis se produce en menos del 0,1 % de los casos, normalmente dentro de los primeros 90 días del tratamiento con estos fármacos. Debido a este riesgo, en todos los pacientes que tomen tioamidas debe realizarse un recuento inicial de leucocitos y se les recomienda abandonar de inmediato el tratamiento si presentan fiebre o dolor de garganta. La hepatotoxicidad también es un efecto adverso infrecuente de las tioamidas. La hepatitis suele tener un patrón colestásico y puede deberse a una reacción alérgica a los fármacos. Algunos casos de hepatitis con insuficiencia grave y muerte se han asociado al tratamiento con propiltiouracilo. La vasculitis causada por estos fármacos puede manifestarse como un lupus yatrógeno o una vasculitis asociada a un anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Como al parecer la incidencia de efectos adversos graves es menos frecuente con tiamazol que con propiltiouracilo, en la práctica clínica suele preferirse el primero, excepto en casos de crisis hipertiroidea o embarazo. En el tratamiento agudo del hipertiroidismo grave (crisis hipertiroidea), la capacidad adicional del propiltiouracilo de bloquear la conversión periférica de T4 en T3 hace que este fármaco sea preferible. En caso de embarazo, se prefiere el propiltiouracilo porque se dispone de más información acerca de su seguridad y porque el uso de tiamazol se ha asociado al desarrollo de aplasia cutánea.

Las tioamidas suelen ser efectivas para controlar el hipertiroidismo. En un amplio porcentaje de los pacientes que toman estos fármacos, la dolencia remitirá en un plazo de 6 meses a 1 año y podrán mantener un estado eutiroideo tras abandonar la medicación. Sin embargo, algunos desarrollan hipertiroidismo persistente a pesar del tratamiento, como en el caso introductorio. Estos pacientes requieren un tratamiento más definitivo para su hipertiroidismo, ya sea mediante terapia con yoduro radiactivo o extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea.

Inhibidores del metabolismo periférico de la hormona tiroidea

Aunque la mayor parte de la hormona tiroidea se sintetiza en la glándula tiroidea como T4, esta hormona actúa en lugares periféricos principalmente como T3. La conversión de T4 en T3 depende de una 5'-desyodasa periférica y los inhibidores de esta enzima son eficaces para ayudar a tratar los síntomas del hipertiroidismo. Como se mencionó antes, el propiltiouracilo inhibe la organificación en la glándula tiroidea y la conversión periférica de T4 en T3. Los otros dos agentes, los antagonistas adrenérgicos β y el iopodato, se tratan a continuación.

Antagonistas adrenérgicos β

Los antagonistas adrenérgicos β constituyen un tratamiento útil para los *síntomas* del hipertiroidismo, ya que muchos de los efectos de una concentración elevada de hormona tiroidea en plasma se asemejan a los de la estimulación adrenérgica β no específica (p. ej., sudoración, temblores, taquicardia).

También se ha demostrado que los antagonistas adrenérgicos β pueden reducir la conversión periférica de T4 en T3, aunque se considera que el efecto no es relevante desde el punto de vista clínico. Debido a su rapidez de acción y su corta semivida de eliminación (9 min), el **esmolol** es el antagonista adrenérgico β favorito para tratar la crisis hipertiroidea.

Iopodato

El iopodato es un agente de radiocontraste que se usaba para visualizar los conductos biliares en colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE). Además de su utilidad como radiocontraste, el iopodato inhibe de forma significativa la conversión de T4 en T3 inhibiendo la enzima 5'-desyodasa. Aunque el iopodato se usó ocasionalmente en el pasado para tratar el hipertiroidismo, ya no está disponible comercialmente.

Otros fármacos que afectan a la homeostasis de la hormona tiroidea

Litio

El litio, un fármaco usado para tratar el trastorno afectivo bipolar (v. cap. 14), puede causar hipotiroidismo. Se concentra activamente en la glándula tiroidea, y se ha demostrado que concentraciones elevadas de litio inhiben la liberación de hormona tiroidea de las células foliculares tiroideas. Hay evidencias de que el litio también inhibe la síntesis de la hormona. Se desconoce el o los mecanismos responsables de estas acciones.

Amiodarona

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico (v. cap. 23) que tiene efectos tanto positivos como negativos sobre la función de la hormona tiroidea. Estructuralmente, la amiodarona se asemeja a la hormona tiroidea y contiene, por tanto, una gran concentración de yodo (cada comprimido de 200 mg de amiodarona contiene 75 mg de yodo). El metabolismo de la amiodarona libera este yodo en forma de yoduro, aumentando su concentración en plasma. El yoduro aumentado en plasma se concentra en la glándula tiroidea, lo que puede producir hipotiroidismo debido al efecto Wolff-Chaikoff.

La amiodarona también puede causar hipertiroidismo mediante dos mecanismos. En la tirotoxicosis de tipo I, la carga excesiva de yoduro que proporciona la amiodarona produce un aumento en la síntesis y liberación de hormona tiroidea. En la tiroiditis de tipo II, se induce una tiroiditis autoinmunitaria que conduce a la liberación de un exceso de hormona tiroidea desde el coloide. Debido a su gran semejanza estructural con la hormona tiroidea, la amiodarona también puede actuar como homóloga de la misma en los receptores.

Además, la amiodarona inhibe competitivamente la 5'-desyodasa de tipo I. Esto reduce la conversión periférica de T4 en T3 y aumenta la concentración de rT3 en plasma.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides, como el cortisol y los glucocorticoides análogos, inhiben la enzima 5'-desyodasa que convierte la T4 en T3, más activa metabólicamente. Dado que la T4 posee menos actividad fisiológica que la T3, el tratamiento con corticoesteroides reduce la actividad neta de la hormona tiroidea. Además, la reducción de T3 en suero aumenta la liberación de TSH. El aumento de TSH estimula una mayor síntesis de T4, hasta que la cantidad de T4 producida genere el nivel suficiente de T3 para inhibir el hipotálamo y la hipófisis. Por lo tanto, ante una menor conversión periférica de T4 a T3, la glándula tiroidea libera T4 a un ritmo más acelerado, y los valores de T4 y T3 en suero alcanzan un nuevo equilibrio estacionario.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La síntesis de hormona tiroidea consiste en un complejo conjunto de pasos de síntesis y degradación. Esta vía ofrece numerosos puntos de intervención farmacológica, desde la captación de yoduro hasta la conversión periférica de T4 en T3. La restitución de hormona tiroidea es un tratamiento a largo plazo seguro y eficaz para las carencias de dicha hormona. Existen varias terapias eficaces para el tratamiento de la tirotoxicosis. El yoduro radiactivo y las tioamidas suelen usarse con este fin, produciendo destrucción selectiva de la glándula tiroidea y antagonizando la organificación y el acoplamiento, respectivamente. Las futuras posibles terapias para las enfermedades de la glándula tiroidea se centrarán posiblemente en el tratamiento de la etiología de las enfermedades tiroideas autoinmunitarias, como la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, y en definir mejor las dianas moleculares de la acción de la hormona tiroidea.

Lecturas recomendadas

Anonymous. Drugs for hypothyroidism and hyperthyroidism. *Treat Guidel Med Lett* 2006;4:17–24. *(Revisión de consideraciones terapéuticas, incluyendo interacciones farmacológicas relevantes.)*

Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594–2605. *(Revisa el enfoque clínico de la enfermedad de Graves y trata otros casos de hipertiroidismo.)*

Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905–917. *(Una magnífica y detallada recopilación de los usos clínicos y efectos adversos del tiamazol y el propiltiouracilo.)*

Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:211–218. *(Repaso de los últimos avances en la señalización de la hormona tiroidea.)*

Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299:769–777. *(Estudio clínico que propone que la restitución exclusiva con levotiroxina es suficiente en individuos sin glándula tiroidea.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la glándula tiroidea

FÁRMACO	USOS CLÍNICOS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
RESTITUCIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA *Mecanismo: restitución de la ausencia de hormona tiroidea endógena con hormona tiroidea exógena*				
Levotiroxina (T4) **Liotironina (T3)**	Hipotiroidismo Coma mixedematoso	*Hipertiroidismo, osteopenia, seudotumor cerebral, convulsiones, infarto de miocardio*	Infarto agudo de miocardio Insuficiencia suprarrenal no corregida Tirotoxicosis no tratada	La colestiramina y el poliestireno sulfonato sódico reducen la absorción de la hormona tiroidea sintética La rifampicina y la fenitoína aumentan el metabolismo de la hormona tiroidea sintética Para tratar el hipotiroidismo suele preferirse la T4 debido a su mayor semivida de eliminación En caso de coma mixedematoso, se puede optar por la T3 porque actúa más rápido
INHIBIDORES DE LA CAPTACIÓN DE YODURO *Mecanismo: compiten con el yoduro por la captación dentro de las células foliculares de la glándula tiroidea a través de un cotransportador de sodio-yoduro, reduciendo por tanto el suministro intratiroideo de yoduro disponible para la síntesis de hormona tiroidea*				
Perclorato **Tiocianato** **Pertecnetato**	Hipertiroidismo Agentes de radiocontraste	*Anemia aplásica* Irritación gastrointestinal	Sin contraindicaciones importantes	Su uso clínico contra el hipertiroidismo está limitado debido al riesgo de desarrollar anemia aplásica Se suelen usar como agentes de radiocontraste
INHIBIDORES DE LA ORGANIFICACIÓN Y LIBERACIÓN DE HORMONA TIROIDEA *Mecanismo: el yoduro radiactivo emite gran cantidad de partículas β, tóxicas para las células foliculares tiroideas. La elevada concentración de yoduro inhibe la captación y organificación del yoduro debido al efecto Wolff-Chaikoff. El propiltiouracilo inhibe la peroxidasa tiroidea y la conversión de T4 en T3. El tiamazol inhibe la peroxidasa tiroidea*				
$^{131}I^-$ (yoduro radiactivo)	Hipertiroidismo	*Puede empeorar la oftalmopatía en la enfermedad de Graves, hipotiroidismo*	Embarazo	Alternativa a la cirugía en el tratamiento del hipertiroidismo El exceso de radiación puede destruir la glándula tiroidea, causando hipotiroidismo
Yoduro (concentraciones elevadas)	Hipertiroidismo	*Puede agravar los síntomas de bocio tóxico*		Se usa para suprimir temporalmente la función de la glándula tiroidea También se usa antes de la cirugía tiroidea para facilitar técnicamente la extirpación
Propiltiouracilo (PTU) **Tiamazol**	Hipertiroidismo	*Agranulocitosis, hepatotoxicidad, vasculitis, hipoprotrombinemia* Exantema, artralgias	Embarazo Lactancia (tiamazol)	Se suele preferir el tiamazol para tratar el hipertiroidismo dada su menor incidencia de efectos adversos graves El PTU es el fármaco preferido para la crisis hipertiroidea debido a la inhibición adicional de la conversión periférica de T4 en T3
INHIBIDORES DEL METABOLISMO PERIFÉRICO DE LA HORMONA TIROIDEA *Mecanismo: bloqueo de la 5'-desyodasa, inhibiendo así la conversión de T4 en T3*				
Antagonistas adrenérgicos-β	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 10			El efecto simpaticolítico de los antagonistas adrenérgicos-β es más relevante a la hora de tratar los síntomas del hipertiroidismo que el efecto menor de estos fármacos sobre la 5'-desyodasa El esmolol es el antagonista adrenérgicos-β favorito para tratar la crisis hipertiroidea debido a su rapidez de acción y a su corta semivida de eliminación
Iopodato	Hipertiroidismo	Urticaria, enfermedad del suero, a veces puede exacerbar los síntomas del hipertiroidismo	Hipersensibilidad a los agentes de radiocontraste	Antes se usaba como agente de radiocontraste Ya no está disponible comercialmente

Golan3e_CH27_cast.indd 488 18/03/12 20:03

28

Farmacología de la corteza suprarrenal

Rajesh Garg y Gail K. Adler

INTRODUCCIÓN Y CASO 489-490
VISIÓN GENERAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL 489
GLUCOCORTICOIDES 490
Fisiología 490
Síntesis 490
Metabolismo 490
Acciones fisiológicas 491
Regulación 492
Fisiopatología 493
Insuficiencia corticosuprarrenal 493
Exceso de glucocorticoides 494
Clases farmacológicas y fármacos 494
Cortisol y análogos de los glucocorticoides 498
Inhibidores de la síntesis de hormonas corticosuprarrenal 499
Antagonistas de los receptores de glucocorticoides 499
MINERALOCORTICOIDES 499
Fisiología 499
Síntesis 499
Metabolismo 499
Acciones fisiológicas 499
Regulación 500
Fisiopatología 500
Hipoaldosteronismo 500
Hiperaldosteronismo 500
Clases farmacológicas y fármacos 500
Agonistas del receptor mineralocorticoide 500
Antagonistas del receptor mineralocorticoide 501
ANDRÓGENOS SUPRARRENALES 501
Fisiología 501
Fisiopatología 501
Clases farmacológicas y fármacos 502
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 502
Lecturas recomendadas 502

INTRODUCCIÓN

Al igual que la hipófisis, la glándula suprarrenal está formada por dos órganos fusionados durante el desarrollo embriológico. La corteza suprarrenal, externa, proviene del mesodermo, y la médula suprarrenal, interna, deriva de las células de la cresta neural. La corteza suprarrenal sintetiza y secreta hormonas esteroideas esenciales para el equilibrio salino, el metabolismo intermediario y, en las mujeres, para las acciones androgénicas. La médula suprarrenal sintetiza y secreta la catecolamina adrenalina que es importante, aunque no esencial, para mantener el tono simpático. Este capítulo se centra en la corteza suprarrenal. La médula suprarrenal, por su importancia en la neurofarmacología, se trata en el capítulo 10.

La utilidad terapéutica de las hormonas de la corteza suprarrenal se extiende por casi todas las áreas de la medicina. Esto es en gran parte debido a la utilidad de los análogos de los glucocorticoides como fármacos antiinflamatorios potentes y eficaces. Desafortunadamente, el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides también produce una serie de efectos adversos previsibles pero indeseables. La fisiología de los mineralocorticoides se ha estudiado en la etiología de la hipertensión, enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal, y hay un interés considerable en el uso de antagonistas del receptor mineralocorticoide como tratamiento para estos trastornos. Los andrógenos suprarrenales, aunque carecen de una indicación terapéutica definida en la actualidad, están siendo investigados para su uso en la disfunción sexual femenina. Tanto la deficiencia como el exceso de hormonas de la corteza suprarrenal pueden causar enfermedades en humanos. Los estados de deficiencia se tratan mediante la restitución de las hormonas en forma de agentes terapéuticos, mientras que para tratar el exceso de hormonas se utilizan los inhibidores de las enzimas de biosíntesis de la corteza suprarrenal.

VISIÓN GENERAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal sintetiza tres clases de hormonas: **mineralocorticoides**, **glucocorticoides** y **andrógenos.** Desde el punto de vista histológico, la corteza suprarrenal se divide en tres zonas. Desde la cápsula hacia la médula, estas regiones son: la zona glomerular, la zona fascicular y la zona reticular (fig. 28-1). La zona glomerular es la responsable de la producción de mineralocorticoides y está bajo el control de la **angiotensina II,** la concentración sérica de **potasio** y, en menor medida, por la **corticotropina (ACTH).** La zona fascicular y la reticular sintetizan

Golan3e_CH28_cast.indd 489 18/03/12 20:03

CASO

Johnny, de 8 años de edad, nota que a veces casi no puede respirar, especialmente cuando hace ejercicio. Su asma va y viene y ningún tratamiento parece detener completamente los ataques. Aunque a su doctora le preocupaba que pudiese retrasar el crecimiento de Johnny, al final le prescribió prednisona oral (un análogo de los glucocorticoides) y comentó a los padres que se aseguraran de que tomase la medicación todos los días. Tras unas semanas, los ataques de asma de Johnny remitieron y fue capaz de tener una infancia razonablemente normal. Durante ese tiempo, la doctora vigiló muy de cerca el incremento de estatura de Johnny. Dos años después, decidió que podría ser más seguro para el niño utilizar un nuevo glucocorticoide inhalado. Se le suspendió la prednisona oral y se cambió por el glucocorticoide inhalatorio. Dos días más tarde, desarrolló una infección respiratoria y tuvieron que llevar a Johnny a urgencias con hipotensión arterial y una temperatura de 39,4 °C. Debido a los antecedentes del uso de prednisona, le administró inmediatamente hidrocortisona (cortisol) intravenosa junto con una infusión de suero fisiológico. El niño se recuperó, y durante los 6 meses siguientes fue disminuyendo gradualmente su dosis oral de prednisona con el uso continuado del glucocorticoide inhalado. Al final, pudo tomar de forma aislada el glucocorticoide inhalado como tratamiento efectivo para su asma.

Preguntas

1. ¿Por qué se utilizan análogos del cortisol como la prednisona para el tratamiento del asma?
2. Por qué el cese brusco de la prednisona oral obligó a que tuviesen que llevar a Johnny a urgencias?
3. ¿Por qué son más seguros, para el tratamiento a largo plazo del asma, los glucocorticoides inhalados que los glucocorticoides orales?
4. ¿Por qué la médica de Johnny controló su crecimiento en estatura?

glucocorticoides y andrógenos, respectivamente. Ambas zonas, fascicular y reticular, están principalmente bajo el control de la ACTH que, a su vez, está regulada por la corticoliberina (CRH), la vasopresina y el cortisol (v. cap. 26).

A través de sus productos, mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, la corteza suprarrenal tiene funciones en diversos aspectos de la homeostasis. A continuación comentaremos la fisiología, fisiopatología y farmacología de cada tipo de hormonas suprarrenales. En primer lugar se comentan los glucocorticoides, seguidos de los mineralocorticoides y los andrógenos suprarrenales.

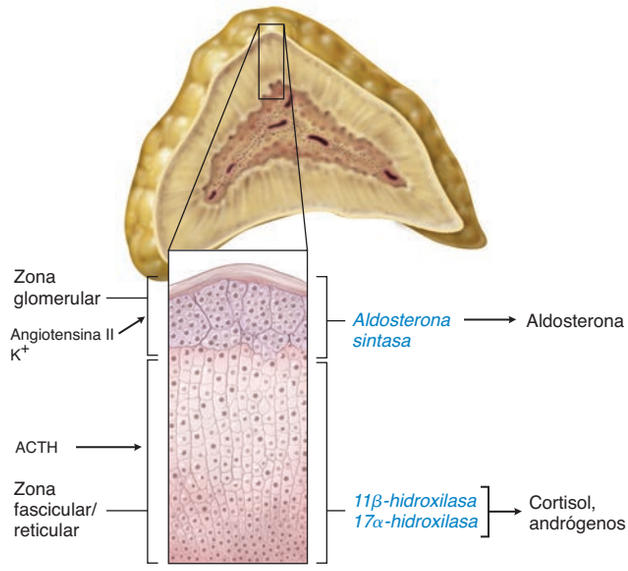


FIGURA 28-1. Regiones de la corteza suprarrenal. La corteza suprarrenal está dividida en tres regiones. La región más externa, la zona glomerular, sintetiza aldosterona y está regulada principalmente por la angiotensina II y el potasio circulantes. La zona fascicular y la zona reticular sintetizan cortisol y andrógenos suprarrenales. La ACTH liberada por la hipófisis anterior estimula la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales. La expresión tisular específica de enzimas en cada zona de la corteza suprarrenal (aldosterona sintasa en la glomerular, 11β-esteroide hidroxilasa y 17α-esteroide hidroxilasa en las fascicular y reticular) determina la producción hormonal específica de cada zona.

GLUCOCORTICOIDES

Fisiología

Síntesis

El **cortisol,** el glucocorticoide endógeno, se sintetiza a partir del colesterol. Su síntesis se inicia con la conversión del colesterol a pregnenolona; esta reacción es el paso limitante de la síntesis y está catalizada por una enzima de escisión de cadena lateral (fig. 28-2). Este primer paso convierte el colesterol de 27 carbonos en un precursor común a todas las hormonas corticosuprarrenales de 21 carbonos. A partir de este precursor, el metabolismo de los esteroides puede seguir tres vías diferentes para dar lugar a mineralocorticoides, glucocorticoides o andrógenos suprarrenales.

Cada paso de la vía de síntesis de hormonas corticosuprarrenales está catalizado por una enzima oxidasa. Las oxidasas son **citocromos** mitocondriales similares a los del sistema hepático de la oxidasa citocromo P450. La expresión tisular específica de oxidasas concretas en cada zona de la corteza suprarrenal proporciona la base bioquímica para las diferencias entre los productos hormonales finales de las diferentes zonas de la corteza. Por ejemplo, la zona fascicular sintetiza cortisol pero no aldosterona ni andrógenos (fig. 28-1). Esto es debido a que las enzimas específicamente necesarias para la síntesis del cortisol, como la 11β-esteroide hidroxilasa, se expresan en la zona fascicular, mientras que no se expresan las enzimas para la síntesis de aldosterona y andrógenos. En humanos, la zona glomerular no expresa 17α-hidroxilasa, necesaria para la producción de cortisol y de andrógenos, pero no para la producción de aldosterona (fig. 28-2).

Metabolismo

Aproximadamente el 90 % del cortisol circulante está unido a proteínas plasmáticas, las más importantes de las cuales son la

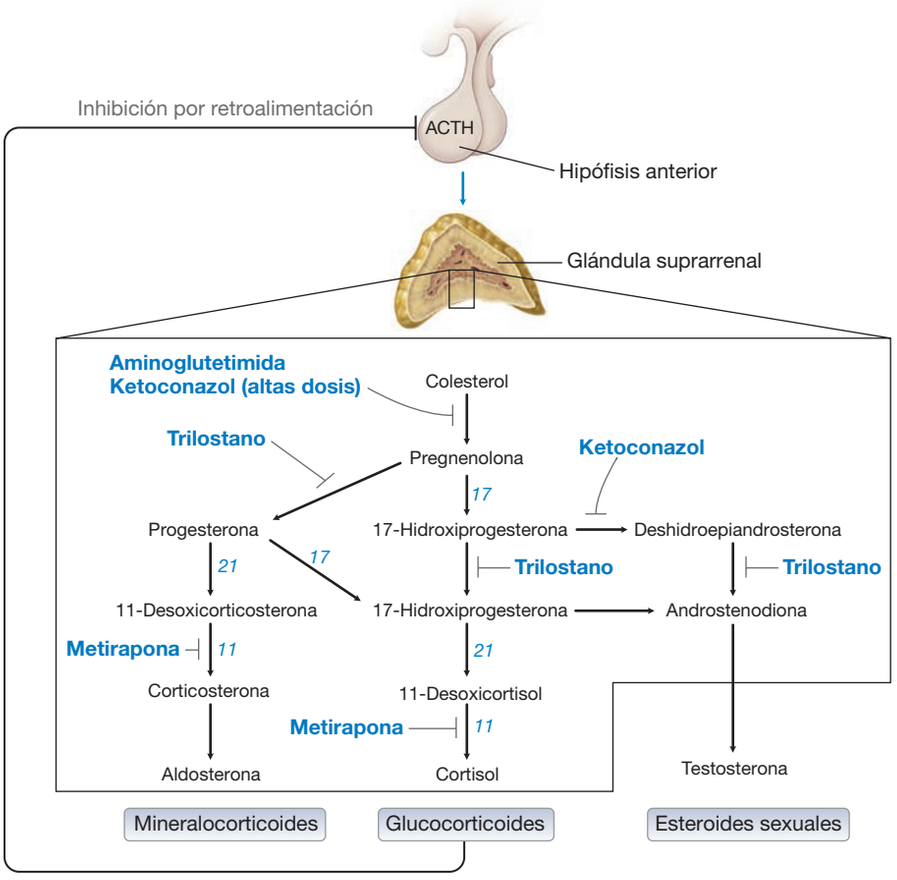


FIGURA 28-2. Síntesis de hormonas en la corteza suprarrenal. Las hormonas de la corteza suprarrenal son esteroides derivados del colesterol. La etapa limitante en la biosíntesis de hormonas suprarrenales es la conversión del colesterol a pregnenolona por una enzima de escisión de la cadena lateral. A partir de esta etapa, el metabolismo de la pregnenolona puede dirigirse hacia la formación de aldosterona, cortisol o androstenodiona. El flujo de metabolitos por cada una de esas vías depende de la expresión tisular específica de enzimas en los diferentes tipos celulares de la corteza y de la actividad relativa de las diferentes enzimas de síntesis. Hay que tener en cuenta que varias enzimas participan en más de una vía y que los defectos de dichas enzimas pueden afectar a la síntesis de más de una hormona. Por ejemplo, un defecto de la 21-esteroide hidroxilasa impide la síntesis de aldosterona y de cortisol. Este solapamiento de actividades de síntesis contribuye también a la acción no selectiva de los inhibidores de la síntesis de glucocorticoides, como el trilostano. Las enzimas se muestran en forma de números: 17, 17α-esteroide hidroxilasa; 21, 21-esteroide hidroxilasa; 11, 11β-esteroide hidroxilasa. La aminoglutetimida y las concentraciones elevadas de ketoconazol inhiben la enzima de escisión de la cadena lateral. El ketoconazol inhibe también la 17,10-liasa. El trilostano inhibe la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La metirapona inhibe la 11β-esteroide hidroxilasa.

globulina transportadora de corticoesteroides (CBG, también denominada *transcortina*) y la albúmina. La CBG tiene una alta afinidad por el cortisol, pero una baja capacidad total, mientras que la albúmina tiene una baja afinidad por el cortisol, pero una alta capacidad total. Sólo las moléculas de cortisol que no están unidas a las proteínas (la llamada *fracción libre*) están biodisponibles, es decir, a disposición de difundir las células a través de las membranas plasmáticas. Por lo tanto, la afinidad y la capacidad de las proteínas plasmáticas de transporte regulan la disponibilidad de hormona activa y, en consecuencia, la actividad hormonal.

El hígado y los riñones son los sitios principales del metabolismo del cortisol periférico. A través de la reducción y posterior conjugación con ácido glucurónico, el hígado es el responsable de la inactivación del cortisol del plasma. La reacción de conjugación convierte al cortisol en más soluble en agua, lo que permite su excreción renal. Es importante destacar que el hígado y los riñones expresan diferentes isoformas de la enzima **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa,** un regulador de la actividad del cortisol. Las dos isoformas catalizan reacciones opuestas. En las células de los túbulos colectores distales del riñón, la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β-HSD 2) convierte el cortisol en un compuesto biológicamente inactivo, la **cortisona,** que (a diferencia del cortisol) no se une al receptor mineralocorticoide (v. a continuación, fig. 28-3 D). La expresión de 11β-HSD 2 protege al receptor mineralocorticoide de su activación por el cortisol en diversos tipos celulares, tales como las células endoteliales y las células del músculo liso vascular. Por el contrario, la cortisona puede convertirse de nuevo en cortisol (también denominado *hidrocortisona*) en el hígado por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11β-HSD 1, fig. 28-3 A). La interacción entre estas reacciones opuestas determina la actividad glucocorticoide global. Además, como se comenta a continuación, la actividad de estas enzimas es importante en la farmacología de los glucocorticoides.

Acciones fisiológicas

Al igual que otras hormonas esteroideas, el cortisol libre difunde a través de la membrana plasmática hacia el citosol de las células diana, donde la hormona se une a un receptor citosólico. Existen dos tipos de receptores de glucocorticoides: los **receptores glucocorticoides de tipo I (mineralocorticoide)** y los de **tipo II.** El receptor de tipo I se expresa en los órganos excretores (riñón, colon, glándulas salivales, glándulas sudoríparas) y otros tejidos como el hipocampo, los vasos, el corazón, el tejido adiposo y las

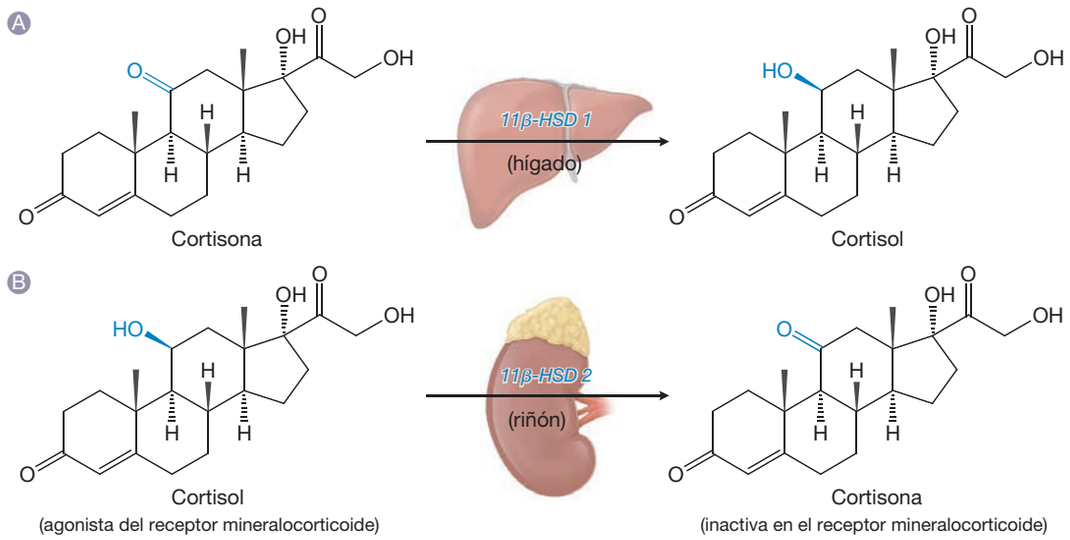


FIGURA 28-3. 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) existe en dos isoformas, que catalizan reacciones opuestas. **A)** En el hígado, la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11β-HSD 1) convierte los 11-ceto-glucocorticoides como la cortisona en 11-hidroxi-glucocorticoides como el cortisol. **B)** *In vitro,* el cortisol es un potente agonista del receptor mineralocorticoide. Sin embargo, en el riñón, los receptores mineralocorticoides están «protegidos» del cortisol por la acción de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β-HSD 2) que convierte el cortisol en cortisona inactiva. Este mecanismo garantiza que, a concentraciones fisiológicas, el cortisol no ejerce efecto mineralocorticoide. Sin embargo, a altas concentraciones, el cortisol puede sobrepasar la capacidad de la 11β-HSD 2, produciendo la estimulación de los receptores mineralocorticoides renales.

células sanguíneas periféricas. El receptor de tipo II tiene una distribución tisular más amplia.

El receptor glucocorticoide de tipo I es sinónimo del receptor mineralocorticoide. Esta nomenclatura no es afortunada, y por lo tanto en este capítulo nos referiremos al receptor de tipo I como el «receptor mineralocorticoide».

Una vez el cortisol se ha unido al receptor citosólico y ha formado un complejo hormona-receptor, el complejo forma un dímero con otro complejo hormona-receptor y es transportado al núcleo. En el caso del cortisol, el dímero complejo hormona-receptor se une a elementos del gen promotor, conocidos como los **elementos de respuesta a glucocorticoides** (**GRE,** *glucocorticoid response elements*), que pueden aumentar o disminuir la expresión de genes específicos. El cortisol tiene profundos efectos sobre la expresión del ARNm; se estima que aproximadamente el 10 % de todos los genes humanos contienen GRE. Debido al elevado número de genes cuya expresión se ve afectada por la activación de los GRE, el cortisol tiene acciones fisiológicas en la mayoría de los tejidos. Por lo general, estas acciones pueden dividirse en efectos metabólicos y efectos antiinflamatorios.

Los efectos metabólicos del cortisol aumentan la disponibilidad de nutrientes al aumentar las concentraciones plasmáticas de glucosa, aminoácidos y triglicéridos. El cortisol aumenta la glucemia al antagonizar la acción de la insulina y favorecer la gluconeogénesis en ayunas. También aumenta el catabolismo de las proteínas musculares dando lugar a liberación de aminoácidos que pueden ser utilizados por el hígado como combustible para la gluconeogénesis. Al potenciar la acción de la hormona del crecimiento en los adipocitos, el cortisol aumenta la actividad de la lipasa sensible a la hormona y la liberación posterior de ácidos grasos libres (lipólisis). Éstos aumentan aún más la resistencia a la insulina. La cantidad de cortisol se eleva como componente de las respuestas al estrés inducidas por una amplia gama de acontecimientos, como el ejercicio enérgico, el estrés fisiológico, los traumatismos agudos, la cirugía, el miedo, las infecciones graves, la hipoglucemia y el dolor. Al elevar la glucemia, los efectos fisiológicos de los glucocorticoides mantienen la homeostasis de la energía durante la respuesta al estrés, garantizando de este modo que los órganos fundamentales como el cerebro continúan recibiendo nutrientes.

El cortisol tiene múltiples acciones antiinflamatorias. Regula de forma negativa la liberación de citocinas por las células del sistema inmunitario al inhibir el factor nuclear κB (NF-κB); esta acción puede ser un mecanismo importante para limitar la extensión de las respuestas inmunitarias y regular la respuesta inflamatoria. A su vez, determinadas citocinas, como las interleucinas (IL) 1, 2 y 6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) pueden estimular la liberación de CRH hipotalámica que estimula la liberación de ACTH y cortisol. Esta serie de efectos estimulantes e inhibidores crea un bucle de retroalimentación en el cual las citocinas inflamatorias y el cortisol se regulan de forma coordinada para controlar las respuestas inmunitarias e inflamatorias (fig. 28-4). La supresión de la respuesta inflamatoria mediada por los glucocorticoides tiene también importantes implicaciones farmacológicas en situaciones clínicas como el trasplante de órganos, la artritis reumatoide y el asma. De hecho, el caso introductorio muestra que los glucocorticoides son un tratamiento efectivo para el asma. Los mecanismos exactos por los que los glucocorticoides ejercen su acción para mejorar los síntomas del asma no son conocidos, pero se cree que están relacionados con su capacidad para reducir la inflamación en las vías respiratorias (v. a continuación y en el cap. 47).

Regulación

La unidad hipotálamo-hipófisis coordina la producción de cortisol (consulte el capítulo 26 para una visión general). En respuesta a los ritmos circadianos centrales y al estrés, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan y secretan **corticoliberina (CRH),** una hormona peptídica.

A continuación, la CRH viaja a través del sistema portal hipotálamo-hipofisario y se une a receptores acoplados a proteína G en la superficie de las células corticótrofas de la hipófisis anterior. La unión de la CRH estimula las células corticótrofas para sintetizar **proopiomelanocortina (POMC),** un polipéptido precursor

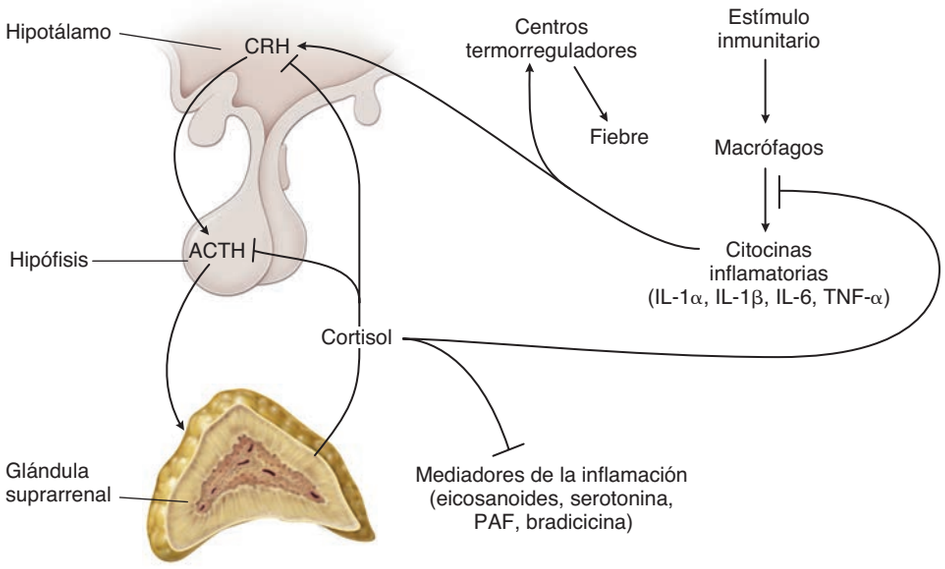


FIGURA 28-4. El eje inmunitario-suprarrenal. El cortisol tiene profundos efectos inmunodepresores. Inhibe la acción de varios mediadores inflamatorios (eicosanoides, serotonina, factor activador de las plaquetas [PAF], bradicinina). También inhibe la liberación de diversas citocinas de los macrófagos, tales como las interleucinas IL-1α, IL-1β, IL-6 y TNF-α. Como estas citocinas, a su vez, favorecen la liberación hipotalámica de corticoliberina (CRH) y por lo tanto aumentan la concentración sérica de cortisol, la hipótesis es que el aumento de cortisol inducido por el estrés limita la magnitud de la respuesta inflamatoria.

que es escindido en múltiples hormonas peptídicas, entre ellas la ACTH. Las neuronas del núcleo paraventricular que responden al estrés sintetizando y secretando CRH también pueden responder al estrés sintetizando y secretando vasopresina. Esta vasopresina se libera en el sistema portal hipotálamo-hipofisario junto a la CRH y actúa sinérgicamente con la CRH para aumentar la liberación de ACTH por la hipófisis anterior. Como dato interesante, podemos señalar que las neuronas parvocelulares de respuesta al estrés, que secretan CRH y vasopresina en el sistema portal hipotálamo-hipofisario, son diferentes de las neuronas magnocelulares de respuesta a la osmolaridad, que sintetizan vasopresina y transportan esta hormona a la hipófisis posterior (v. cap. 26), a pesar de que ambos tipos de neuronas están localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La posible comunicación entre los sistemas parvocelular y magnocelular del núcleo paraventricular es un área de investigación activa.

La escisión proteolítica de la POCM produce, además de la ACTH, γ-melanotropina (MSH), lipotropina y β-endorfina. La MSH se une a receptores de los melanocitos de la piel, aumentando la melanogénesis y, por tanto, la pigmentación de la piel. Debido a las similitudes entre la secuencia de péptidos de la ACTH y la MSH, en concentraciones elevadas, la ACTH puede unirse y activar los receptores de MSH. Esta acción se hace aparente en la insuficiencia suprarrenal primaria (v. a continuación) en la que los aumentos de la ACTH dan lugar a un incremento de la pigmentación de la piel. No se conoce la función de la lipotropina en fisiología humana, aunque se cree que participa en el control de la lipólisis. La β-endorfina es un opioide endógeno importante en la modulación del dolor y en la regulación de la fisiología de la reproducción.

Puesto que las hormonas esteroideas pueden difundir libremente a través de las membranas celulares y como la glándula suprarrenal almacena poco colesterol, la ACTH regula la producción de cortisol favoreciendo la síntesis de la hormona. La ACTH tiene también un efecto trófico sobre la zona fascicular y la zona reticular de la corteza suprarrenal, y en respuesta a la elevación crónica de los valores de ACTH se puede producir una hipertrofia de la corteza.

Al igual que en otros ejes endocrinos, la hormona (cortisol) producida por el órgano diana (corteza suprarrenal) ejerce una regulación por retroalimentación negativa tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis anterior. *Las concentraciones elevadas de cortisol disminuyen la síntesis y la liberación de CRH y de ACTH*. Como la ACTH tiene importantes efectos tróficos sobre la corteza suprarrenal, la ausencia de ACTH conduce a la atrofia de la zona fascicular productora de cortisol y la zona reticular productora de andrógenos. Sin embargo, las células de la zona glomerular, productora de aldosterona, continúan funcionando en ausencia de ACTH puesto que la angiotensina II y el potasio sérico continúan estimulando la producción de aldosterona.

Fisiopatología

Las enfermedades que afectan a la fisiología de los glucocorticoides pueden dividirse en trastornos por deficiencia de hormonas y trastornos por exceso de hormonas. La enfermedad de Addison es el ejemplo clásico de insuficiencia de la corteza suprarrenal, mientras que el síndrome de Cushing es un ejemplo de exceso de cortisol.

Insuficiencia corticosuprarrenal

La **enfermedad de Addison** es un ejemplo de *insuficiencia suprarrenal primaria* en la que existe una destrucción selectiva de la corteza suprarrenal debida con mayor frecuencia a una reacción autoinmunitaria mediada por células T, pero que también puede ser debida a infección, infiltración, cáncer o hemorragias. La destrucción de la corteza causa una disminución de la síntesis de todas las clases de hormonas de la corteza suprarrenal. En cambio, la *insuficiencia suprarrenal secundaria* está producida por trastornos hipotalámicos o hipofisarios o por la administración prolongada de glucocorticoides exógenos. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la disminución de la secreción de ACTH produce una disminución en la síntesis de hormonas sexuales y de cortisol, pero no altera la síntesis de aldosterona (v. anteriormente).

Independientemente de la causa subyacente, la insuficiencia suprarrenal tiene graves consecuencias y puede ser potencial-

mente mortal si no se trata durante los episodios de estrés. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal presentan con frecuencia fatiga, disminución del apetito, pérdida de peso, sensación de mareo en bipedestación y náuseas. En la insuficiencia suprarrenal primaria es frecuente la hipopotasemia debido a la falta de aldosterona. Cuando la insuficiencia suprarrenal es debida a tratamientos prolongados con altas dosis de glucocorticoides exógenos, se debe ir disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides para permitir que el **eje hipotálamo-hipofisario** recupere de nuevo su actividad completa. Es importante tener en cuenta que la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipofisario tras la suspensión del tratamiento exógeno con glucocorticoides puede tardar hasta 1 año.

En el caso introductorio, a Johnny se le cambió de un glucocorticoide oral a un glucocorticoide inhalado que proporciona una concentración sistémica de glucocorticoides muy inferior. 2 Su corteza suprarrenal estaba atrofiada debido a que había tomado durante 2 años de forma crónica dosis altas de prednisona; por lo tanto, no pudo producir una cantidad suficiente de cortisol en respuesta al estrés producido por una infección respiratoria. Como resultado de ello, llegó a urgencias con una insuficiencia suprarrenal aguda y precisó tratamiento intravenoso con suero fisiológico e hidrocortisona.

Exceso de glucocorticoides

El **síndrome de Cushing** hace referencia a diversas fisiopatologías subyacentes que conducen a un aumento de la producción de cortisol. El término «enfermedad de Cushing» se reserva para los adenomas hipofisarios secretores de ACTH que dan lugar a un aumento de la producción de cortisol (v. fig. 26-5 C). Otras causas de síndrome de Cushing incluyen la secreción ectópica de ACTH, con más frecuencia por carcinomas pulmonares de células pequeñas (v. fig. 26-5 D) y (más raro) la producción ectópica de CRH. El síndrome de Cushing también puede estar producido por tumores de la corteza suprarrenal que secretan cortisol (adenoma o carcinoma) (v. fig. 26-5 B). Sin embargo, el síndrome de Cushing yatrógeno, secundario a un tratamiento farmacológico con glucocorticoides exógenos, es, con mucho, la causa más frecuente de síndrome de Cushing.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing se producen por la sobreestimulación crónica de los órganos diana por los glucocorticoides endógenos o exógenos. Estas características, que pueden incluir redistribución centrípeta de la grasa, hipertensión, miopatía proximal de la extremidades, osteoporosis, inmunodepresión y diabetes mellitus, reflejan la amplificación de las acciones fisiológicas normales de los glucocorticoides en los diversos tejidos diana. En los casos de síndrome de Cushing endógeno, la activación de los receptores mineralocorticoides por el cortisol da lugar a hipervolemia, hipertensión e hipopotasemia.

Clases farmacológicas y fármacos

Cortisol y análogos de los glucocorticoides

El tratamiento farmacológico con glucocorticoides está indicado con dos objetivos principales. En primer lugar, pueden utilizarse glucocorticoides exógenos como tratamiento de *restitución* en los casos de insuficiencia suprarrenal. El objetivo de este tratamiento es administrar dosis fisiológicas de glucocorticoides para mejorar los efectos de la insuficiencia suprarrenal. En segundo lugar, y más frecuentemente, se administran los glucocorticoides a dosis *farmacológicas* para suprimir las respuestas inflamatoria e inmunitaria asociadas a trastornos como el asma, la artritis reumatoide y el rechazo de órganos después de trasplantes.

Como, de forma invariable, las concentraciones farmacológicas de glucocorticoides sistémicos dan lugar a efectos adversos graves, las estrategias dirigidas a minimizar estas respuestas no deseadas se han centrado en la administración local de glucocorticoides en los lugares que precisan tratamiento. Al limitar la exposición sistémica al fármaco, puede minimizarse o evitar la supresión del eje hipotálamo-hipofisario y otras manifestaciones del 3 síndrome de Cushing yatrógeno. Ejemplos de la administración local de glucocorticoides son los glucocorticoides inhalados para el asma, los tópicos, para las patologías inflamatorias de la piel, y los intraarticulares, para la artritis.

Se han sintetizado muchos análogos de los glucocorticoides. Los comentarios siguientes destacan las diferencias entre algunos de los análogos del cortisol utilizados con frecuencia, tales como **prednisona, prednisolona, fludrocortisona y dexametasona,** comparando la estructura, potencia y duración de acción de estos compuestos con las del cortisol.

Estructura y potencia

Los glucocorticoides pueden dividirse en dos clases, según sea la fracción estructural presente en el carbono de la posición 11. Los compuestos con un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 11, como el cortisol, tienen una actividad glucocorticoide intrínseca. Por el contrario, los compuestos con un grupo carbonilo (=O) en el carbono 11, como la cortisona, son inactivos. La enzima hepática 11β-HSD 1 debe reducir el compuesto 11-carbonilo a su congénere 11-hidroxilo para que el compuesto sea activo (v. fig. 28-3). *Dicho de otro modo, la cortisona es un profármaco activo hasta que es convertido por el hígado en el fármaco activo cortisol.* La actividad nativa de un glucocorticoide es especialmente importante en los fármacos administrados por vía tópica debido a que la piel no posee cantidades apreciables de 11β-HSD 1 (v. a continuación). Además, cuando sea posible, en los pacientes con insuficiencia hepática se preferirá la forma activa del fármaco al profármaco inactivo, ya que puede ser que estos pacientes no sean capaces de convertir el profármaco a su forma activa.

La «estructura central» básica del cortisol es esencial para la actividad glucocorticoide, y *todos los glucocorticoides sintéticos son análogos del glucocorticoide endógeno cortisol* (fig. 28-5).

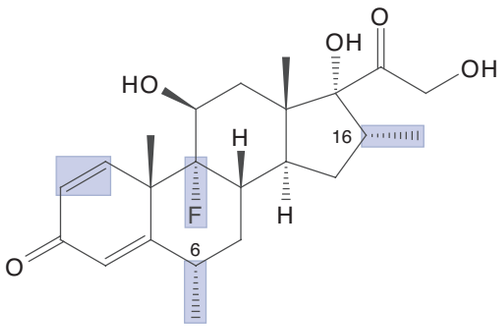


FIGURA 28-5. Modificaciones sintéticas de la estructura básica del cortisol. En los glucocorticoides sintéticos son frecuentes cuatro modificaciones de la estructura básica del cortisol. La adición de un doble enlace 1-2 *(parte izquierda de la imagen),* un grupo metilo en el carbono 6 o un grupo metilo en el carbono 16, aumenta la actividad glucocorticoide del compuesto en relación con el cortisol. La adición de un flúor al carbono 9 aumenta la actividad glucocorticoide e incrementa de forma notable la actividad mineralocorticoide; el efecto mineralocorticoide se amortigua cuando se combina la 9-fluoración con la 16-metilación. La adición simultánea del doble enlace 1-2, del metilo en el carbono 16 y del flúor en el carbono 9, produce la dexametasona, que tiene una actividad glucocorticoide muy potente pero esencialmente carece de actividad mineralocorticoide.

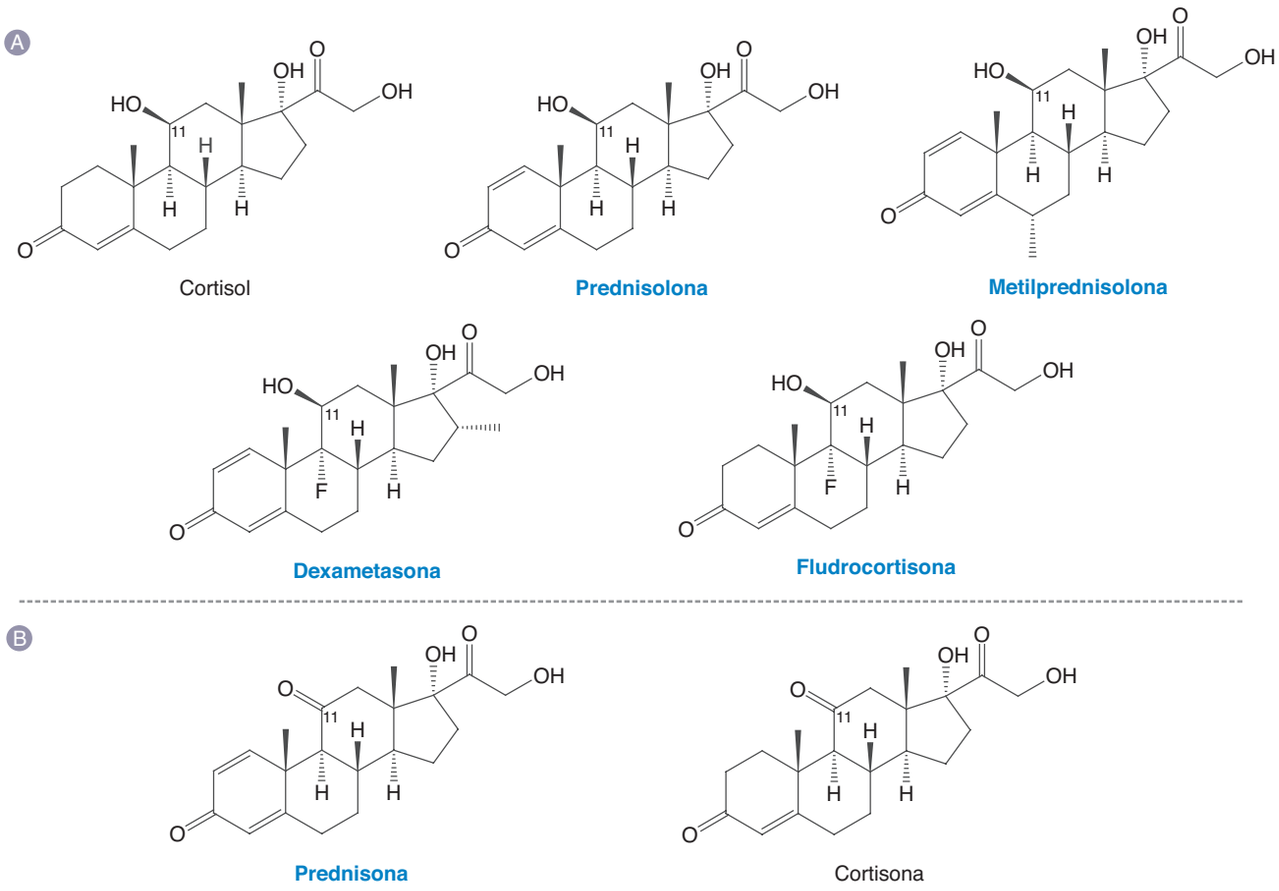


FIGURA 28-6. Análogos de los glucocorticoides. A muestra varios 11-hidroxi-glucocorticoides, y **B** dos congéneres 11-ceto. Obsérvese que los fármacos en A son fisiológicamente activos, mientras que en B son profármacos que deben ser activados por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11β-HSD 1) para convertirse en compuestos activos. La clase estructural a la que pertenece un análogo glucocorticoide es una consideración importante a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, como la piel carece de actividad 11β-HSD 1, en las cremas tópicas de glucocorticoides sólo pueden utilizarse 11-hidroxi-glucocortioides. HSD, hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Por ejemplo, la adición de un doble enlace entre los carbonos 1 y 2 del cortisol produce **prednisolona** (fig. 28-6), que tiene una potencia antiinflamatoria 4-5 veces superior a la del cortisol. Añadir adicionalmente un grupo α-metilo (donde α se define como la orientación axial del grupo lateral del compuesto, mientras que β es la orientación ecuatorial) al carbono 6 de la prednisolona produce **metilprednisolona,** que tiene una potencia antiinflamatoria 5-6 veces superior a la del cortisol.

Aunque la prednisolona y la metilprednisolona tienen una potencia glucocorticoide significativamente mayor que el cortisol, su potencia en el receptor mineralocorticoide es inferior a la del cortisol. Por el contrario, la adición de un α-flúor (F) al carbono 9 del cortisol aumenta las potencias glucocorticoide y mineralocorticoide del compuesto resultante, conocido como **fludrocortisona** (fig. 28-6). Debido al importante aumento de actividad mineralocorticoide, la fludrocortisona es útil en el tratamiento de los estados de deficiencia mineralocorticoide (v. a continuación).

La **dexametasona** incorpora a la raíz estructural del cortisol dos de los cambios mencionados antes (doble enlace 1,2; α-flúor 9), así como la adición de un grupo α-metilo en el carbono en posición 16 (fig. 28-6). Este compuesto tiene más de 18 veces la potencia glucocorticoide del cortisol, pero virtualmente nada de actividad mineralocorticoide.

Se han realizado otros numerosos cambios en la estructura básica del cortisol en otros glucocorticoides sintéticos, pero en los comentarios anteriores ya se han destacado las diferencias estructurales pertinentes entre los glucocorticoides sintéticos más habituales. *Clínicamente, lo más importante es conocer la potencia de cada fármaco en relación con el cortisol, especialmente cuando se considera un cambio de un análogo a otro que tiene actividad glucocorticoide y mineralocorticoide diferente.* En general, los glucocorticoides utilizados a dosis farmacológicas deberían tener una actividad mineralocorticoide mínima para evitar las consecuencias del exceso de mineralocorticoides (p. ej., hipopotasemia, hipervolemia e hipertensión). En la tabla 28-1 se resumen las potencias glucocorticoides relativas y la actividad mineralocorticoide de diversos análogos de los glucocorticoides de uso habitual.

Duración de la acción

La duración de la acción de los glucocorticoides es una variable farmacocinética compleja que depende de lo siguiente:

1. La fracción del fármaco que se une a las proteínas plasmáticas. Más del 90 % del cortisol circulante está unido a proteínas, principalmente a la CBG y a la albúmina. Por el contrario, los análogos de los glucocorticoides se unen por lo general con baja afinidad a la CBG. Como resultado, aproximadamente dos terceras partes de un análogo típico de los glucocorticoides circula en plasma unido a la albúmina, mientras que el resto está presente en forma libre. Puesto que sólo se

metaboliza la forma libre, la magnitud de la unión a las proteínas plasmáticas es un factor determinante de la duración de acción del fármaco.

2. La afinidad del fármaco por la 11β-HSD 2. Los glucocorticoides que tienen una menor afinidad por la 11β-HSD 2 tienen una semivida plasmática más prolongada, ya que estos fármacos no se transforman tan rápidamente en metabolitos inactivos.
3. La lipofilia del fármaco. Una mayor lipofilia favorece la compartimentación del fármaco en los depósitos adiposos; la disminución consecuente del metabolismo y excreción del fármaco prolonga su semivida plasmática.
4. La afinidad del fármaco por el receptor glucocorticoide. El aumento de la afinidad de un análogo glucocorticoide por el receptor glucocorticoide aumenta la duración de acción del fármaco, debido a que el fármaco unido al receptor continúa ejerciendo su efecto hasta que el complejo fármaco-receptor se disocia.

En conjunto, estas cuatro variables dan lugar al perfil de duración de acción característico de cada análogo de los glucocorticoides. En la tabla 28-1 se resume la duración de acción de los representantes análogos de los glucocorticoides como «corta» o «larga». *En general, los fármacos glucocorticoides con mayor potencia antiinflamatoria (glucocorticoide) tienen una duración de acción más prolongada.*

Tratamiento de restitución

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria se dirige a la restitución fisiológica de los glucocorticoides y los mineralocorticoides. La **hidrocortisona oral** es el glucocorticoide de elección. Como la terapia de restitución con glucocorticoides debe continuar indefinidamente, el objetivo terapéutico es administrar la mínima dosis efectiva posible de cortisol para minimizar los efectos adversos del exceso crónico de glucocorticoides. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria también precisan restitución de mineralocorticoides, como se describe a continuación. Los que tienen insuficiencia suprarrenal secundaria sólo precisan restitución de glucocorticoides porque la producción de mineralocorticoides está conservada por el sistema renina-angiotensina (v. cap. 20).

Administración a dosis farmacológicas

Efectos a dosis farmacológicas. Los glucocorticoides son mediadores importantes de la respuesta al estrés y regulan la homeostasis de la glucosa y el sistema inmunitario. Los glucocorticoides han encontrado usos amplios como fármacos antiinflamatorios debido a sus profundos efectos sobre los procesos inmunitarios e inflamatorios. A concentraciones farmacológicas, los glucocorticoides inhiben la **liberación de citocinas** y, por tanto, disminuyen la acción de las IL-1, IL-2, IL-6 y del TNF-α (v. fig. 28-4). La regulación local de la liberación de citocinas es fundamental para el reclutamiento y la activación leucocitaria, y la alteración de este proceso de señalización inhibe de forma significativa la acción inmunitaria. Los glucocorticoides también inhiben la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico al inhibir la acción de la fosfolipasa A_2. Como se comenta en el capítulo 42, los metabolitos del ácido araquidónico, como los tromboxanos, las prostaglandinas y los leucotrienos median muchas de las etapas iniciales de la inflamación, como la permeabilidad vascular, la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Al inhibir la producción de estos metabolitos, los glucocorticoides regulan a la baja la respuesta inflamatoria de forma significativa.

Los múltiples efectos que hemos comentado antes hacen de los glucocorticoides fármacos útiles en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias como el asma, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la poliarteritis nudosa, la arteritis de la temporal y el rechazo inmunitario tras trasplantes de órganos. No obstante, es importante tener en cuenta que *el tratamiento farmacológico con glucocorticoides no corrige la etiología subyacente de la enfermedad, sólo limita los efectos de la inflamación*. Así, la suspensión del tratamiento crónico con glucocorticoides produce con frecuencia la reaparición de los síntomas inflamatorios, salvo que la patología sufra una remisión espontánea o se trate por otros medios.

Los glucocorticoides endógenos tienen influencias en muchos procesos metabólicos, y la administración farmacológica de glucocorticoides exógenos amplifica estas acciones. Debido a ello, la administración farmacológica prolongada de glucocorticoides se acompaña habitualmente de efectos adversos. El aumento de la *predisposición a infecciones* es un efecto adverso posible de la inmunodepresión a largo plazo por los glucocorticoides exógenos. Los glucocorticoides aumentan la *concentración plasmática de glucosa,* como hemos comentado antes, y la administración farmacológica de glucocorticoides amplifica estos efectos. La resistencia a la insulina y la hiperglucemia hacen necesario un aumento de producción de insulina por las células β-pancreáticas para normalizar la glucemia. Como resultado, la *diabetes mellitus* es una complicación frecuente de la administración a largo plazo de glucocorticoides, especialmente en los pacientes con disminución de la reserva de células β del páncreas.

La administración de glucocorticoides a dosis farmacológicas inhibe la absorción de calcio mediada por la vitamina D. Esto da lugar a un *hiperparatiroidismo secundario* y, por lo tanto, aumenta la resorción ósea. Los glucocorticoides también suprimen la función de los osteoblastos.

TABLA 28-1. Potencias relativas y duración de acción de representantes de análogos de los glucocorticoides

FÁRMACO	POTENCIA GLUCOCORTICOIDE RELATIVA	ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE RELATIVA	DURACIÓN DE ACCIÓN
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	Corta
Prednisolona	4-5	0,25	Corta
Metilprednisolona	5-6	0,25	Corta
Dexametasona	18	< 0,01	Larga

Los fármacos de acción corta tienen una semivida tisular inferior a las 12 h, y los fármacos de acción prolongada tienen una semivida media superior a las 48 h.

Estos dos mecanismos contribuyen a la pérdida de masa ósea, y el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides suele dar lugar a *osteoporosis.* La resorción ósea inducida por los esteroides puede prevenirse con los bisfosfonatos, que inhiben la función de los osteoclastos y de este modo enlentecen la progresión de la pérdida de hueso (v. cap. 31). La administración crónica de glucocorticoides también lentifica el *crecimiento óseo lineal* en los niños, y la administración de glucocorticoides puede producir retraso del crecimiento. En los niños que toman glucocorticoides durante la adolescencia puede producirse como resultado una baja estatura. Por este motivo, la médica de Johnny vigilaba estrechamente su crecimiento mientras estaba en tratamiento con prednisona oral.

Las dosis farmacológicas de glucocorticoides pueden producir una atrofia selectiva de las fibras de contracción rápida, dando lugar al catabolismo y debilidad de (principalmente) los músculos proximales. Los glucocorticoides también producen una redistribución característica del tejido adiposo, con desgaste de los depósitos periféricos de tejido adiposo y obesidad central. Se producen depósitos excesivos de tejido adiposo en la parte posterior del cuello (joroba de búfalo) y en la cara (cara de luna llena).

Al considerar la posibilidad de efectos adversos de los glucocorticoides, es importante comprender el concepto de población en riesgo. No todos los individuos tratados con glucocorticoides presentan los mismos efectos adversos, ya que la variabilidad genética y ambiental establece diferencias interindividuales para el riesgo de sufrir diferentes secuelas del tratamiento. Por ejemplo, un paciente con tolerancia anormal a la glucosa que es tratado con glucocorticoides es probable que desarrolle una diabetes franca, mientras que es posible que un paciente con una reserva suficiente de células β del páncreas no experimente este efecto adverso. *Al definir de forma cuidadosa los factores de riesgo de un paciente, a menudo es posible predecir la predisposición del paciente a presentar efectos adversos de los glucocorticoides.*

Retirada del tratamiento con glucocorticoides. La suspensión del tratamiento crónico con glucocorticoides puede ir asociada a problemas. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis farmacológicas de glucocorticoides, las concentraciones plasmáticas elevadas de glucocorticoides suprimen la liberación de CRH y ACTH, lo que da lugar a atrofia de la corteza suprarrenal. La supresión brusca del tratamiento con glucocorticoides puede desencadenar una **insuficiencia suprarrenal aguda,** ya que se precisan varios meses para reactivar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Incluso después que se recupere la secreción de ACTH, pueden ser precisos varios meses adicionales hasta que la corteza suprarrenal secrete cantidades fisiológicas de cortisol. Además, la enfermedad inflamatoria subyacente para la cual se inició el tratamiento puede empeorar durante este período debido a la desinhibición del sistema inmunitario. Por lo tanto, es axiomático que *el tratamiento crónico con glucocorticoides debería, siempre que sea posible, reducirse de manera paulatina con dosis progresivamente menores.* Esta reducción progresiva permite al hipotálamo, la hipófisis anterior y la corteza suprarrenal recuperar su función normal de forma gradual, evitando de este modo la insuficiencia suprarrenal y con la esperanza de evitar también la exacerbación de la patología inflamatoria subyacente.

Vías de administración

Existen diferentes métodos de administración que permiten la llegada selectiva de los glucocorticoides a un tejido en particular. El concepto relevante es que *los glucocorticoides pueden administrarse localmente a concentraciones muy superiores a sus equivalentes plasmáticas normales, minimizando a la vez los efectos adversos sistémicos.* Ejemplos de estos métodos serían las preparaciones de glucocorticoides inhalatorias, cutáneas y de depósito. La administración de glucocorticoides durante el embarazo es también un ejemplo de la administración dirigida, ya que la placenta puede repartir metabólicamente los glucocorticoides entre la madre y el feto.

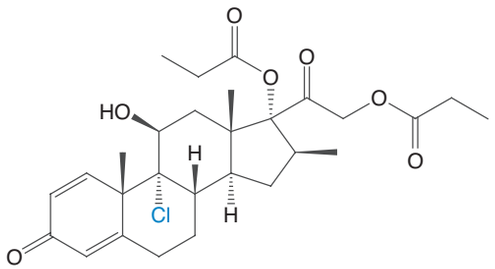
Glucocorticoides inhalados. Los glucocorticoides inhalados son la formulación de elección para el tratamiento crónico del asma. Reducen los síntomas del asma al inhibir las respuestas inflamatorias de las vías respiratorias, especialmente la inflamación mediada por eosinófilos. Los mecanismos exactos son desconocidos, aunque se cree que implican la liberación de citocinas y la inhibición posterior de la cascada inflamatoria (v. cap. 47). Puesto que el tratamiento sistémico con glucocorticoides puede conducir a efectos adversos graves, se han realizado esfuerzos para desarrollar glucocorticoides inhalados con una baja biodisponibilidad oral que permite una administración directa de dosis altas en la mucosa de la vía respiratoria a la vez que minimiza la absorción sistémica. El objetivo del tratamiento inhalatorio con glucocorticoides es maximizar la proporción de las concentraciones tópicas/sistémicas de glucocorticoides. Puesto que los glucocorticoides inhalados se administran directamente al órgano inflamado en vez de a la circulación sistémica, se precisa una menor cantidad de glucocorticoides inhalados que de glucocorticoides orales para controlar la inflamación de la vía respiratoria. La vía inhalatoria de administración hace a los glucocorticoides más seguros para la administración a largo plazo, especialmente en los niños. En la actualidad se dispone de polvos microcristalinos e inhaladores dispensadores de dosis fijas de glucocorticoides potentes como **fluticasona, beclometasona, flunisolida** y **triamcinolona** (fig. 28-7).

Cuando a un paciente en tratamiento crónico con glucocorticoides sistémicos se le cambia a glucocorticoides inhalados, debe tenerse la precaución de no suspender de forma brusca la dosis sistémica. En el caso introductorio se produjo una insuficiencia suprarrenal aguda debido a que a Johnny se le cambió de forma brusca la prednisona oral por un glucocorticoide inhalado. En promedio, las preparaciones inhalatorias administran aproximadamente el 20 % de la dosis al pulmón, mientras que el 80 % restante es deglutido. Sin embargo, los glucocorticoides disponibles en formulaciones inhalatorias (v. anteriormente) tienen un metabolismo hepático de primer paso muy importante, por lo que la parte deglutida es convertida por el hígado en metabolitos inactivos. Por ejemplo, menos del 1 % de la fluticasona deglutida está disponible sistémicamente. Por lo tanto, el cambio que se le realizó a Johnny, al suprimirle de forma brusca un glucocorticoide con biodisponibilidad oral para darle una formulación inhalatoria, desencadenó una insuficiencia suprarrenal aguda. Esta afección puede constituir una amenaza vital y debería tratarse de inmediato con una dosis elevada de glucocorticoides por vía intravenosa; por este motivo, se administró al niño una infusión intravenosa de hidrocortisona. Al final, a Johnny se le reinició el tratamiento con prednisona oral, pudo ir disminuyendo la dosis lentamente, y una vez que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se hubo reactivado, prosiguió sólo con el uso del glucocorticoide inhalado.

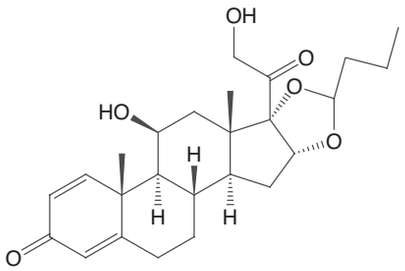
La **candidosis orofaríngea** es una posible complicación local del tratamiento con glucocorticoides inhalados, ya que una parte del glucocorticoide pasa directamente a la mucosa oral y faríngea. Esto provoca una inmunodepresión local y permite la infección por microorganismos oportunistas. La candidosis orofaríngea puede evitarse enjuagando la boca con agua después de

cada administración de glucocorticoides inhalados o con el uso de enjuagues orales antimicóticos.

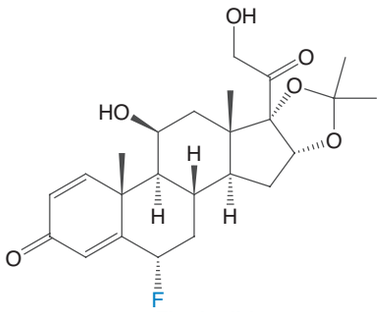
La administración intranasal de un análogo glucocorticoide constituye un tratamiento eficaz para la rinitis alérgica. Los glucocorticoides suprimen en alto grado la respuesta eosinófila y suelen ser superiores a los antihistamínicos en el tratamiento de este proceso.



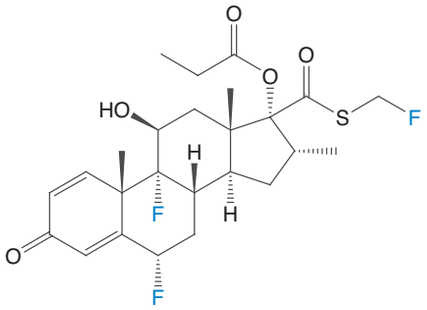
Dipropionato de beclometasona



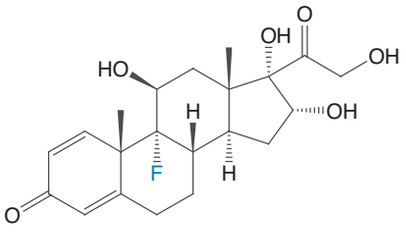
Budesónida



Flunisolida



Propionato de fluticasona



Triamcinolona

Glucocorticoides cutáneos. Existen preparaciones tópicas de glucocorticoides disponibles para diversos trastornos dermatológicos, tales como la psoriasis, el liquen plano y la dermatitis atópica. La administración cutánea libera a la circulación sistémica un porcentaje del glucocorticoide extremadamente bajo, lo que permite unas concentraciones locales muy superiores a las que podrían conseguirse, con la debida seguridad, tras la administración sistémica. El glucocorticoide que se administre debe ser biológicamente activo, ya que la piel tiene escasa o nula cantidad de la enzima 11β-HSD 1, necesaria para convertir los profármacos glucocorticoides en compuestos activos. La hidrocortisona, la metilprednisolona y la dexametasona son esteroides efectivos para uso cutáneo.

Glucocorticoides de depósito. Las preparaciones intramusculares de depósito de análogos de glucocorticoides tienen una duración de efectos de varios días a semanas, y pueden ser una alternativa a los glucocorticoides orales diarios o a días alternos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Aunque las formulaciones de depósito reducen la necesidad de administración oral diaria, estas preparaciones sólo se utilizan en raras ocasiones, ya que la dosis no puede ajustarse con la frecuencia necesaria. Sin embargo, las preparaciones de depósito de metilprednisolona en una suspensión de polietilenglicol se utilizan con frecuencia para la **administración intraarticular.** Esta técnica puede indicarse en los procesos inflamatorios limitados a las articulaciones, como la artritis reumatoide o la gota. La inyección intraarticular de glucocorticoides es útil en los ataques agudos de gota que no responden a la colchicina o a la indometacina. Las inyecciones intraarticulares y en las bolsas serosas incorporan glucocorticoides directamente activos, ya que el tejido articular carece de 11β-HSD 1.

Embarazo. La barrera maternoplacentaria ofrece otro ejemplo de objetivo electivo de los glucocorticoides. Durante el embarazo, la placenta separa metabólicamente el feto de la madre. Debido a esto, puede administrarse prednisona a la madre durante el embarazo sin efectos adversos fetales. El hígado materno activa la prednisona a prednisolona, pero la 11β-HSD 2 placentaria convierte de nuevo la prednisolona a prednisona inactiva. Puesto que el hígado no funciona durante la vida fetal, el feto, a su vez, no activa la prednisona. *Por lo tanto, el uso de prednisona en el embarazo no aporta ningún glucocorticoide activo al feto.*

Los glucocorticoides favorecen el desarrollo pulmonar del feto. Cuando se indica el tratamiento con glucocorticoides para favorecer la maduración pulmonar, suele administrarse dexametasona a la madre. La dexametasona es un mal sustrato para la 11β-HSD 2 y, por lo tanto, atraviesa la placenta en forma activa desde la circulación materna a la circulación fetal, donde estimula la maduración pulmonar. La dosis de dexametasona debe ajustarse cuidado-

FIGURA 28-7. Estructura de glucocorticoides inhalados habituales. La mayoría de los glucocorticoides inhalados son análogos halogenados del cortisol que son agonistas glucocorticoides potentes con poca actividad mineralocorticoide (los átomos halogenados se muestran en *azul*). Su elevada potencia permite que dosis bajas de glucocorticoides inhalados inhiban la respuesta inflamatoria local, que es un componente fundamental de la fisiopatología del asma. Además, debido a que varios de estos compuestos están sujetos a un metabolismo de primer paso hepático casi completo, la fracción de glucocorticoide inhalado que se deglute involuntariamente (80 % de la dosis inhalada) se inactiva, de forma que no está biodisponible sistémicamente. La fracción de glucocorticoide inhalado que se administra en el pulmón al final es absorbida hacia la circulación sistémica.

samente, ya que la exposición a dosis excesivas de glucocorticoides puede tener efectos perjudiciales sobre el desarrollo fetal.

Inhibidores de la síntesis de hormonas corticosuprarrenales

Se dispone de diversos compuestos que inhiben la síntesis de hormonas por la corteza suprarrenal. Aunque estos fármacos tienen cierta especificidad para enzimas suprarrenales individuales (tabla 28-2), en general no es posible alterar la producción de una única hormona suprarrenal independientemente de otras hormonas. Las enzimas necesarias para la síntesis de hormonas suprarrenales son enzimas del citocromo P450, y el uso de estos inhibidores se asocia también con posible toxicidad a las enzimas del citocromo P450 hepáticas. En general, estos agentes pueden dividirse en fármacos que afectan a etapas precoces frente a etapas avanzadas de la síntesis de hormonas suprarrenales. Los fármacos que inhiben las etapas iniciales tienen efectos más amplios, mientras que los que tienen efecto en los pasos más avanzados tienen acciones más selectivas.

El mitotano, la aminoglutetimida y el ketoconazol inhiben las etapas iniciales de la síntesis de hormonas suprarrenales. El **mitotano** es un análogo estructural del DDT (un potente insecticida) que es tóxico para las mitocondrias de la corteza suprarrenal. Aunque se utiliza con poca frecuencia, el mitotano puede estar indicado en la adrenalectomía médica en casos de enfermedad de Cushing grave o de carcinoma suprarrenal. Los pacientes en tratamiento con mitotano suelen desarrollar hipercolesterolemia, ya que el fármaco produce una inhibición concomitante de la oxidasa del colesterol.

La **aminoglutetimida** inhibe la enzima de escisión de la cadena lateral. También inhibe la aromatasa, que es importante para la conversión de andrógenos en estrógenos. Consecuentemente con su capacidad de inhibir la aromatasa, se ha observado que la aminoglutetimida es un tratamiento efectivo para el cáncer de mama. Sin embargo, no se utiliza con este propósito porque se dispone de fármacos inhibidores de la aromatasa más específicos (v. cap. 29).

TABLA 28-2. Lugares de acción y vías afectadas por los inhibidores de la síntesis de hormonas suprarrenales

INHIBIDOR	LUGAR DE ACCIÓN	VÍA DE LA ESTEROIDOGÉNESIS SUPRARRENAL AFECTADA
Mitotano	Mitocondria	Todas
Aminoglutetimida	Enzima de escisión de la cadena lateral	Todas (la aromatasa ovárica también se inhibe)
Ketoconazol	Principalmente 17, 20-liasa	Bajas concentraciones: ↓ Síntesis de andrógenos Altas concentraciones: ↓ Síntesis de todas las hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales
Metirapona	11β-hidroxilasa	Síntesis de cortisol y de aldosterona
Trilostano	3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Todas (principalmente la síntesis de cortisol y aldosterona)

El **ketoconazol** es un fármaco antimicótico que ejerce su acción mediante la inhibición de las enzimas P450 micóticas (v. cap. 35). Las enzimas que median la síntesis de hormonas suprarrenales y gonadales también son miembros de la familia de enzimas P450, y las dosis altas de ketoconazol también suprimen la síntesis de esteroides en estos órganos. Este fármaco inhibe principalmente la 17,20-liasa (importante para la síntesis de andrógenos suprarrenales). Las dosis elevadas de ketoconazol también inhiben la enzima de escisión de cadena lateral, la enzima que convierte el colesterol en pregnenolona. Puesto que para la síntesis de todas las hormonas suprarrenales se precisa la generación de pregnenolona, las dosis elevadas de ketoconazol tienen amplios efectos inhibidores sobre la síntesis de hormonas corticosuprarrenales.

La metirapona y el trilostano tienen efectos más selectivos sobre la síntesis de hormonas suprarrenales. La **metirapona** inhibe la 11β-hidroxilación, produciendo una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona (v. fig. 28-2). La metirapona está aprobada como fármaco diagnóstico para estudiar la respuesta hipotalámica e hipofisaria a la disminución del cortisol circulante. El **trilostano** es un inhibidor reversible de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Este fármaco reduce la producción de cortisol en la corteza suprarrenal y se utiliza para tratar la enfermedad de Cushing en perros. El trilostano no está aprobado para su uso en humanos.

Antagonistas de los receptores de glucocorticoides

La **mifepristona (RU-486)** es un antagonista del receptor de progesterona que se utiliza para inducir el aborto en la fase inicial del embarazo (v. cap. 29). A altas concentraciones, la mifepristona también bloquea el receptor de glucocorticoides. Esta acción hace que sea potencialmente útil para el tratamiento de una hiperproducción potencialmente mortal de glucocorticoides, como en el síndrome de ACTH ectópico, aunque no se ha evaluado por completo la utilidad clínica en este objetivo.

MINERALOCORTICOIDES

Fisiología

Síntesis

Al igual que el cortisol, la **aldosterona** es una hormona esteroide de 21 carbonos derivada del colesterol. Las enzimas específicas para la síntesis de aldosterona se expresan sólo en la zona glomerular. La secreción de aldosterona está estimulada por la angiotensina II, la concentración sérica de potasio y la ACTH (v. fig. 28-1).

Metabolismo

La aldosterona circulante se une con baja afinidad a la transcortina, a la albúmina y a una proteína de unión específica para los mineralocorticoides. Sólo del 50 % al 60 % de la aldosterona circulante está unida a proteínas de transporte, y tiene una semivida de eliminación corta (20 min). Administrada por vía oral, la aldosterona sufre un elevado metabolismo hepático de primer paso; aproximadamente el 75 % de la hormona se metaboliza a una forma inactiva durante cada paso a través del hígado. Como consecuencia, la aldosterona administrada por vía oral no es un tratamiento de restitución efectivo para los casos de insuficiencia suprarrenal.

Acciones fisiológicas

Los mineralocorticoides tienen funciones importantes en la regulación de la reabsorción de sodio en el riñón, el colon y las glándulas sudoríparas y salivales. La aldosterona circulante difunde a través de la membrana plasmática y se une al **receptor**

mineralocorticoide (sinónimo con el receptor glucocorticoide de tipo I). A continuación, el complejo aldosterona-receptor mineralocorticoide es transportado hacia el interior del núcleo, donde aumenta o disminuye la transcripción de genes específicos mediante interacciones con complejos de transcripción y la unión al dominio específico del ADN de genes promotores específicos denominado «elemento de respuesta-hormonal». Además de esos efectos de transcripción, la aldosterona tiene efectos rápidos sobre las vías de señalización intracelular. Estas acciones no genómicas parecen estar mediadas por receptores mineralocorticoides localizados en la superficie celular. Las funciones fisiológicas y fisiopatológicas de este segundo mecanismo de señalización constituyen un campo de investigación activa.

En el riñón, la aldosterona aumenta la expresión de la **Na^+/K^+-ATPasa** en la membrana basolateral de las células de la nefrona distal. El aumento de la actividad de la Na^+/K^+-ATPasa aumenta de forma secundaria la reabsorción de sodio y la secreción de potasio a través del epitelio luminal de la nefrona (v. cap. 20). Como resultado, la aldosterona aumenta la retención de sodio, la excreción de potasio y la excreción de hidrógeno. El aumento de la retención de sodio se acompaña de un aumento de la retención de agua y, por tanto, de la expansión del volumen extracelular. El exceso de aldosterona puede producir alcalosis hipopotasémica e hipertensión, mientras que el hipoaldosteronismo puede producir acidosis hiperpotasémica e hipotensión.

El receptor mineralocorticoide también se expresa en células que no participan en la reabsorción de sodio, como las células endoteliales, las células del músculo liso vascular, los cardiomiocitos, los adipocitos, las neuronas y las células inflamatorias. En estudios preclínicos se ha observado que el receptor mineralocorticoide tiene una función en la fisiopatología de la lesión vascular, ateroesclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad renal e ictus. La activación del receptor mineralocorticoide aumenta el estrés oxidativo, favorece la inflamación, regula la diferenciación de los adipocitos y reduce la sensibilidad a la insulina. En humanos, los antagonistas de la aldosterona que ejercen su acción en el receptor mineralocorticoide, como la espironolactona y la eplerenona, reducen la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardíaca, mejoran la función vascular, y reducen la hipertrofia cardíaca y la albuminuria. Estos efectos beneficiosos del bloqueo mineralocorticoide parecen ser independientes de los cambios en la presión arterial.

Regulación

La síntesis de aldosterona está regulada por tres sistemas: el sistema renina-angiotensina, la concentración plasmática de potasio y la ACTH.

El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** es un regulador central del volumen del líquido extracelular. Las disminuciones del volumen del líquido extracelular disminuyen la presión de perfusión en la arteriola aferente del glomérulo renal que actúa como barorreceptor. Esto estimula a las células yuxtaglomerulares para que secreten renina, una proteasa que escinde la prohormona angiotensinógeno a angiotensina I. A continuación la angiotensina I es convertida en angiotensina II por la enzima de conversión de la angiotensina, que se expresa en altas concentraciones en el endotelio de los capilares pulmonares. La angiotensina II tiene efectos vasopresores arteriolares directos y estimula la síntesis de aldosterona mediante la unión a y la activación de un receptor acoplado a proteína G de las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal.

La **sobrecarga de potasio** aumenta la síntesis de aldosterona independientemente de la actividad de la renina. Como la actividad de la aldosterona en la nefrona distal favorece la excreción de potasio, este mecanismo de control tiene una función sobre la homeostasis en la regulación del balance del potasio.

Por último, la **ACTH** estimula de forma aguda la síntesis de aldosterona en la zona glomerular. Los cambios en las concentraciones de ACTH contribuyen a la regulación circadiana de la aldosterona y al aumento de aldosterona asociado al estrés agudo, como en la hipoglucemia. A diferencia del cortisol, la aldosterona no regula de forma negativa la secreción de ACTH.

Fisiopatología

Hipoaldosteronismo

La hipofunción aldosterónica (hipoaldosteronismo) puede producirse por una disminución primaria de la síntesis o la acción de la aldosterona, o por una disminución secundaria en los reguladores de la aldosterona como la angiotensina II. La mayoría de los casos de hipoaldosteronismo se producen por una disminución de la síntesis de aldosterona. Los defectos del gen que codifica la 21-hidroxilasa esteroidea, una enzima necesaria para la síntesis de aldosterona y de glucocorticoides, dan lugar a la hiperplasia suprarrenal congénita (que se comentará en la fisiopatología de los andrógenos suprarrenales) que produce pérdida de sal como resultado de la deficiencia de aldosterona. La **enfermedad de Addison** o insuficiencia suprarrenal primaria, causa un hipoaldosteronismo secundario debido a la destrucción de la zona glomerular. La mayoría de los casos de enfermedad de Addison están producidos por adrenalitis autoinmunitaria; otras causas de destrucción de la corteza suprarrenal son la tuberculosis, el cáncer metastásico y la hemorragia. En todos los casos, la hipofunción de la aldosterona puede traducirse en pérdida de sal, hipovolemia, hiperpotasemia y acidosis. El hipoaldosteronismo también puede producirse por los estados de disminución de renina (el denominado *hipoaldosteronismo hiporreninémico,* que es frecuente en la insuficiencia renal diabética). Tanto la resistencia a la acción de la aldosterona en el receptor mineralocorticoide, como las mutaciones inactivantes del canal epitelial de sodio regulado por la aldosterona (ENaC) del conducto colector cortical de la nefrona, dan lugar al hipoaldosteronismo clínico, a pesar de las concentraciones elevadas de aldosterona en sangre.

Hiperaldosteronismo

El **hiperaldosteronismo primario** se da por un exceso de producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Las dos causas más frecuentes son la hiperplasia bilateral de la zona glomerular suprarrenal y los adenomas productores de aldosterona. El aumento de la síntesis de aldosterona da lugar a un balance positivo de sodio, con la consecuente expansión del volumen extracelular, supresión de la actividad de la renina plasmática, pérdida de potasio e hipopotasemia, e hipertensión. Independientemente de sus efectos sobre la presión arterial, el hiperaldosteronismo primario también tiene efectos cardiovasculares adversos, tales como disfunción endotelial, aumento del grosor de la íntima y la media, rigidez vascular y aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo. El hiperaldosteronismo primario es también una causa de resistencia a la insulina.

Clases farmacológicas y fármacos

Agonistas del receptor mineralocorticoide

Las situaciones fisiopatológicas que dan lugar a hipoaldosteronismo precisan la restitución con dosis fisiológicas de un mineralocorticoide. No es posible administrar la propia aldosterona como agente terapéutico, ya que el hígado convierte más del 75 % de

la aldosterona oral a un metabolito inactivo durante el metabolismo de primer paso. En vez de ello, se utiliza un análogo del cortisol, la **fludrocortisona** que sufre un mínimo metabolismo hepático de primer paso y tiene una elevada relación de potencia mineralocorticoide/glucocorticoide. Los efectos adversos del tratamiento con fludrocortisona están relacionados con la capacidad de este fármaco de simular un estado de exceso de mineralocorticoides, tales como hipertensión, hipopotasemia e incluso insuficiencia cardíaca. Para asegurar que se está administrando una dosis adecuada del fármaco, es importante controlar de forma estrecha los valores séricos de potasio y la presión arterial en todos los pacientes a los que se administra fludrocortisona.

Antagonistas del receptor mineralocorticoide

La **espironolactona** (que también se comenta en los caps. 20 y 29) es un antagonista competitivo del receptor mineralocorticoide, pero el fármaco se une también e inhibe los receptores de andrógenos y de progesterona. Estas últimas acciones, que dan lugar a efectos adversos como ginecomastia en hombres, limitan la utilidad de este fármaco en algunos subgrupos de pacientes. La **eplerenona** es un antagonista del receptor mineralocorticoide que se une selectivamente al receptor mineralocorticoide; esta selectividad puede hacer que la eplerenona esté libre de los efectos adversos indeseables de la espironolactona. Tanto la espironolactona como la eplerenona pueden utilizarse como fármacos antihipertensores, y ambos están autorizados para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El antagonismo del receptor mineralocorticoide puede conducir a una hiperpotasemia importante. Como a muchos pacientes con insuficiencia cardíaca se les prescribe espironolactona o eplerenona y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (que también aumenta el potasio plasmático), es importante controlar en ellos de forma estrecha la potasemia.

ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Fisiología

Los esteroides sexuales producidos por la corteza suprarrenal, principalmente la **deshidroepiandrosterona (DHEA),** tienen una función aún no bien conocida en la fisiología humana. Parece ser que la DHEA es una prohormona que se convierte en la periferia en andrógenos más potentes, fundamentalmente testosterona. Los andrógenos de la corteza suprarrenal son una fuente importante de testosterona en las mujeres; estas hormonas son necesarias para el desarrollo del vello axilar y púbico femenino en las mujeres en el momento de la pubertad, cuando se activa la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia).

Fisiopatología

La **hiperplasia suprarrenal congénita** y el **síndrome del ovario poliquístico** son dos importantes enfermedades relacionadas con la producción de andrógenos en la corteza suprarrenal. La *hi-*

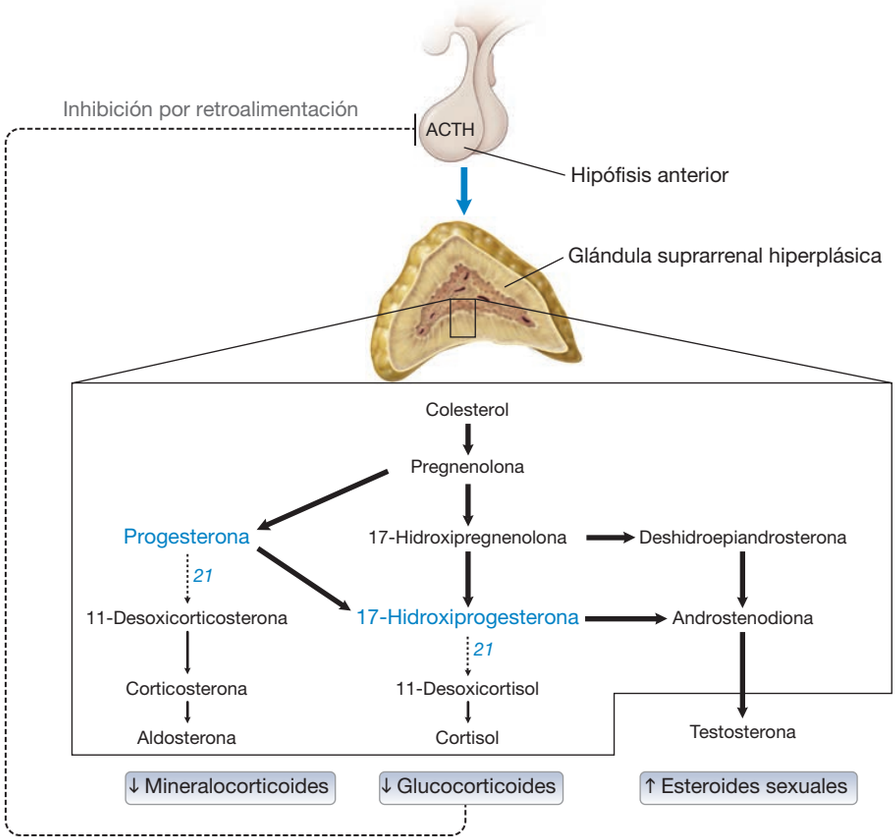


FIGURA 28-8. Hiperplasia suprarrenal congénita. La deficiencia de 21-esteroide hidroxilasa, la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, da lugar a una disminución de la biosíntesis de aldosterona y cortisol *(líneas de puntos)*. Por lo tanto, la síntesis de hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal se desplaza hacia el aumento de producción de esteroides sexuales *(líneas gruesas)*. La ausencia de producción de cortisol disminuye la retroalimentación negativa sobre las células corticótrofas de la hipófisis anterior *(línea de puntos)* produciendo una aumento de la liberación de ACTH *(flecha azul gruesa)*. El aumento de ACTH induce hiperplasia suprarrenal y estimula aún más la síntesis de esteroides sexuales. Esta vía puede interrumpirse mediante la administración de cortisol exógeno. La enzima deficiente se muestra en forma de número: 21, 21-esteroide hidroxilasa.

perplasia suprarrenal congénita es un término clínico que abarca diversas deficiencias enzimáticas hereditarias de la corteza suprarrenal. Estas deficiencias enzimáticas dan lugar a un aumento en la producción suprarrenal de andrógenos que produce hirsutismo y virilización en las mujeres. El síndrome del ovario poliquístico, comentado en el capítulo 29, puede estar producido por una hiperplasia suprarrenal congénita en un subgrupo de pacientes.

La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita está producida por una deficiencia de **21-esteroide hidroxilasa,** lo que determina la incapacidad de las células de la corteza suprarrenal de producir aldosterona y cortisol (fig. 28-8). Puesto que el cortisol es el principal regulador de retroalimentación negativa de la liberación de ACTH hipofisaria, la disminución de la síntesis de cortisol producida por la falta de 21-hidroxilasa desinhibe la liberación de ACTH. El aumento de ACTH restaura la producción de cortisol en los pacientes con deficiencias enzimáticas parciales, pero se produce también una derivación de compuestos precursores hacia la vía «no bloqueada» de los andrógenos, lo que da lugar a una mayor producción de DHEA y de androstenodiona. Posteriormente, el hígado convierte estos compuestos en testosterona. En casos de deficiencia grave de 21-hidroxilasa, puede existir un efecto virilizante sobre el feto femenino en desarrollo. Como resultado, los neonatos de sexo femenino con deficiencia grave de 21-hidroxilasa presentan típicamente genitales externos masculinizados o ambiguos. Sin embargo, en el neonato varón, el aumento de los andrógenos suprarrenales tiene un efecto fenotípico mínimo o no evidente. Los lactantes con deficiencia grave de 21-hidroxilasa suelen diagnosticarse en el período de lactancia durante una crisis aguda de pérdida de sal, que se produce por la incapacidad de sintetizar aldosterona y cortisol. La deficiencia leve de 21-hidroxilasa puede manifestarse más adelante en forma de hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres jóvenes después de la menarquia.

El tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita debida a defectos enzimáticos graves precisa la restitución con dosis fisiológicas de glucocorticoides y mineralocorticoides. En el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita en pacientes con defectos enzimáticos leves pueden incluirse glucocorticoides exógenos para suprimir la liberación hipotalámica e hipofisaria excesiva de CRH y ACTH, y de este modo disminuir la producción de andrógenos suprarrenales.

Clases farmacológicas y fármacos

Puede considerarse que los andrógenos sintetizados por la glándula suprarrenal son prohormonas. Puesto que no se han descrito receptores específicos para la DHEA ni para la androstenodiona, la actividad de esas hormonas depende de su conversión a testosterona y, posteriormente, a dihidrotestosterona en los tejidos periféricos diana. Como hemos comentado previamente, el exceso de andrógenos suprarrenales en las mujeres puede producir diversos síndromes; en el capítulo 29 se comenta la supresión del exceso de actividad androgénica.

La DHEA no está regulada por la Food and Drug Administration (FDA), y se sutiliza con frecuencia como fármaco de venta sin receta. En estudios poblacionales transversales se ha observado una relación recíproca entre una disminución de la DHEA relacionada con la edad y el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer. El tratamiento de restitución con DHEA puede estar indicado en los casos de enfermedad de Addison en los que existe una deficiencia real de DHEA. La DHEA exógena puede convertirse en testosterona en el hígado. Por ello, es frecuente el abuso de esta sustancia por sus efectos anabólicos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La aldosterona, el cortisol y los andrógenos suprarrenales regulan muchos aspectos de la homeostasis básica. La aldosterona regula el volumen de líquido extracelular favoreciendo la reabsorción de sodio y la retención de líquido. El cortisol regula diversos procesos fisiológicos, tales como la homeostasis energética y las respuestas inflamatorias. Las funciones fisiológicas de los andrógenos suprarrenales no son conocidas, pero los estados fisiopatológicos que producen un aumento de la producción de andrógenos suprarrenales tienen importantes efectos masculinizantes en las mujeres. En la actualidad se utilizan antagonistas de la aldosterona para controlar la hipertensión arterial. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que los antagonistas específicos del receptor de la aldosterona podrían convertirse en tratamientos importantes para enfermedades cardiovasculares y renovasculares en la insuficiencia cardíaca y la diabetes, así como en la hipertensión. Se están desarrollando inhibidores de la aldosterona sintasa que podrían utilizarse en el futuro para reducir la producción de aldosterona. La farmacología de los glucocorticoides es un campo inmenso, principalmente porque los glucocorticoides se utilizan para suprimir la inflamación en diversas patologías. El uso crónico de glucocorticoides se asocia a múltiples efectos adversos previsibles, y las futuras investigaciones en esta área intentarán minimizar los efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides a la vez que se mantienen las acciones antiinflamatorias. Tales esfuerzos podrían incluir el desarrollo de agonistas y antagonistas glucocorticoides selectivos para determinados tejidos (análogos de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), así como el perfeccionamiento de los métodos de administración de los fármacos. La farmacología de los andrógenos suprarrenales precisa un estudio más a fondo para determinar las indicaciones, en su caso, del tratamiento con DHEA.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Ehrin J. Armstrong y Robert G. Dluhy sus valiosas contribuciones a este capítulo en la primera y segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. Eur J Pharmacol 2006;533:2–14. *(Revisión de la farmacología de los glucocorticoides, con énfasis en los esteroides inhalados.)*

Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension 2005;46:1227–1235. *(Mecanismos moleculares de la acción mineralocorticoide, incluyendo los efectos cardiovasculares.)*

Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. N Engl J Med 2006;355:1647–1659. *(Amplio ensayo clínico sobre la DHEA.)*

Salvatori R. Adrenal insufficiency. JAMA 2005;294:2481–2488. *(Fisiopatología y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal.)*

Sapolsky R. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Rev 2000;21:55–89. *(Concienzuda revisión en la que se comentan las numerosas funciones de los glucocorticoides en las respuestas al estrés.)*

Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. Proc Am Thorac Soc 2004;1:255–263. *(Detalles sobre los avances recientes en la señalización de los glucocorticoides.)*

Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2364–2372. *(Revisión histórica de los mineralocorticoides).*

Golan3e_CH28_cast.indd 503

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la corteza suprarrenal

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
AGONISTAS DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE *Mecanismo: imitan la función del cortisol actuando como agonista en el receptor glucocorticoide*				
Prednisona **Prednisolona** **Metilprednisolona** **Dexametasona** **Hidrocortisona** **Fluticasona** **Beclometasona** **Flunisolida** **Triamcinolona** **Budesónida**	Patologías inflamatorias en muchos órganos distintos Enfermedades autoinmunitarias Tratamiento de restitución en la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria (hidrocortisona)	*Inmunodepresión, cataratas, hiperglucemia, hipercortisolismo, depresión, euforia, osteoporosis, retraso del crecimiento en niños, atrofia muscular* Dificultad en la curación de heridas, hipertensión, retención de líquidos Los glucocorticoides inhalados también pueden producir candidosis orofaríngea y disfonía Los glucocorticoides también pueden producir atrofia cutánea	Micosis sistémicas	V. en la tabla 28-1 la potencia relativa y duración de acción de cada fármaco La terapia farmacológica con glucocorticoides no corrige la etiología subyacente de la enfermedad, sino que únicamente limita los efectos de la inflamación El tratamiento crónico con glucocorticoides debe suprimirse mediante reducción gradual de las dosis; la retirada brusca de los glucocorticoides sistémicos puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda Las formulaciones intranasales e inhalatorias reducen en gran medida los efectos adversos sistémicos; no deben cambiarse de manera repentina desde dosis altas de glucocorticoides orales a inhalados La actividad intrínseca de un glucocorticoide es especialmente importante en el caso de los fármacos de aplicación tópica, ya que la piel no tiene cantidades apreciables de 11β-HSD 1 Los glucocorticoides con una mayor potencia antiinflamatoria suelen presentar una duración de acción más prolongada Entre los glucocorticoides inhalados se encuentran la fluticasona, la beclometasona, la flunisolida, la triamcinolona y la budesónida
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE *Mecanismo: antagonista competitivo de la acción del cortisol en el receptor glucocorticoide*				
Mifepristona (RU-486)	Aborto (hasta el día 49 de gestación)	*Prolongación del tiempo de hemorragia, infecciones bacterianas, sepsis* Náuseas, vómitos, diarrea, calambres, sangrado vaginal anormal, cefalea	Insuficiencia suprarrenal crónica Embarazo ectópico Trastornos hemorrágicos Tratamiento anticoagulante Porfirias hereditarias Dispositivo intrauterino Masa anexial no diagnosticada	La mifepristona es un antagonista del receptor de la progesterona que se utiliza para inducir aborto en la fase inicial del embarazo; a concentraciones más altas, la mifepristona también bloquea el receptor glucocorticoide; potencialmente, esta última acción podría convertir a la mifepristona en útil para el tratamiento de concentraciones elevadas y potencialmente mortales de glucocorticoides, como en el síndrome de ACTH ectópica
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES *Mecanismo: inhibición de diversas etapas en la biosíntesis de hormonas glucocorticoides*				
Mitotano	Adrenalectomía médica en los casos de síndrome de Cushing grave o de carcinoma de la corteza suprarrenal	*Trastornos visuales, cistitis hemorrágica* Hipercolesterolemia, somnolencia, náuseas, depresión	Vacuna de rotavirus vivos	Análogo estructural del DDT que es tóxico para las mitocondrias de la corteza suprarrenal La inhibición de la oxidasa del colesterol puede dar lugar a hipercolesterolemia

Continúa

18/03/12 20:03

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la corteza suprarrenal *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES *(cont.)*				
Aminoglutetimida	Síndrome de Cushing	*Insuficiencia suprarrenal, agranulocitosis, leucocitopenia, neutrocitopenia, pancitopenia* Prurito, náuseas, hipotensión, somnolencia	Hipersensibilidad a la glutetimida o a la aminoglutetimida	La aminoglutetimida inhibe la enzima de escisión de la cadena lateral, así como a la aromatasa, que es importante para la conversión de andrógenos en estrógenos
Metirapona	Evaluación diagnóstica del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal	*Deficiencia de cortisol* Hipertensión	Insuficiencia corticosuprarrenal	Inhibe la 11β-hidroxilación, lo que da lugar a una alteración de la síntesis de cortisol El tratamiento con metirapona produce una desinhibición de la secreción de ACTH; por lo tanto, la metirapona puede administrarse para estudiar la reserva de ACTH
Trilostano	Síndrome de Cushing en perros	*Crisis addisoniana* Hipotensión postural, hipoglucemia, diarrea, náuseas	Insuficiencia corticosuprarrenal Disfunción renal o hepática	El trilostano es un inhibidor reversible de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que reduce la producción de aldosterona y de cortisol en la corteza suprarrenal El trilostano no está autorizado para uso en humanos
Ketoconazol	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 35			
AGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE *Mecanismo: agonista del receptor mineralocorticoide*				
Fludrocortisona	Hipoaldosteronismo	*Hipertensión, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, tromboflebitis, hipocortisolismo secundario, aumento de la presión intracraneal* Edema, dificultad de curación de las heridas, erupciones, miopatía, hiperglucemia, alteraciones menstruales	Micosis sistémica	Los efectos adversos del tratamiento con fludrocortisona están relacionados con su capacidad de simular un estado de exceso de mineralocorticoides, incluyendo hipertensión, hipopotasemia e insuficiencia cardíaca; deben controlarse estrechamente las concentraciones séricas de potasio y la presión arterial
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE *Mecanismo: antagonistas competitivos de la acción de la aldosterona que actúan en el receptor mineralocorticoide*				
Espironolactona **Eplerenona**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 20			
ESTEROIDES SEXUALES SUPRARRENALES *Mecanismo: la deshidroepiandrosterona es una prohormona que es convertida en testosterona en la periferia*				
Deshidroepiandrosterona (DHEA)	En investigación	Acné, hepatitis, hirsutismo, androgenización	Cáncer de mama, ovario o próstata	Se puede utilizar como terapia de restitución en los casos de enfermedad de Addison con deficiencia documentada de DHEA; el consumo abusivo de DHEA es frecuente por sus efectos anabólicos

Golan3e_CH28_cast.indd 504 18/03/12 20:03

29

Farmacología de la reproducción

Ehrin J. Armstrong y Robert L. Barbieri

INTRODUCCIÓN Y CASO 505-506
FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS REPRODUCTORAS 505
Síntesis de progestágenos, andrógenos y estrógenos . . . 505
Acción y metabolismo hormonal 506
Eje hipotálamo-hipófisis-reproducción 508
Integración del control endocrino: el ciclo menstrual 509
FISIOPATOLOGÍA 510
Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción 510
Crecimiento inapropiado de tejidos hormonodependientes 511
Disminución de la secreción de estrógenos o de andrógenos 511
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 512
Inhibidores de las hormonas gonadales 512
Inhibidores de la síntesis 512
Antagonistas de los receptores 513
Hormonas y análogos hormonales: anticoncepción 516
Anticonceptivos combinados de estrógeno-progestágeno 516
Anticonceptivos de progestágeno solo 517
Anticoncepción poscoital (del día después) 517
Anticoncepción masculina 517
Hormonas y análogos hormonales: restitución 518
Estrógenos y progestágenos 518
Andrógenos 518
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 519
Lecturas recomendadas 519

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presenta la farmacología endocrina relevante tanto para el aparato reproductor masculino como para el femenino. Aunque hombres y mujeres presentan perfiles hormonales diferentes, los andrógenos y los estrógenos están bajo el control de las gonadotropinas de la hipófisis anterior, la lutropina (LH) y la folitropina (FSH) y, en última instancia, regulados por la liberación hipotalámica de gonadoliberina (GnRH). Los patrones hormonales femeninos son temporalmente más complejos y cíclicos que los masculinos. El control hormonal del ciclo menstrual es un ejemplo ilustrativo de cómo las hormonas sexuales están integradas en un sistema fisiológico complejo. Comprender el ciclo menstrual también proporciona una base para la comprensión de la farmacología de la anticoncepción.

Diversas enfermedades se tratan farmacológicamente a través de modificaciones de la actividad de las hormonas reproductoras; éstas van desde la infertilidad y la endometriosis al cáncer de mama y de próstata. Los conceptos clave en este capítulo incluyen: *1)* las interacciones entre los estrógenos y la hipófisis; *2)* los efectos de la frecuencia de la liberación de GnRH sobre la liberación de gonadotropinas; *3)* la selectividad tisular de los agonistas y antagonistas de los receptores estrogénicos (RE), y *4)* las diversas estrategias utilizadas para antagonizar los efectos de las hormonas sexuales endógenas, desde la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción al antagonismo en el receptor de los tejidos diana. Debido a su función histórica en la prevención de la osteoporosis, el tratamiento de restitución con estrógenos se comenta tanto aquí como en el capítulo 31; el de restitución con andrógenos se comenta al final de este capítulo.

FISIOLOGÍA DE LAS HORMONAS REPRODUCTORAS

Síntesis de progestágenos, andrógenos y estrógenos

La síntesis de progestágenos, andrógenos y estrógenos está estrechamente interrelacionada. Los tres grupos son hormonas esteroideas derivadas del metabolismo del colesterol. La síntesis de estas hormonas es similar a la de las hormonas sexuales suprarrenales, que se comenta en el capítulo 28.

La terminología «progestágenos», «andrógenos» y «estrógenos» denota una serie de hormonas relacionadas, en vez de una sola molécula en cada grupo (fig. 29-1). Los **progestágenos** están integrados por la **progesterona,** un precursor común en la síntesis de testosterona y de estrógenos (v. también fig. 28-2), y una serie de derivados de la progesterona alterados sintéticamente que se utilizan con fines terapéuticos. Los progestágenos en general ejercen efectos antiproliferativos sobre el endometrio femenino favoreciendo la secreción en el revestimiento endometrial en lugar de su proliferación (v. a continuación). La progesterona se precisa también para el mantenimiento del embarazo. Los **andrógenos,** todos los cuales tienen propiedades masculinizantes,

Golan3e_CH29_cast.indd 505 18/03/12 20:03

CASO

La primera vez que Amy J. se dio cuenta de que su pelo se estaba volviendo más fino fue durante sus años de adolescencia. Incluso aunque pierde algo de pelo del cuero cabelludo, Amy nota un exceso de crecimiento de pelo en la cara; a veces tiene que afeitarse para eliminar el crecimiento inapropiado de pelo. A la edad de 24 años, acudió al médico aquejando el problema del pelo y que sus períodos eran irregulares. En el interrogatorio adicional, el médico descubrió que el intervalo más largo entre sus ciclos menstruales había sido de 6 meses y el más corto, 22 días. Cuando Amy tiene sus períodos, éstos son más intensos y duran más que el promedio previo de 5 días. El aumento del crecimiento del vello en la cara, extremidades, abdomen y senos había comenzado sobre la edad de 15 años. Amy también refiere un problema de sobrepeso desde el instituto, aunque en la escuela secundaria había practicado muy activamente fútbol, hockey y natación. El médico solicitó varias pruebas, y comprobó que Amy presentaba una elevación leve de la testosterona plasmática libre y total y un aumento del cociente plasmático entre LF y FSH.

Basándose en estos hallazgos, el médico comunicó a Amy que probablemente presentaba un trastorno denominado síndrome del ovario poliquístico (SOP). Le recomendó anticonceptivos combinados orales para regularizar sus ciclos menstruales. También le recetó espironolactona para mejorar sus problemas de crecimiento de vello y de alopecia.

Preguntas

1. ¿Cuál es la relación fisiopatológica entre el crecimiento excesivo de pelo y la infertilidad en el SOP?
2. ¿Por qué se le prescribió espironolactona a Amy para tratar su problema del pelo?
3. ¿Cómo actúan los anticonceptivos orales y de qué forma ayudarían a regular los ciclos menstruales de Amy?

incluyen la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenodiona, la **testosterona** y la **dihidrotestosterona (DHT);** entre los andrógenos, se considera a la testosterona como el andrógeno circulante clásico y a la DHT el andrógeno intracelular clásico. Los andrógenos son necesarios para la conversión a un fenotipo masculino durante el desarrollo y para la maduración sexual masculina. El término **estrógenos** hace referencia a diversas sustancias que comparten una actividad feminizante común. El **17β-estradiol** es el estrógeno natural más potente, mientras que la estrona y el estradiol son menos potentes.

Hay que tener en cuenta que *todos los estrógenos derivan de la aromatización de los andrógenos precursores* (fig. 29-1). El ovario y la placenta son los órganos más activos en la síntesis de la enzima **aromatasa,** que convierte los andrógenos en estrógenos, aunque otros tejidos no reproductores como el tejido adiposo, las neuronas hipotalámicas y el músculo también pueden aromatizar los andrógenos en estrógenos. Después de la menopausia, la mayoría de los estrógenos circulantes derivan del tejido adiposo. Éste es también el origen principal de los estrógenos circulantes en el varón.

Acción y metabolismo hormonal

Los progestágenos, andrógenos y estrógenos son hormonas que se unen a una superfamilia relacionada de receptores hormonales nucleares; los glucocorticoides, los mineralocorticoides, la vitamina D y la hormona tiroidea también se unen a la misma superfamilia de receptores. Tras su síntesis, estas hormonas difunden hacia el plasma, donde se unen estrechamente a proteínas transportadoras como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina. Únicamente la fracción libre de la hormona puede difundir hacia las células y unirse a un receptor intracelular. Resulta interesante recordar que *la testosterona es esencialmente una prohormona.* La testosterona se une al receptor androgénico, pero con una modesta afinidad. Como resultado, la testosterona tiene sólo una modesta actividad androgénica. En vez de ello, la testosterona se convierte en los tejidos diana en la forma más activa **DHT** (fig. 29-2), que se une al receptor androgénico con una afinidad 10 veces superior a la de la testosterona. La formación de DHT a partir de testosterona es catalizada por la enzima **5α-reductasa.** Existen al menos dos subtipos de esta enzima. La diferente expresión tisular de estas enzimas proporciona cierta especificidad farmacológica para los inhibidores de la 5α-reductasa. La importancia de la DHT como el andrógeno más activo viene subrayada en los individuos con déficits hereditarios de 5α-reductasa. Los varones que carecen de esta enzima tienen un fenotipo femenino, ya que no pueden convertir la testosterona en DHT y por tanto son incapaces de activar el programa de diferenciación masculina durante el desarrollo.

El **receptor estrogénico (RE)** es el mejor estudiado de los receptores de hormonas sexuales y sirve de ejemplo para los tres tipos de receptores (es decir, receptor de estrógenos, receptor de andrógenos y receptor de progesterona). Como los progestágenos, andrógenos y estrógenos son hormonas esteroideas lipófilas, la fracción de hormona que permanece sin unirse a las proteínas plasmáticas puede difundir libremente a través de la membrana plasmática hacia el citosol celular. Una vez en el interior de las células, el ligando hormonal se une a su receptor intracelular específico que, a continuación, forma un dímero. Por ejemplo, la asociación del estrógeno con el RE produce la dimerización de dos complejos estrógeno-receptor y, a continuación, el dímero se une a **elementos de respuesta estrogénicos (ERE)** en regiones promotoras del ADN. Esta unión a ERE, junto con el reclutamiento de coactivadores o correpresores, aumenta o inhibe la transcripción de genes específicos y, por tanto, produce los efectos fisiológicos de la hormona. Los estrógenos también pueden señalizar a través de receptores unidos a la membrana; los efectos fisiológicos de esta vía de señalización alternativa constituyen un área de investigación activa.

Existen dos subtipos de RE: REα y REβ. Además, en la actualidad se sabe que muchas acciones de los RE implican asociación del receptor con otros cofactores de transcripción. En otras palabras, la dimerización del RE y la posterior unión del dímero a los ERE no son suficientes para explicar las acciones complejas y variadas de los estrógenos en los diferentes tejidos. *Los factores de transcripción específicos que son reclutados por el RE parecen ser tejidodependientes y ligandodependientes y probablemente explican parte de la especificidad diana de la acción de los estrógenos.* Aunque los subtipos y las asociaciones moleculares de los receptores de andrógenos y progesterona no

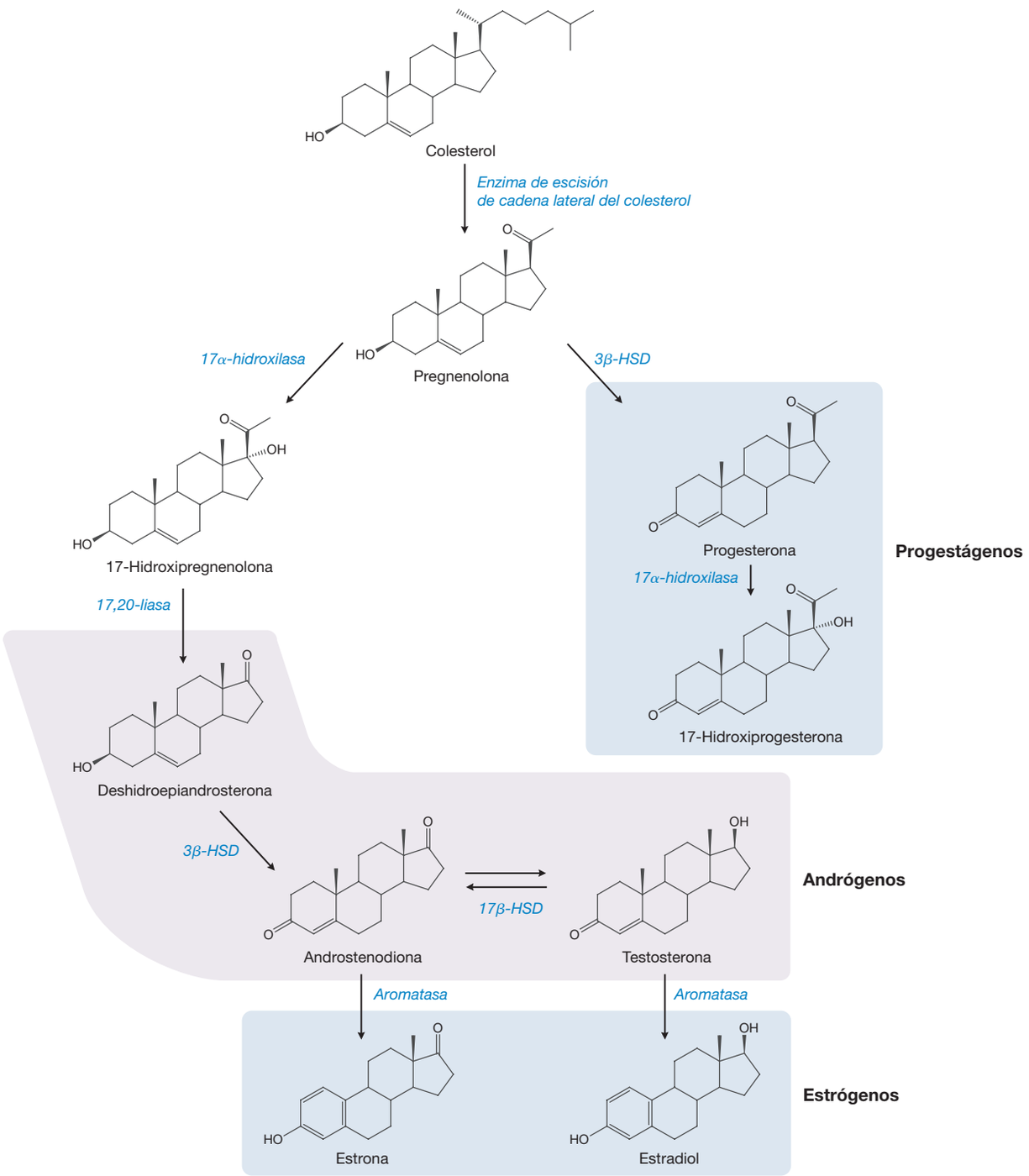


FIGURA 29-1. Síntesis de progestágenos, andrógenos y estrógenos. Los progestágenos, los andrógenos y los estrógenos son hormonas esteroideas derivadas del colesterol. Entre los progestágenos más importantes se cuentan la progesterona y la 17α-hidroxiprogesterona. Los andrógenos son la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenodiona y la testosterona. Los estrógenos son la estrona y el estradiol. Los estrógenos son formas aromatizadas de sus andrógenos conjugados: la androstenodiona es aromatizada a estrona, y la testosterona se aromatiza a estradiol. El estradiol y la estrona son metabolizados a estriol, un estrógeno débil *(no se muestra en la figura)*. Se han omitido algunas de las relaciones precursor-producto entre las hormonas para mayor claridad (v. fig. 28-2). HSD, hidroxiesteroide deshidrogenasa.

se han estudiado tan a fondo como los de los RE, es probable que existan las mismas complejidades en el caso de aquéllos. El reconocimiento de que la unión diferencial de factores de transcripción modulares a los RE puede alterar los efectos estrogénicos probablemente será un área floreciente de investigación farmacológica en un futuro próximo, a medida que los investigadores en farmacología continúen desarrollando agonistas y antagonistas de los receptores con acciones selectivas en tejidos específicos. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE, v. a continuación) son los primeros fármacos que aprovechan la selectividad tisular de la función de los receptores de las hormonas sexuales.

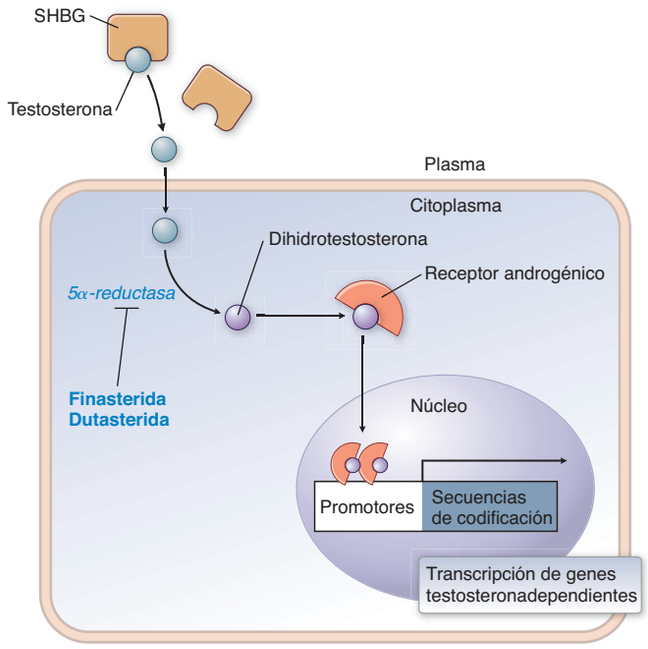


FIGURA 29-2. Conversión intracelular de testosterona en dihidrotestosterona. La testosterona circula en el plasma unida a la globulina de transporte de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina *(no mostrado en la figura).* La testosterona libre difunde a través de la membrana plasmática de las células hacia el citosol. En los tejidos diana, la enzima 5α-reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que tiene una mayor actividad androgénica que la testosterona. La DHT se une con elevada afinidad a los receptores androgénicos, formando un complejo que se transporta hacia el núcleo. Homodímeros de DHT y receptor de andrógenos inician la transcripción de genes androgenodependientes. La finasterida y la dutasterida, fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la alopecia androgénica, inhiben la enzima 5α-reductasa.

Eje hipotálamo-hipófisis-reproducción

El eje hipotálamo-hipófisis-reproducción regula la síntesis de hormonas sexuales. La GnRH se encuentra en la parte superior de esta jerarquía de tres niveles. El hipotálamo secreta GnRH en pulsos (fig. 29-3). Esta hormona viaja a través de sistema portal hipotálamo-hipofisario para estimular las células gonadótrofas de la hipófisis anterior. La estimulación de las células gonadótrofas a través de un receptor de la superficie celular acoplado a una proteína G aumenta la síntesis y secreción de LH y FSH, que se conocen conjuntamente como *gonadotropinas*.

Aunque un único tipo de célula produce tanto LH como FSH, la síntesis y liberación de estas dos hormonas está controlada de forma independiente. Estudios recientes sugieren que es el ritmo de secreción de GnRH el que puede alterar preferentemente los patrones de secreción de LH y FSH. La secreción pulsátil de GnRH es fundamental para el funcionamiento adecuado del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción. *Cuando la GnRH se administra de forma continua, se suprime la liberación de LH y FSH de las células gonadótrofas en vez de estimularse*. Este efecto tiene la importante consecuencia farmacológica de que la administración pulsátil de GnRH exógena estimula la liberación de gonadotropinas, mientras que la administración continua de GnRH inhibe la liberación de LH y FSH y, por lo tanto, bloquea la función de la célula diana.

La LH y la FSH tienen efectos análogos, pero algo diferentes, en hombres y mujeres. Las células diana pertinentes en los varones son las células de **Leydig** y de **Sertoli** de los testículos, mientras que en las mujeres, las células **tecales** y **granulosas** del ovario son las que median la función de las gonadotropinas (fig. 29-4). En ambos casos, las acciones de las hormonas sexuales están mediadas por un sistema coordinado de dos células. En el varón, la LH estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig testiculares, que a continuación difunde a las células de Sertoli vecinas. En las células de Sertoli, la estimulación de la FSH aumenta la producción de proteína de unión a andrógenos (ABP), que es importante para mantener las altas concentraciones testiculares de testosterona necesarias para la espermatogénesis. Además, la FSH estimula a las células de Sertoli para que produzcan otras proteínas necesarias para la espermatogénesis. En la mujer, la LH estimula la síntesis del andrógeno androstenodiona en las células tecales, que a continuación es aromatizado a estrona y estradiol en las células granulosas bajo la influencia de la FSH.

Tanto las células de Sertoli como las células de la granulosa sintetizan y secretan las proteínas reguladoras **inhibina A, inhibina B** y **activina.** Las inhibinas secretadas por las gónadas ejercen su acción sobre la hipófisis anterior para inhibir la liberación de FSH, mientras que la activina estimula la liberación de FSH. Ni las inhibinas ni la activina tienen efecto sobre la liberación de LH por la hipófisis anterior (fig. 29-3). Aún no se

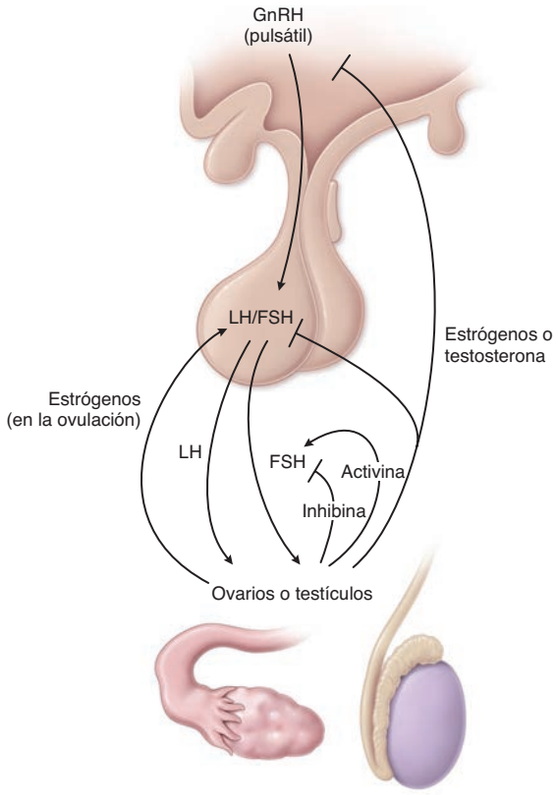


FIGURA 29-3. Eje hipotálamo-hipófisis-reproducción. El hipotálamo secreta gonadoliberina (GnRH) en el sistema portal hipotálamo-hipofisario con un patrón pulsátil. La GnRH estimula las síntesis y la liberación de lutropina (LH) y folitropina (FSH) en las células gonadótrofas de la hipófisis anterior. Estas dos hormonas, conocidas como *gonadotropinas,* promueven la síntesis ovárica y testicular de estrógenos y testosterona, respectivamente. Los estrógenos y la testosterona inhiben la liberación de GnRH, LH y FSH. Los estrógenos también pueden estimular la liberación hipofisaria de gonadotropinas (p. ej., en la ovulación), según el momento del ciclo menstrual, la concentración de estrógenos en el plasma y el ritmo al que aumenta la concentración de estrógenos en él. Tanto los ovarios como los testículos secretan inhibina, que inhibe selectivamente la secreción de FSH, y activina, que promueve selectivamente la secreción de FSH.

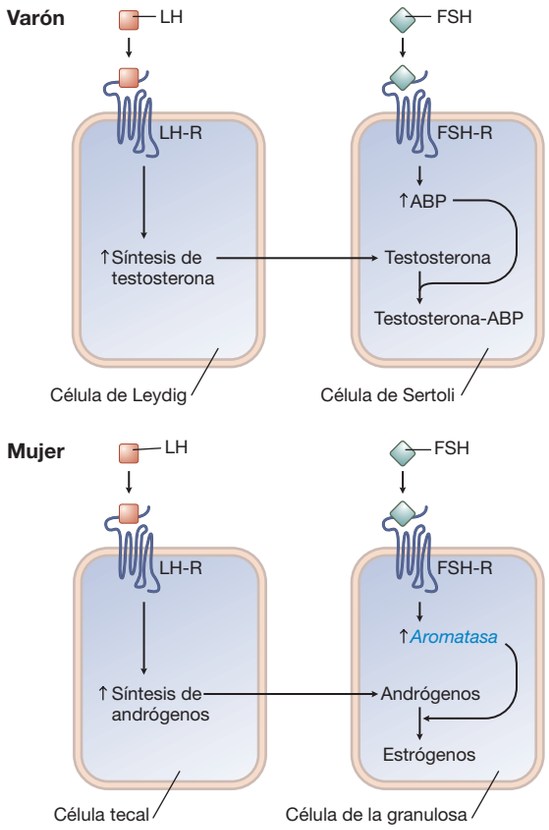


FIGURA 29-4. Sistemas bicelulares de acción de las hormonas gonadales. En el *varón,* la unión de la lutropina (LH) con el receptor de LH (LH-R) activa la síntesis de testosterona en las células de Leydig. A continuación la testosterona difunde a las células de Sertoli vecinas, donde la unión de la folitropina (FSH) a su receptor (FSH-R) aumenta la expresión de proteína de unión a los andrógenos (ABP). La ABP estabiliza la concentraciones elevadas de testosterona que, junto con otras proteínas inducidas por la FSH sintetizadas en las células de Sertoli, favorecen la espermatogénesis en el epitelio germinal próximo *(no se muestra en la figura).* En la *mujer,* la LH actúa de una manera análoga favoreciendo la síntesis de andrógenos (androstenodiona) en las células de la teca. Los andrógenos difunden a continuación en las células de la granulosa vecinas, donde la aromatasa convierte la androstenodiona en estrona, que a continuación es reducida al estrógeno biológicamente activo, estradiol. La FSH aumenta la actividad aromatasa en las células de la granulosa, favoreciendo la conversión de andrógenos en estrógenos. Hay que tener en cuenta que la dihidrotestosterona no es un sustrato para la aromatasa.

comprende en su totalidad la función de estas hormonas reguladoras sobre el control de la acción de las hormonas. En el varón, la testosterona es también un importante regulador negativo de la liberación de hormonas hipofisarias e hipotalámicas. La función de los estrógenos en la mujer es más compleja y puede implicar retroalimentación positiva o negativa en dependencia del medio hormonal prevalente; este tema se comenta a continuación como parte de la discusión sobre el ciclo menstrual. En la mujer, la combinación de estradiol y progesterona suprime de forma sinérgica la secreción de GnRH, LH y FSH por acciones tanto en el hipotálamo como en la hipófisis.

Integración del control endocrino: el ciclo menstrual

El ciclo menstrual femenino está gobernado por la secreción cíclica de hormonas con una periodicidad aproximada de 28 días (intervalo normal, 24-35 días). Este ciclo comienza al inicio de la pubertad y continúa de forma interrumpida (excepto durante el embarazo) hasta la menopausia (fig. 29-5). El inicio del ciclo, el día 1 del ciclo, se define de forma arbitraria como el primer día de la menstruación. La ovulación se produce en la parte media (alrededor del día 14) de cada ciclo. La parte del ciclo menstrual antes de la ovulación suele denominarse fase **folicular** o **proliferativa;** durante este período, el *folículo* ovárico en desarrollo produce la mayor parte de las hormonas gonadales, que estimulan la *proliferación* celular del endometrio. Tras la ovulación, el **cuerpo lúteo** produce progesterona, y el endometrio se hace *secretor* en lugar de proliferativo. Por ello, la segunda mitad del ciclo menstrual suele denominarse fase **lútea** o **secretora,** en dependencia de si se considera como marco de referencia el ovario o el endometrio.

Al inicio del ciclo menstrual, existe una baja producción de estrógenos y de inhibina A. En consecuencia, la hipófisis anterior secreta cantidades crecientes de FSH y LH. Estas hormonas estimulan la maduración de cuatro a seis folículos, cada uno de los cuales contiene un óvulo detenido en la primera fase de la meiosis. Los folículos en maduración secretan concentraciones cada vez mayores de estrógeno, inhibina A e inhibina B. Los estrógenos producen un aumento de la expresión de receptores de LH y FSH en las células tecales y de la granulosa, respectivamente. La regulación al alza de los receptores aumenta la respuesta folicular a las gonadotropinas de la hipófisis y permite que el folículo secrete cantidades cada vez mayores de estrógenos. El aumento de los estrógenos y de inhibina plasmáticos suprime parcialmente la liberación hipofisaria de LH y FSH. A su vez, la disminución de gonadotropinas provoca que otros folículos se conviertan en atrésicos, de modo que por lo general sólo madura un folículo. Al mismo tiempo, el aumento de los estrógenos estimula la rápida proliferación del endometrio uterino.

A medida que el folículo dominante continúa creciendo, secreta cantidades elevadas y sostenidas de estrógenos. Aunque el mecanismo todavía no está completamente dilucidado, la combinación de concentraciones elevadas de estrógenos con un ritmo rápido de aumento de dichas concentraciones provoca un breve efecto de retroalimentación positiva sobre la liberación de las gonadotropinas, estimulando en lugar de inhibir la liberación de LH y FSH. Este pico resultante de LH y FSH a mitad del ciclo estimula al folículo dominante a hincharse y aumentar la actividad de sus enzimas proteolíticas. Aproximadamente 40 h después de la aparición del **pico de LH,** el folículo se rompe y se produce la ovulación. El óvulo es liberado en la cavidad peritoneal y es captado por una trompa de Falopio, donde comienza su recorrido hacia el útero. Si el ovocito es fecundado en la trompa de Falopio, llega al útero unos 4 días después de la ovulación y se implanta en el endometrio aproximadamente entre 5 y 6 días después de la ovulación.

Los restos celulares del folículo ovárico roto se convierten en el cuerpo lúteo. Las células del cuerpo lúteo secretan estrógenos y progesterona, no sólo estrógenos. *La presencia de progesterona en la segunda mitad del ciclo menstrual hace que el endometrio cambie desde un estado proliferativo a un estado secretor.* El endometrio comienza a sintetizar las proteínas necesarias para la implantación de un óvulo fecundado. La vascularización del endometrio se incrementa también para proporcionar el aumento de nutrientes preciso si se produce el embarazo.

El cuerpo lúteo tiene una vida de aproximadamente 14 días. Si no se produce la fecundación y la implantación de un blastocisto viable dentro de los 14 días siguientes a la ovulación, el cuerpo lúteo se atrofia y cesa su producción de estrógenos y progesterona. Sin los efectos tróficos de los estrógenos y la progesterona, el revestimiento endometrial se desprende y comienza la mens-

truación. En ausencia de estrógenos y progesterona, desaparece la inhibición de las células gonadótrofas y aumenta la producción de FSH y LH. Esto estimula el desarrollo de nuevos folículos ováricos y el comienzo de otro ciclo menstrual.

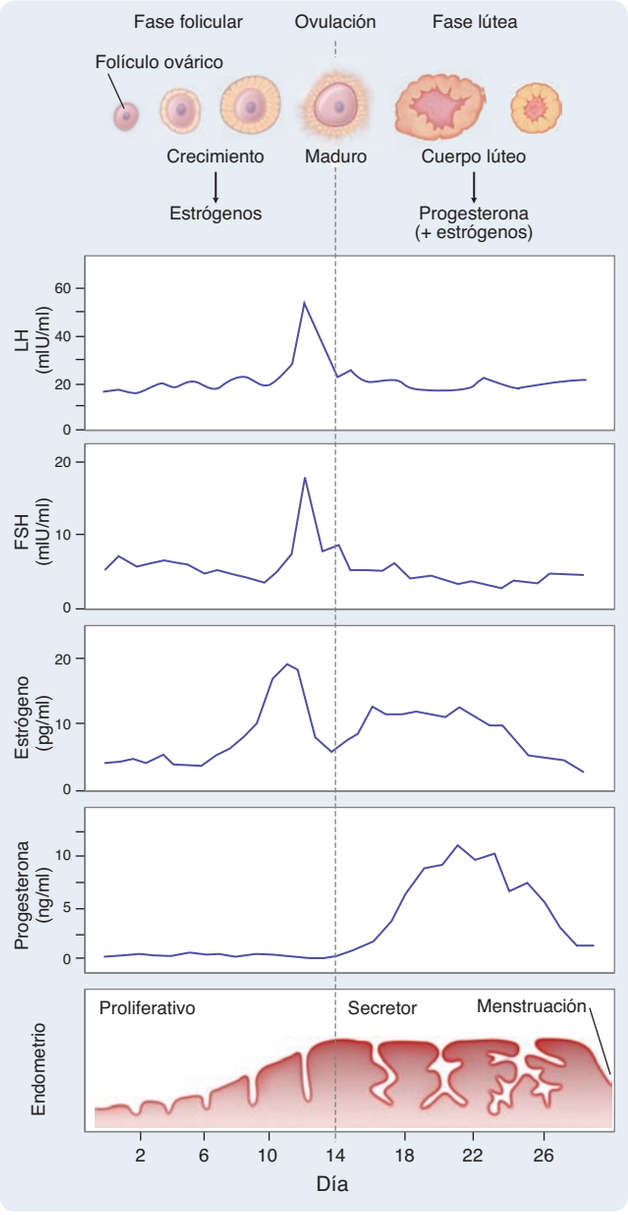


FIGURA 29-5. Ciclo menstrual. El ciclo menstrual se divide en fase folicular y fase lútea. La ovulación define la transición entre estas dos fases. Durante la fase folicular, las células gonadótrofas de la hipófisis anterior secretan LH y FSH en respuesta a la estimulación pulsátil de la GnRH. La LH y FSH circulantes favorecen el crecimiento y maduración de los folículos ováricos. Los folículos en desarrollo secretan cantidades crecientes de estrógenos. Inicialmente, los estrógenos tienen un efecto inhibidor sobre la liberación de gonadotropinas. Sin embargo, inmediatamente antes de la mitad del ciclo menstrual, los estrógenos ejercen un breve efecto de retroalimentación positiva sobre la liberación de LH y FSH. Esto se sigue de la rotura del folículo y la liberación de un óvulo en la trompa de Falopio. Durante la segunda mitad del ciclo, el cuerpo lúteo secreta estrógenos y progesterona. La progesterona induce un cambio en el endometrio desde un tipo proliferativo a otro secretor. Si no se produce la fecundación y la implantación de un blastocisto dentro de los 14 días siguientes a la ovulación, la secreción de estrógenos y progestágenos disminuye, se produce la menstruación y comienza un ciclo nuevo.

Cuando se produce la fecundación, la implantación en el endometrio hace que el blastocisto secrete **coriogonadotropina (hCG).** La presencia de la hCG estimula que el cuerpo lúteo siga siendo viable y continúe secretando progesterona. Como la hCG es una de las primeras proteínas producidas por el embrión y es específica del embarazo, las pruebas de embarazo analizan la presencia de hCG. La producción de hCG disminuye después de las 10 a 12 semanas de embarazo, cuando la placenta comienza a secretar de forma autónoma progesterona. En el cuadro 5-1 (p. 68) se comentan consideraciones especiales sobre el uso de fármacos en el embarazo.

FISIOPATOLOGÍA

Los procesos fisiopatológicos en el tracto reproductor reflejan uno de tres mecanismos de disregulación (tabla 29-1). El primero es la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción, que produce diversos trastornos subyacentes que pueden dar lugar a infertilidad. El segundo es un desarrollo inadecuado del tejido dependiente de estrógenos o de testosterona. Esto puede conducir a cáncer de mama o de próstata, así como a dolencias benignas pero clínicamente importantes como la endometriosis o la hiperplasia endometrial. Por último, la disminución de la secreción de estrógenos, como en la menopausia, o de andrógenos, como en algunos varones senescentes, se asocia a diversas consecuencias indeseables para la salud.

Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción

El eje hipotálamo-hipófisis-reproducción normalmente está regulado de forma estrecha mediante inhibición o estimulación de la actividad hormonal por retroalimentación, con el objetivo de producir un ciclo menstrual satisfactorio cada mes. Cuando se altera el eje, puede producirse infertilidad. Entre las causas frecuentes de infertilidad por alteración de la producción de hormonas sexuales se encuentran el SOP y los prolactinomas.

El **síndrome del ovario poliquístico (SOP)** es un síndrome complejo caracterizado por anovulación u oligoovulación y por un aumento de los valores plasmáticos de andrógenos. El SOP es un problema frecuente que afecta a entre un 3% y un 5% de las mujeres en edad reproductora. El diagnóstico suele ser clínico, como en el caso de Amy, y basado en los hallazgos concomitan-

TABLA 29-1. Mecanismos generales de los trastornos del tracto reproductor en los cuales se utilizan actualmente agentes farmacológicos

MECANISMO	EJEMPLOS
Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción	Síndrome del ovario poliquístico Prolactinoma
Crecimiento inadecuado de tejido hormonodependiente	Cáncer de mama Hiperplasia prostática, cáncer de próstata Endometriosis, hiperplasia endometrial Leiomiomas (fibroides uterinos)
Disminución de la secreción de estrógenos o andrógenos	Hipogonadismo Menopausia

tes de oligoovulación e hirsutismo (crecimiento excesivo de vello). Aunque el SOP puede estar causado por múltiples etiologías, todas ellas producen un aumento de la secreción de andrógenos y la supresión del ciclo ovulatorio normal. El aumento de la secreción de andrógenos da lugar a masculinización; como hemos visto en el caso de Amy, son frecuentes el patrón de alopecia androgénica y el crecimiento inapropiado de vello facial. Muchas mujeres con SOP se tratan con un anticonceptivo combinado estrógeno-progestágeno para suprimir la producción ovárica de testosterona y un antiandrógeno como la espironolactona (v. a continuación) para anular los efectos masculinizantes del aumento circulante de testosterona.

Tres hipótesis principales intentan explicar el desarrollo del SOP. La primera, conocida como la **hipótesis LH,** está basada en la observación de que muchas mujeres con SOP presentan un aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos hipofisarios de LH. De hecho, el 90 % de las mujeres con SOP presentan un aumento de LH circulante. El aumento de actividad de la LH estimula un incremento de la secreción de andrógenos, tales como androstenodiona y testosterona, por las células tecales del ovario. Además, el aumento de la LH y andrógenos impide el crecimiento normal del folículo, lo que a su vez evita la secreción por parte del folículo de cantidades elevadas de estrógenos. La ausencia de un «desencadenante» estrogénico evita el pico de LH y la ovulación. Como hemos visto en el caso introductorio, las pacientes con SOP presentan menstruaciones irregulares y las reglas suelen ser dolorosas.

La segunda hipótesis, conocida como la **teoría insulínica,** se basa en la observación de que muchas mujeres con SOP son obesas y resistentes a la insulina, y secretan mayores cantidades de insulina. El aumento de insulina disminuye la producción de la SHBG, lo que da lugar a un aumento de la concentración de testosterona libre y, por tanto, a mayores efectos androgénicos en los tejidos periféricos. También se ha observado que la insulina puede actuar de forma sinérgica directamente con la LH para aumentar la producción de andrógenos por las células tecales. Resulta interesante destacar que en las mujeres con SOP, los fármacos que tratan de forma específica la resistencia a la insulina, como la metformina, pueden dar lugar a ciclos ovulatorios normales y a la normalización de las cifras de testosterona.

La tercera hipótesis es la **hipótesis ovárica.** Esta explicación supone la disregulación de la síntesis de hormonas sexuales esteroideas en la célula tecal. Por ejemplo, un aumento anormal de la actividad de las enzimas responsables de la síntesis de andrógenos podría conducir a una mayor producción de andrógenos por las células tecales en respuesta a un determinado estímulo. Es importante tener en cuenta que estas hipótesis no son mutuamente excluyentes y que el SOP puede ser debido a una combinación de dos o tres de estos mecanismos. Cuando se conozcan mejor los mecanismos celulares subyacentes en esta enfermedad, podrán desarrollarse nuevos tratamientos farmacológicos para tratar la etiología, y no los efectos, de la enfermedad.

Los **prolactinomas** son otra causa frecuente de infertilidad en las mujeres en edad reproductora. Estos tumores clonales benignos de las células lactótrofas de la hipófisis anterior pueden producir infertilidad por dos vías paralelas. En primer lugar, el aumento de prolactina suprime la síntesis de estrógenos, mediante antagonismo de la liberación hipotalámica de GnRH y la disminución de la sensibilidad de las células gonadótrofas a la GnRH. Este antagonismo produce una disminución de la liberación de LH y FSH y, por lo tanto, una disminución de la estimulación del órgano diana por el eje hipotálamo-hipófisis-reproducción. El segundo mecanismo, común a todos los tumores hipofisarios, es un efecto de abarrotamiento o masa. La hipófisis está encerrada en la silla turca ósea, por lo que la proliferación de células lactótrofas en la hipófisis anterior da lugar a un abarrotamiento de los otros tipos celulares, y por lo tanto inhibe la función de las células gonadótrofas vecinas. Los tumores secretores de prolactina suelen seguir siendo sensibles al efecto inhibidor de los agonistas dopaminérgicos. En la mayoría de los casos, la administración crónica de agonistas de la dopamina, como la **cabergolina** o la **bromocriptina,** suprime la secreción de prolactina y hace que las células disminuyan de tamaño, reduciéndose de este modo el tamaño del tumor y restaurando la función gonadótrofa normal y la ovulación normal.

Crecimiento inapropiado de tejidos hormonodependientes

El desarrollo de los tejidos de las mamas es dependiente de muchas hormonas, tales como estrógenos, progesterona, andrógenos, prolactina y factores de crecimiento insulinoides. Muchos (pero no todos) cánceres de mama expresan el RE, y el crecimiento de dichos cánceres suele estar estimulado por los estrógenos endógenos e inhibido por los antiestrógenos. Cuando en un **carcinoma de mama** se observa que expresa el RE, suele administrarse un antagonista del RE (ya sea un antagonista puro como **fulvestrant** o un modulador selectivo del RE como el **tamoxifeno;** v. a continuación) o un inhibidor de la síntesis de estrógenos (un inhibidor de la aromatasa como **anastrozol, letrozol, exemestano** o **formestano**) para enlentecer el crecimiento tumoral. El crecimiento de la próstata es androgenodependiente y precisa la conversión local de testosterona en DHT por la 5α-reductasa de tipo II en las células estromales de la próstata. Se utilizan estrategias basadas en los inhibidores de la enzima (**finasterida** o **dutasterida**) o en los antagonistas del receptor **(flutamida)** para tratar patologías en las que existe una alteración de la regulación del crecimiento de la próstata, como en la **hiperplasia benigna de próstata** y el **cáncer de próstata** metastásico (v. a continuación).

La **endometriosis** es el crecimiento de tejido endometrial fuera del útero. El hecho de que suela encontrarse en áreas adyacentes a las trompas uterinas (ovarios, fondo de saco rectovaginal y ligamentos uterinos) ha llevado a la hipótesis de que la endometriosis podría estar producida por la migración retrógrada de tejido endometrial a través de las trompas uterinas durante la menstruación. No obstante, también son posibles otras etiologías, como el crecimiento metaplásico de tejido desde el peritoneo, o la extensión de células endometriales a localizaciones extrauterinas a través de conductos linfáticos. También existe evidencia de un aumento de actividad aromatasa en el tejido endometrial de estas pacientes. Como los focos de endometriosis responden a la estimulación estrogénica, la endometriosis crece y disminuye con el ciclo menstrual. Esto puede producir dolor intenso, sangrado anormal y formación de adherencias en la cavidad peritoneal. A su vez, la formación de adherencias puede conducir a infertilidad. La endometriosis suele ser estrogenodependiente, por lo que el tratamiento con agonistas de la GnRH de semivida prolongada suele provocar la regresión de la enfermedad (v. a continuación).

Disminución de la secreción de estrógenos o de andrógenos

Los efectos de la disminución de la producción de hormonas sexuales varían en función de la edad del paciente en el momento del inicio de los síntomas. Cuando la producción de hormonas sexuales se ve afectada antes de la adolescencia se produce **hipogonadismo.** Los pacientes con hipogonadismo no experimen-

tan maduración sexual, aunque la restitución con las hormonas adecuadas, en muchos casos, permite el desarrollo de las características sexuales secundarias.

La **menopausia** es la respuesta fisiológica normal al agotamiento de los folículos ováricos. Durante toda la vida de la mujer, los folículos están detenidos en la meiosis. Sólo un pequeño porcentaje de folículos maduran durante el ciclo menstrual; el resto con el tiempo se convertirán en atrésicos. Los ciclos menstruales cesan cuando se agotan todos los folículos de los ovarios. El agotamiento de los folículos conduce a una disminución de los estrógenos y las inhibinas (porque en las mujeres premenopáusicas los folículos en desarrollo son el origen principal de estrógenos y de inhibinas) y a un aumento de LH y FSH (porque los estrógenos y las inhibinas suprimen la liberación de gonadotropinas). *Después de la menopausia, en los tejidos periféricos (principalmente adiposo) la androstenodiona se sigue convirtiendo en estrona por la aromatasa. No obstante, la estrona es un estrógeno menos potente que el estradiol*. Debido a la falta relativa de estrógenos después de la menopausia, muchas mujeres experimentan sofocos, sequedad vaginal y disminución de la libido. Las mujeres posmenopáusicas también presentan riesgo de padecer osteoporosis. En el capítulo 31 se analiza con más detalle la función de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea.

Los varones no experimentan una disminución repentina de las hormonas sexuales de forma análoga a la menopausia femenina, aunque la secreción de andrógenos decae gradualmente con la edad. A pesar de que en la actualidad existe controversia sobre el papel del tratamiento con andrógenos en varones sanos de edad avanzada, la restitución con andrógenos está indicada en los casos de hipogonadismo en el adulto en los que existan concentraciones bajas de testosterona y síntomas de hipogonadismo.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Se han desarrollado agentes farmacológicos dirigidos a la mayoría de los pasos de la fisiología y la fisiopatología de las gónadas. Las clases más importantes de fármacos son los moduladores de la actividad de las gonadotropinas de la hipófisis anterior y los antagonistas específicos de la acción de las hormonas periféricas. Además, a menudo se utilizan las hormonas sexuales como tratamiento de restitución o para modificar la liberación de gonadotropinas (fig. 29-6).

Inhibidores de las hormonas gonadales

Inhibidores de la síntesis

Agonistas y antagonistas de la GnRH

En condiciones fisiológicas, el hipotálamo libera la GnRH de forma pulsátil. La frecuencia de los pulsos de GnRH controla la liberación relativa de LH y FSH por la hipófisis anterior.

Por el contario, la administración continua de GnRH suprime, y no estimula, la actividad de las células gonadótrofas hipofisarias. Es posible suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-reproducción mediante la administración continua de un agonista de la GnRH (**leuprorelina, goserelina** o **nafarelina**) o por la administración de un antagonista del receptor de la GnRH (**cetrorelix** o **ganirelix**). La administración continua de un agonista de la GnRH se utiliza para tratar tumores hormonodependientes como el cáncer de próstata y, en algunos casos, el cáncer de mama. Los fármacos individuales se comentan con detalle en el capítulo 26. Los análogos de la GnRH disponibles en la actualidad son péptidos y se administran por vías no orales, por ejemplo mediante inyección o con espray nasal. Un antagonista oral de la GnRH no peptídico,

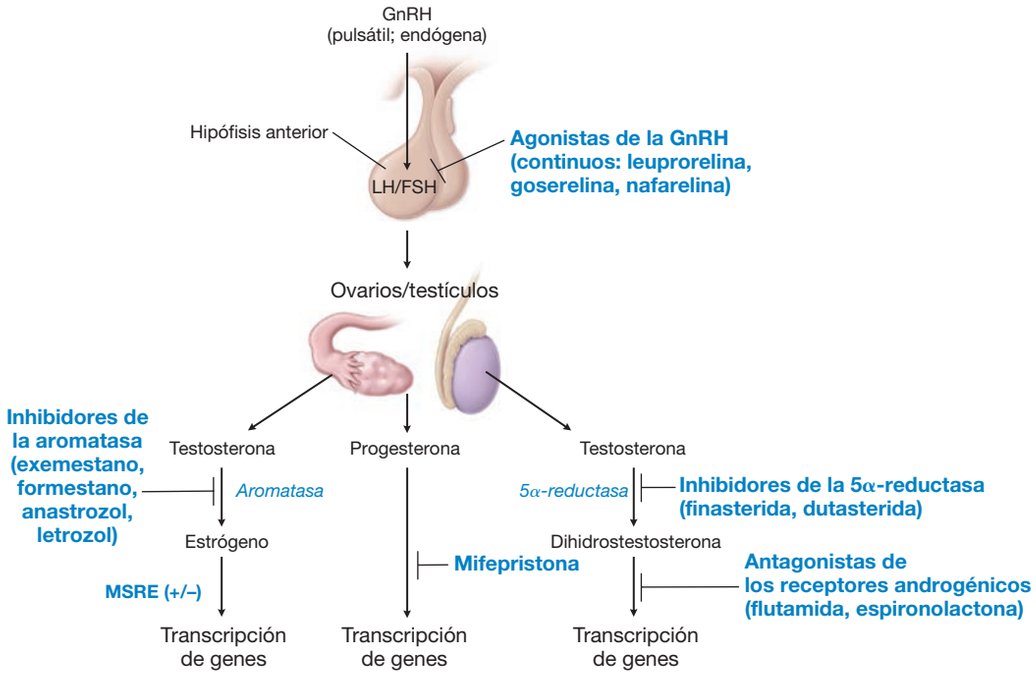


FIGURA 29-6. Modulación farmacológica de la acción de las hormonas gonadales. La modulación farmacológica de la acción de las hormonas gonadales puede dividirse en: inhibidores de la síntesis de hormonas y antagonistas de los receptores de las hormonas. La administración continua de GnRH suprime la liberación de LH y FSH por la hipófisis anterior, evitando de este modo la síntesis de hormonas gonadales. Los antagonistas del receptor de GnRH (cetrorelix y ganirelix) también se usan con este objetivo. La finasterida y la dutasterida inhiben la enzima 5α-reductasa, evitando así la conversión de testosterona a la más activa dihidrotestosterona. Los inhibidores de la aromatasa (exemestano, formestano, anastrozol, letrozol) inhiben la producción de estrógenos a partir de los andrógenos. Diversos antagonistas y moduladores de los receptores hormonales evitan la acción de los estrógenos endógenos (algunos MSRE), de los andrógenos (flutamida, espironolactona) y de la progesterona (mifepristona).

el **elagolix,** se encuentra en fase avanzada de ensayos clínicos para el tratamiento del dolor pélvico causado por la endometriosis.

Inhibidores de la 5α-reductasa

Finasterida y **dutasterida** son inhibidores de la 5α-reductasa, la enzima que convierte la testosterona en DHT. La finasterida es un inhibidor selectivo de la reductasa de tipo II, enzima que tiene una alta expresión en la próstata. La dutasterida es un inhibidor de ambos tipos de reductasas, tipo II y I (el tipo I se expresa en la piel y en la próstata). Recordemos que la DHT se une al receptor androgénico con una mayor afinidad que la testosterona. *El bloqueo de la conversión local de testosterona a DHT anula de forma efectiva la acción local de la testosterona.* Las células de la próstata dependen de la estimulación androgénica para su supervivencia, y la administración de un inhibidor de la reductasa enlentece el crecimiento del tejido prostático. La finasterida y la dutasterida son fármacos autorizados para el tratamiento de los síntomas producidos por la hiperplasia benigna de próstata, como la disminución del flujo de orina y dificultades en el inicio de la micción. Estos fármacos son alternativas posibles a la resección transuretral de la próstata, que es un tratamiento quirúrgico habitual para la hiperplasia de próstata sintomática. Un tratamiento de 1 año de duración puede reducir el tamaño de la próstata en un 25%. Estos fármacos son más efectivos para los pacientes con próstatas de gran volumen, ya que los mayores cambios clínicos se observan en próstatas que ya están muy hipertrofiadas. Entre los efectos adversos se encuentran disminución de la libido y disfunción eréctil.

Inhibidores de la aromatasa

Los estrógenos se sintetizan a partir de precursores androgénicos mediante la acción de la aromatasa, por lo que el bloqueo de esta enzima puede inhibir de una forma efectiva la formación de estrógenos. Este enfoque se utiliza para inhibir el crecimiento de tumores estrogenodependientes como el cáncer de mama con RE positivos. Recientemente se han desarrollado varios inhibidores de la aromatasa de alta selectividad. El **anastrozol** y el **letrozol** son inhibidores competitivos de la aromatasa, mientras que **exemestano** y **formestano** se unen de forma covalente a la aromatasa. Todos estos fármacos se utilizan en la actualidad en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y en la prevención de la recidiva de cánceres tratados inicialmente con cirugía y radiación. Estudios clínicos recientes sugieren que los inhibidores de la aromatasa son más efectivos que los antagonistas del RE, como el tamoxifeno, para el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, los inhibidores de la aromatasa producen una profunda supresión de la acción de los estrógenos, y los estrógenos son reguladores importantes en la densidad ósea. Por lo tanto, las mujeres que toman inhibidores de la aromatasa presentan un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Antagonistas de los receptores

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El término «modulador selectivo de los receptores estrogénicos» (MSRE) se basa en la observación de que determinados fármacos denominados antiestrógenos no son antagonistas puros, sino agonistas/antagonistas mixtos (tabla 29-2). Estos agentes farmacológicos inhiben los efectos estrogénicos en algunos tejidos mientras que favorecen los efectos estrogénicos en otros. La base de la selectividad tisular puede comprender varios mecanismos. En primer lugar, existen dos subtipos de RE, REα y REβ, y cuya expresión es tejidodependiente. En segundo lugar, la capacidad del RE para interactuar con otros cofactores de transcripción (coactivadores y correpresores) depende de la estructura del ligando que se une al receptor. La figura 29-7 ofrece un ejemplo. Asumamos que la unión del 17β-estradiol (denominado «estrógeno» en la figura) al RE produce un cambio en la conformación del receptor de forma que dos cofactores transcripcionales, X e Y, también pueden unirse al receptor. Este complejo puede a continuación activar tres genes: un gen X-dependiente, un gen Y-dependiente y un gen que depende de X y de Y. Por el contrario, la unión de un MSRE al RE produce un cambio conformacional diferente en el receptor, de forma que el factor de transcripción X es capaz de unirse, pero el factor de transcripción Y no. Como resultado, el complejo MSRE-receptor-X puede activar el gen X-dependiente pero no el gen Y-dependiente o el gen dependiente de (X+Y).

TABLA 29-2. Actividad agonista y antagonista específica tisular de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE)

	MAMA	ENDOMETRIO	HUESO
Estrógenos	+++	+++	+++
Tamoxifeno	–	+	+
Raloxifeno	–	–	++

Los estrógenos, la hormona fisiológica, tienen efectos estimulantes sobre la mama, el endometrio y el hueso. El tamoxifeno es un antagonista en el tejido mamario y por lo tanto se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. El raloxifeno, el MSRE más nuevo, es un agonista en el hueso pero un antagonista en la mama y en el endometrio. El raloxifeno está autorizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y para la prevención del cáncer de mama. El clomifeno *(no se muestra en la tabla)* es un MSRE que ejerce su acción como un antagonista del receptor de estrógenos en el hipotálamo y la hipófisis anterior; se utiliza clínicamente para aumentar la secreción de FSH, induciendo de este modo la ovulación.

Además, asumamos que los factores de transcripción X e Y se expresan en las células óseas, pero las células mamarias expresan sólo factor de transcripción Y. En la mama, este MSRE actúa como antagonista, ya que: *1)* la incapacidad de Y para asociarse con el complejo MSRE-receptor estrogénico evita que el MSRE active ningún efecto estrogenodependiente y *2)* la unión del MSRE al RE inhibe competitivamente la unión de los estrógenos endógenos al receptor. Sin embargo, en el hueso este MSRE actúa como agonista parcial, ya que puede activar a los genes X-dependientes pero no a los Y-dependientes.

Estas acciones tejidoespecíficas de los MSRE tienen implicaciones importantes para los efectos deseados y adversos de los agentes farmacológicos. Si fuese posible diseñar un MSRE que inhibiese el crecimiento estrogenodependiente del cáncer de mama sin producir hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos, podrían reducirse los efectos adversos indeseables del tamoxifeno (se comentan más adelante). Es probable que futuros MSRE con especificidad más definida tengan implicaciones importantes para el tratamiento de la osteoporosis, el cáncer de mama y, quizá, incluso enfermedades cardiovasculares. Los tres MSRE en uso clínico en la actualidad son el tamoxifeno, el raloxifeno y el clomifeno.

El **tamoxifeno** es el único MSRE autorizado en la actualidad para su uso en el tratamiento y prevención del cáncer de mama. Se ha empleado en el tratamiento paliativo del cáncer de mama metastásico y como terapia adyuvante después de la tumorectomía. *El tamoxifeno es un antagonista de los RE en el tejido ma-*

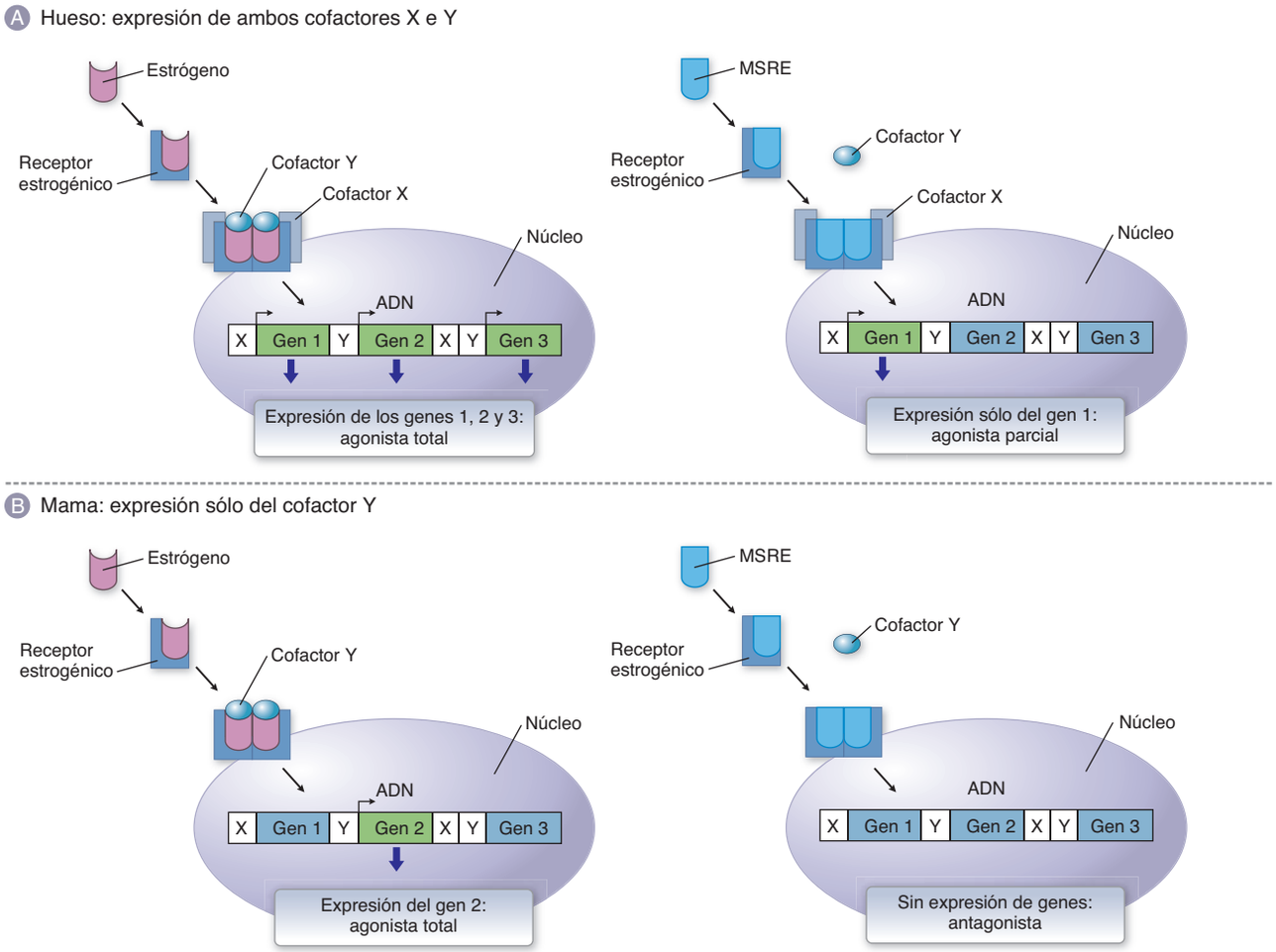


FIGURA 29-7. Modelo de la especificidad tisular de la acción de los MSRE. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE) muestran actividad antagonista o agonista parcial sobre los receptores estrogénicos tejidoespecífica. Esta especificidad tisular de la acción parece explicarse por las siguientes observaciones: *1)* los coactivadores y/o correpresores de la transcripción se expresan de forma tejidoespecífica; *2)* un complejo MSRE-receptor estrogénico (RE) puede asociarse con algunos coactivadores o correpresores pero no con otros, y *3)* los genes pueden activarse o inhibirse por diferentes combinaciones de MSRE-RE y coactivadores o correpresores. En el ejemplo que se presenta, se asume que las células óseas expresan coactivadores (cofactores) X e Y, mientras que las células mamarias sólo expresan coactivador Y. El complejo estrógenos-RE puede asociarse con X e Y, mientras que el complejo MSRE-RE sólo puede asociarse con X. **A)** En las células óseas, la unión de los estrógenos a los RE y el reclutamiento de coactivadores X e Y inducen la expresión de los genes 1, 2 y 3. El complejo MSRE-RE no puede activar al coactivador Y, y el complejo MSRE-RE-cofactor X sólo induce la expresión del gen 1. En el hueso, el estrógeno es un agonista total, mientras que el MSRE es un agonista parcial. **B)** En las células mamarias, la unión de los estrógenos al RE y el reclutamiento del coactivador Y induce la expresión del gen 2, pero el MSRE no puede promover la expresión de ningún gen. En la mama, el MSRE actúa como antagonista. Con fines de simplicidad, este modelo sólo muestra coactivadores, aunque los correpresores también participan en la acción de los MSRE.

mario, pero es un agonista parcial en el endometrio y el hueso. Estos efectos farmacodinámicos dan lugar a la inhibición del crecimiento estrogenodependiente del cáncer de mama, pero también a la estimulación del crecimiento del endometrio. Debido a este último efecto, la administración de tamoxifeno se asocia con un aumento de cuatro a seis veces en la incidencia de cáncer de endometrio. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de cáncer de endometrio yatrógeno, el tamoxifeno generalmente se administra durante no más de 5 años.

El **raloxifeno** es un MSRE más moderno que posee *actividad agonista de los RE en el hueso, pero actividad antagonista en la mama y el tejido endometrial.* Su mecanismo de acción se muestra en la figura 29-7, y en la figura 29-8 se muestra su estructura molecular. En consonancia con este perfil de especificidad tisular, el raloxifeno no parece aumentar la incidencia de cáncer de endometrio. La actividad agonista del raloxifeno en el hueso disminuye la resorción ósea, por lo que retrasa o impide la progresión de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (se comenta con más detalle en el cap. 31). El raloxifeno ha sido autorizado para su uso en la prevención del cáncer de mama y la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. En un gran ensayo clínico que comparaba raloxifeno y tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado, ambos fármacos produjeron una reducción del 50 % en el desarrollo de cáncer de mama invasivo. El tratamiento con tamoxifeno se asoció con más casos de hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio, cataratas y trombosis venosa profunda que el raloxifeno. Sin embargo, el tamoxifeno evitó más casos de cáncer de mama no invasivo que el raloxifeno.

El **clomifeno** es un MSRE usado para inducir la ovulación. *El fármaco ejerce su acción como un antagonista del RE en el hipotálamo y la hipófisis anterior, y como agonista parcial en los ovarios.* La actividad antagonista del clomifeno en el hipotálamo y en la hipófisis anterior da lugar a una menor retroalimentación

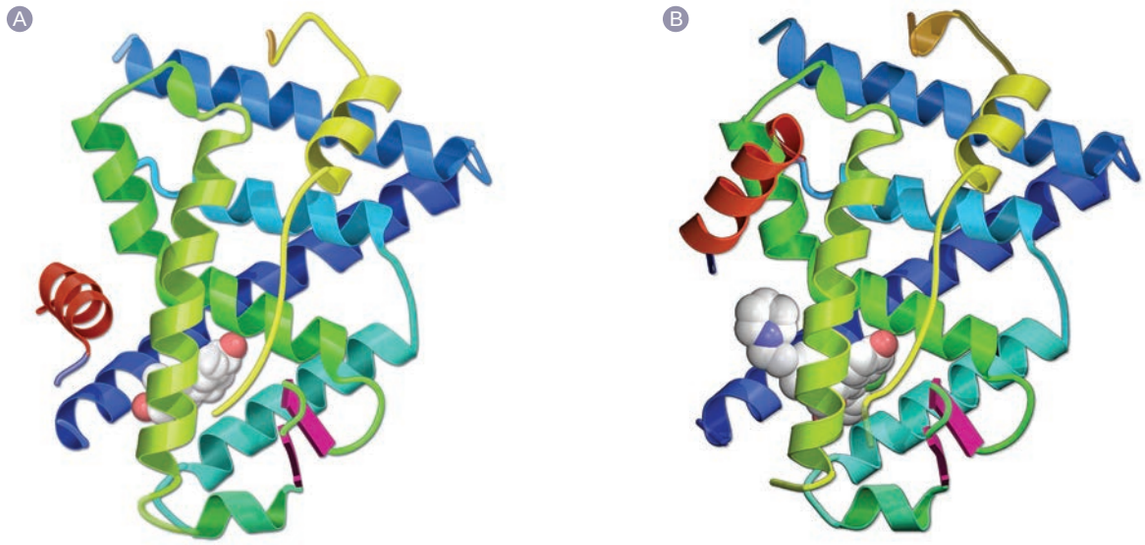


FIGURA 29-8. Comparación estructural de estrógeno (ligando natural) y del raloxifeno (MSRE) unido al receptor estrogénico. El dominio de unión al ligando del receptor de estrógenos α humano se muestra en formato de lazo desde el N-terminal amarillo-marrón al C-terminal azul oscuro. El ligando natural 17β-estradiol (estrógeno) y el modulador selectivo del receptor estrogénico (MSRE) raloxifeno se muestran en modelo atómico tridimensional. **A)** En la estructura de unión a estrógeno, la posición de la hélice naranja (H12) define la conformación agonista del receptor que recluta coactivadores y por lo tanto regula la transcripción de genes regulados por los estrógenos (v. fig. 29-7). **B)** En la estructura de unión al raloxifeno, la voluminosa cadena lateral del raloxifeno altera la conformación agonista del receptor (obsérvese que la hélice H12 presenta un importante desplazamiento); en esta conformación, el receptor es capaz de reclutar algunos coactivadores pero no a otros (v. fig. 29-7).

negativa de los estrógenos endógenos y, por lo tanto, al aumento de liberación de GnRH y gonadotropinas, respectivamente. El aumento de la producción de FSH estimula el desarrollo del folículo, dando lugar a una señal desencadenante de estrógenos, el pico de LH y la ovulación. El principal efecto adverso es que el clomifeno puede producir el desarrollo de múltiples folículos dando lugar a un aumento del tamaño del ovario. A diferencia de la administración de FSH exógena (v. cap. 26), sin embargo, el uso de clomifeno se asocia en raras ocasiones al síndrome de hiperestimulación ovárica.

Muchos MSRE nuevos se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos. El **bazedoxifeno** se está desarrollando para el tratamiento de la osteoporosis, y el **ospemifeno** para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal y la sequedad vaginal en mujeres posmenopáusicas.

Antagonistas de los receptores androgénicos

Los antagonistas de los receptores androgénicos inhiben de forma competitiva la unión de andrógenos endógenos al receptor de andrógenos. Por este mecanismo, los antagonistas del receptor bloquean la acción de la testosterona y la DHT sobre sus tejidos diana. Entre los antagonistas de los receptores androgénicos se encuentran la **flutamida** y la **espironolactona.** La flutamida sólo está autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, aunque el fármaco también se utiliza de forma terapéutica para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. La espironolactona, autorizada originalmente como antagonista del receptor de la aldosterona (v. cap. 20), también tiene una importante actividad antagonista de los receptores androgénicos. Al igual que la flutamida, la espironolactona puede utilizarse como un inhibidor competitivo de la acción de la testosterona. A Amy se la trató con espironolactona para antagonizar la estimulación androgénica excesiva de sus folículos pilosos y, por lo tanto, mejorar su hirsutismo. La **drospirenona,** un compuesto derivado de la espironolactona, tiene efectos progestágenos y antiandrogénicos. Se usa como progestágeno en algunos anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno.

Antagonistas del receptor de progesterona

La **mifepristona** (también denominada **RU-486**) es un antagonista del receptor de la progesterona que se utiliza para inducir el aborto hasta el día 63 de gestación.

Como ya se ha comentado, la progesterona es fundamental para el mantenimiento del endometrio durante el embarazo; la hormona estabiliza el revestimiento uterino y favorece el crecimiento vascular y las actividades secretoras de la decidua. La mifepristona inhibe la acción de la progesterona mediante su unión competitiva al receptor de progesterona. El bloqueo de la acción de la progesterona da lugar al deterioro y necrosis de la decidua, y la falta de nutrición de ésta hace que el blastocisto muera y se desprenda del útero. Como el blastocisto ya no secreta hCG, el cuerpo lúteo involuciona y esta involución produce la disminución de la síntesis y secreción de progesterona.

La mifepristona se administra habitualmente en secuencia con **misoprostol,** un análogo de las prostaglandinas (v. cap. 42). Este fármaco estimula las contracciones uterinas, y los efectos combinados del antagonismo de la progesterona y de las contracciones uterinas tienen una eficacia superior al 95 % en la finalización del embarazo en el primer trimestre. Como la mifepristona se administra en dosis única, los efectos adversos relacionados con el antagonismo de la progesterona son raros. En vez de ello, la principal complicación posible se encuentra en el aborto posterior, que puede dar lugar a un sangrado vaginal excesivo.

Además, la coadministración del misoprostol puede producir náuseas y vómitos.

El **asoprisnil** es un nuevo antagonista del receptor de la progesterona que no causa aborto pero inhibe el crecimiento de los tejidos derivados del endometrio y del miometrio. Estudios preliminares indican que el asoprisnil puede ser efectivo en el tratamiento de la endometriosis y los leiomiomas uterinos (fibroides). Las diferencias en la especificidad tisular de mifepristona y asoprisnil se deben probablemente a sus diferentes influencias en la unión de cofactores de transcripción al complejo progesterona-receptor.

Hormonas y análogos hormonales: anticoncepción

El desarrollo de anticonceptivos eficaces y seguros para las mujeres ha revolucionado las prácticas sexuales. Las dos clases de anticonceptivos orales utilizados ampliamente son los **combinados estrógeno-progestágeno** y los **anticonceptivos de progestágeno solo.** El desarrollo de la anticoncepción masculina es un área de investigación activa; al final de esta sección se comentan brevemente los enfoques actuales a este tratamiento.

Anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno

Los anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno suprimen la secreción de GnRH, LH y FSH y el desarrollo folicular, inhibiendo de este modo la ovulación. La combinación de un estrógeno y un progestágeno es el método más potente conocido para suprimir la secreción de GnRH, LH y FSH. La administración conjunta de un estrógeno y un progestágeno también puede inhibir el embarazo por varios mecanismos secundarios, como las alteraciones en el peristaltismo de las trompas, la receptividad endometrial y la secreción de moco cervical. Estas últimas acciones podrían inhibir en conjunto el transporte correcto del óvulo y los espermatozoides, aunque se produzca la ovulación. *En combinación, estos mecanismos explican la eficacia superior al 95% de los anticonceptivos orales combinados.*

Los estrógenos utilizados en los anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno son el **etinilestradiol** o el **mestranol** (fig. 29-9). El uso de estrógenos «sin oposición» favorece el crecimiento endometrial, y los estudios iniciales de los anticonceptivos basados fundamentalmente en estrógenos determinaron que estos agentes aumentan el riesgo de cáncer endometrial. Debido a este hallazgo, en el caso de una mujer con útero, los estrógenos siempre se coadministran con un progestágeno para limitar la magnitud del crecimiento endometrial.

En los anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno se utilizan numerosos progestágenos (figs. 29-10 y 29-11) y todos son potentes agonistas del receptor de progesterona. De forma ideal, el progestágeno debería tener actividad sólo en los receptores de la progesterona, aunque casi todos los progestágenos disponibles en la actualidad tienen también cierta reactividad cruzada androgénica. Los progestágenos difieren en su actividad androgénica. En términos molares, el **norgestrel** y el **levonorgestrel** poseen la mayor acción androgénica, mientras que la **noretindrona** y el acetato de **noretindrona** (fig. 29-10) tienen la actividad androgénica más baja. Los denominados progestágenos de tercera generación, **etinodiol, norgestimato, gestodeno** y **desogestrel** (fig. 29-11) tienen una reactividad cruzada con los andrógenos incluso menor. La **drospirenona** es un progestágeno sintético único, que también tiene actividad antiandrogénica.

Los anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno están disponibles en tres sistemas de administración: anillo vaginal, parches transdérmicos y comprimidos orales. El anillo vaginal consiste en un cilindro de silastic relleno de etinilestradiol y un progestágeno, el **etonogestrel.** Los esteroides se liberan con una cinética de orden cero (v. cap. 3). El anillo se coloca en la vagina y permanece allí durante 21 días. A continuación se extrae y se coloca un nuevo anillo 7 días más tarde. Durante los 7 días posteriores a la retirada del anillo, se puede producir la menstruación (v. a continuación). El parche anticonceptivo transdérmico está formado por una matriz que libera continuamente etinilestradiol y un progestágeno sintético, la **norelgestromina.** El parche se cambia cada semana durante 3 semanas. En la cuarta semana no se utiliza parche y puede producirse la menstruación.

Los regímenes clásicos de comprimidos de anticonceptivos orales combinados consisten en 21 días de fármaco seguidos

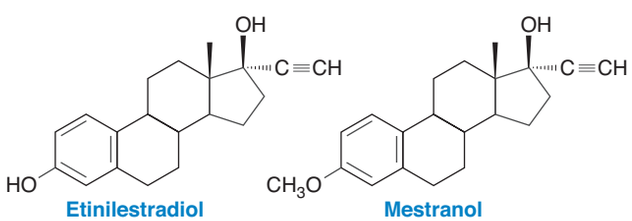


FIGURA 29-9. Estructura de los estrógenos sintéticos. El etinilestradiol y el mestranol se utilizan en anticonceptivos combinados estrógeno-progestágenos.

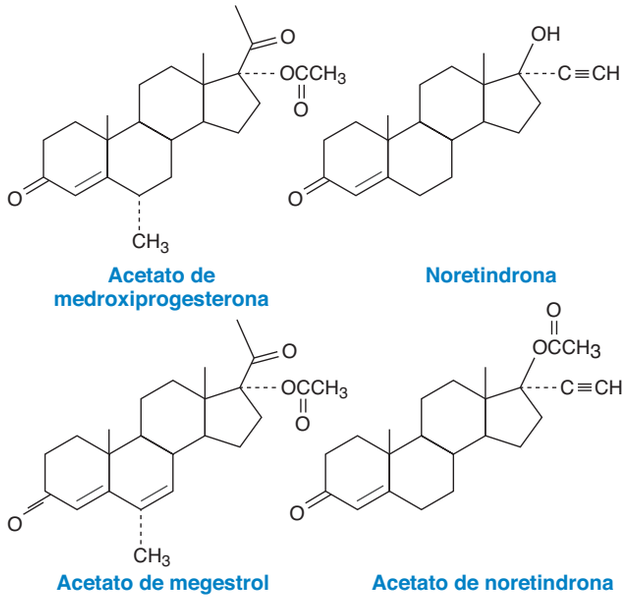


FIGURA 29-10. Estructura de los progestágenos sintéticos. El acetato de medroxiprogesterona se combina con frecuencia con los estrógenos para tratamiento hormonal en las mujeres posmenopáusicas. El acetato de megestrol suele utilizarse como tratamiento para el cáncer de endometrio. La noretindrona fue el primer progestágeno sintetizado en cantidades suficientes para producir anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno en masa. El acetato de noretindrona suele utilizarse en anticonceptivos; se metaboliza al compuesto original, noretindrona.

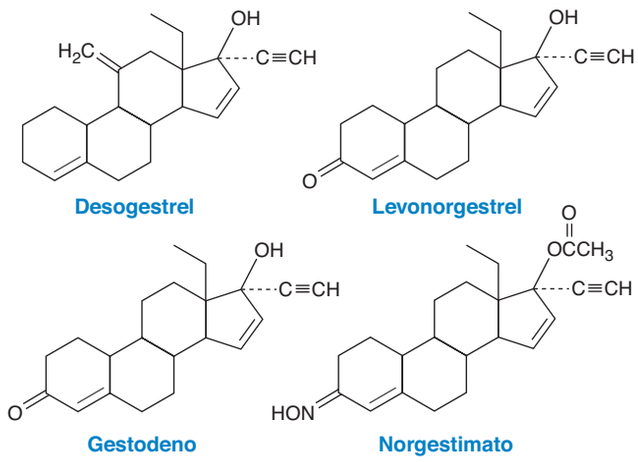


FIGURA 29-11. Estructura de los progestágenos utilizados habitualmente en los anticonceptivos orales. El levonorgestrel es el más androgénico de los progestágenos utilizados habitualmente. El gestodeno, el norgestimato y el desogestrel son menos androgénicos que el levonorgestrel.

de 7 días de un comprimido de placebo. El período de placebo de 7 días elimina la estimulación hormonal exógena haciendo que el endometrio se desprenda y dé lugar a un sangrado por deprivación. Puesto que la administración de progestágeno durante todo el ciclo inhibe el crecimiento proliferativo del endometrio, la mayoría de las mujeres experimentan períodos menstruales más leves cuando toman anticonceptivos orales combinados, y el ciclo menstrual de la mujer suele hacerse más regular. La formulación del ciclo 21-7 está diseñada para simular un ciclo de 28 días, aunque es relativamente arbitrario. Combinando envases de píldoras, pueden prescribirse con facilidad regímenes de «ciclo largo» de 42 comprimidos de hormonas activas seguidos de 7 días de comprimidos sin hormonas o 63 comprimidos con hormona activa seguidos de 7 días de comprimidos sin hormonas. Los regímenes de «ciclo largo» reducen la frecuencia de sangrado menstrual, pero aumentan la frecuencia de sangrado irregular no programado, el denominado sangrado intermenstrual. Se dispone de una formulación de un ciclo aún más largo de etinilestradiol y levonorgestrel, en la que se administra la combinación de fármacos durante 84 días, seguidos de 7 días de placebo. Esta formulación tiene una eficacia anticonceptiva similar a la del régimen clásico y reduce a cuatro el número total de ciclos menstruales al año. También se dispone de formulaciones que contienen 24 píldoras con hormona y 4 de placebo. Una ventaja de esta formulación es que no es tan probable que se produzca la ovulación si la mujer olvida iniciar su nuevo ciclo de comprimidos durante 3 o 4 días.

Las formulaciones de anticonceptivos orales combinados incluyen esquemas hormonales monofásicos y trifásicos. La formulación estándar, utilizada por la mayoría de las mujeres, es una dosis constante (monofásica) de estrógeno y progestágeno durante 21 días. Las formulaciones trifásicas incorporan una dosis constante de estrógeno con una dosis de progestágeno que aumenta cada semana durante los 21 días del ciclo. *La principal ventaja de la administración trifásica es que se reduce la cantidad total de progestágeno que se administra cada mes*. De hecho, la tendencia general en los últimos años ha sido disminuir las cantidades administradas de estrógeno y progestágeno a la mínima cantidad necesaria para inhibir la ovulación. Sin embargo, no se han observado claras diferencias en los efectos adversos o en la eficacia clínica de la terapia monofásica en comparación con la trifásica. En general se prefiere la menor dosis efectiva de etinilestradiol, ya que se cree que la dosis baja de estrógenos reduce el riesgo de trombosis venosa profunda (v. a continuación).

Se han realizado diversos estudios para evaluar los efectos adversos del uso a largo plazo de anticonceptivos. Estos estudios han demostrado que los anticonceptivos orales aumentan la incidencia de **trombosis venosa profunda** y de **embolia pulmonar.** Estas complicaciones se producen con poca frecuencia, y el número absoluto de acontecimientos adversos es bajo. Es interesante destacar, que el embarazo se asocia a un riesgo mayor de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar que el tratamiento con anticonceptivos que contengan estrógenos. Los estudios no han demostrado ningún aumento (o disminución) del cáncer de mama. El uso de anticonceptivos orales se asocia a un aumento de **enfermedades de la vesícula biliar,** ya que los estrógenos aumentan la concentración biliar de colesterol en relación con la de las sales biliares, y la disminución resultante de la solubilidad del colesterol favorece la formación de cálculos biliares. *No deben administrarse anticonceptivos orales a mujeres de más de 35 años que fuman, ya que la administración de anticonceptivos a esta población se asocia a un aumento de episodios cardiovasculares trombóticos.*

Algunos estudios recientes se han centrado más en los beneficios que en los efectos adversos de los anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales combinados modernos *reducen* el riesgo de cáncer de endometrio, quizá porque la administración constante de un progestágeno inhibe el crecimiento de éste. Además, la administración exógena de una combinación estrógeno-progestágeno reduce el riesgo de cáncer de ovario, probablemente al disminuir los valores de gonadotropinas circulantes. *En conjunto, el consenso es que los anticonceptivos orales tienen más efectos médicos beneficiosos que perjudiciales*.

Anticonceptivos de progestágeno solo

En las situaciones en las que pueden estar contraindicados los estrógenos, podría estar indicado el uso de dosis orales bajas continuas de progestágenos. Los dos anticonceptivos orales de progestágenos solos disponibles en Estados Unidos, a los que se conoce comúnmente como «minipíldora», son el **norgestrel** y la **noretindrona.**

Los anticonceptivos de progestágenos solos evitan la ovulación del 70 % al 80 % de las veces, quizá debido a que los progestágenos alteran la frecuencia de los pulsos de GnRH y disminuyen la respuesta de la hipófisis anterior a la GnRH. A pesar de la relativa elevada frecuencia de ovulación, esta forma de anticoncepción es efectiva en un 96 % a 98 %, lo que sugiere que también deben funcionar mecanismos secundarios, como alteraciones en el moco cervical, receptividad endometrial y peristaltismo tubárico. Como la progesterona inhibe la proliferación endometrial y favorece la secreción endometrial, puede darse también el caso de que un óvulo no pueda implantarse en un endometrio que está continuamente expuesto a progestágenos. Las pacientes que toman estos fármacos no suelen menstruar, pero con frecuencia presentan manchado intermenstrual y períodos menstruales ligeros irregulares durante el primer año de administración.

Se dispone también de anticonceptivos orales de progestágenos solos en forma de inyectables e implantes. El **acetato de medroxiprogesterona** (formulado con 104 mg para inyección subcutánea o 150 mg para inyección intramuscular) puede administrarse por vía parenteral cada 3 meses (fig. 29-10). Esta forma de dosificación es especialmente efectiva en mujeres que tienen dificultad para recordar tomar el fármaco a diario (píldora) o semanalmente (parche). También se dispone de un implante de silastic que libera **etonogestrel** y es efectivo durante 3 años. El implante suele insertarse en el borde radial del antebrazo.

Anticonceptivo poscoital (del día después)

La anticoncepción poscoital hace referencia a la administración de medicación para evitar embarazos tras el fallo de un anticonceptivo de barrera (rotura de un condón) o una relación sexual reciente sin protección (incluida la violación). Históricamente, para la anticoncepción poscoital se administraban comprimidos de estrógeno-progestágeno. Estudios clínicos recientes han demostrado que el anticonceptivo de emergencia más eficaz y con los menores efectos adversos es el **levonorgestrel** a dosis de 1,5 mg por vía oral, administrado como dosis única tan pronto como sea posible tras la exposición. El régimen es más efectivo si se administra dentro de las 120 h de la exposición. El levonorgestrel es un potente progestágeno que puede bloquear el pico de LH, alterar la ovulación normal y producir cambios endometriales que impiden la implantación.

Anticoncepción masculina

El objetivo de la anticoncepción hormonal masculina es suprimir la producción endógena de esperma de una forma reversible, generando un estado de azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) sin suprimir la libido y sin producir disfunción

eréctil. Conseguir una inhibición fiable de la espermatogénesis es una tarea difícil, ya que incluso una reducción del 99 % de la espermatogénesis podría dar lugar a un número suficiente de espermatozoides viables para la fecundación. Los estudios iniciales de la anticoncepción masculina se centraron en la administración parenteral de ésteres de testosterona como el enantato de testosterona o el undecanoato de testosterona. Como producto final del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción, la testosterona suprime de forma importante la liberación de gonadotropinas. La reducción de LH y FSH plasmáticas hace que no sean capaces de estimular la función de las células de Sertoli, lo que da lugar a una reducción de la espermatogénesis. En un ensayo clínico a gran escala, este enfoque produjo una tasa de fracasos anticonceptivos de 1 por 100 varón/años.

Ensayos clínicos recientes indican que la administración conjunta de un andrógeno y un progestágeno puede ser superior a la de un andrógeno aislado en la supresión de la espermatogénesis, ya que la combinación suprime de una forma más completa la secreción de GnRH y la liberación de gonadotropinas. Las siguientes combinaciones se han mostrado efectivas como anticoncepción masculina reversible: **enantato de testosterona** parenteral más levonorgestrel oral diario; **undecanoato de testosterona** parenteral más acetato de medroxiprogesterona inyectable, y administración transdérmica de testosterona junto a un progestágeno sintético, la **nestorona.** Las dificultades principales de este enfoque han sido la amplia variabilidad en el grado de inhibición de la espermatogénesis entre las poblaciones (en promedio, sólo el 60 % de los varones se convierten en azoospérmicos) y los importantes efectos adversos de acné, aumento de peso, policitemia y un posible aumento del tamaño de la próstata.

Hormonas y análogos hormonales: restitución

Los estrógenos, progestágenos y andrógenos se utilizan como tratamientos de restitución en casos de déficit hormonales.

Estrógenos y progestágenos

La observación de que la pérdida de estrógenos en la menopausia tiene muchos efectos perjudiciales ha llevado al desarrollo de tratamientos hormonales de restitución perimenopáusicos y posmenopáusicos (v. cap. 31 para más detalles). La principal indicación para este tipo de tratamientos es suprimir los sofocos y tratar la atrofia de los tejidos urogenitales que puede manifestarse, como la sequedad vaginal.

En las mujeres con útero, el tratamiento con estrógenos debe combinarse con tratamiento con progestágenos para evitar la inducción de cáncer de endometrio. La Women's Health Initiative (WHI) es un ensayo clínico amplio que evaluó los beneficios y riesgos para la salud del tratamiento hormonal en mujeres posmenopáusicas. Ensayos clínicos separados estudiaron estrógenos solos frente a placebo en mujeres histerectomizadas, y estrógeno-progestágeno continuo en mujeres con útero. En la tabla 29-3 se presentan los resultados del estudio, expresados como riesgo relativo de varios criterios de valoración del tratamiento hormonal frente al placebo. El tratamiento con estrógenos no produjo un aumento del riesgo de enfermedad coronaria o de cáncer de mama, pero sí aumentó el riesgo de accidentes cerebrovasculares y de tromboembolia, y disminuyó el riesgo de fracturas osteoporóticas. El tratamiento continuo con estrógeno-progestágeno aumentó el riesgo de accidentes cardiovasculares, cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares, y disminuyó el riesgo de fracturas osteoporóticas (v. cap. 31). Con este balance riesgo-beneficios la recomendación actual en las mujeres posmenopáusicas es utilizar el tratamiento hormonal sólo para tratar síntomas molestos, como los vasomotores o la sequedad vaginal, y utilizar la dosis más baja posible de tratamiento hormonal durante el período más corto posible. Desde que se publicaron los resultados del estudio WHI en 2002 se ha producido una notable disminución del número de mujeres posmenopáusicas que utilizan tratamiento estrógeno-progestágeno y una reducción paralela del número de cáncer de mama diagnosticado.

TABLA 29-3. Resumen de los hallazgos de la Women's Health Initiative

	ESTRÓGENO SOLO FRENTE A PLACEBO	ESTRÓGENO-PROGESTÁGENO CONTINUO FRENTE A PLACEBO
Tamaño muestral	10739	16608
Edad media de los sujetos	63 años	63 años
Duración media del uso de hormonas	6,8 años	5,2 años
Enfermedad coronaria	0,91 (0,75-1,12)	1,29 (1,02-1,63)
Cáncer de mama	0,77 (0,59-1,01)	1,26 (1,00-1,59)
Ictus	1,39 (1,10-1,77)	1,41 (1,07-1,85)
Embolismo pulmonar	1,34 (0,87-2,06)	2,13 (1,39-3,25)
Fractura osteoporótica de cadera	0,61 (0,41-0,91)	0,67 (0,47-0,96)
Fractura osteoporótica vertebral	0,62 (0,42-0,93)	0,65 (0,46-0,92)

Los datos representan *hazard ratios* (cociente de riesgos instantáneos, con un intervalo de confianza del 95 %) de diversos sucesos durante el tratamiento con terapia hormonal o con placebo. Los intervalos de confianza que superan el valor 1,00 no son estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

Se dispone de muchos progestágenos sintéticos para uso como tratamiento hormonal en las mujeres posmenopáusicas. Estudios epidemiológicos recientes han comunicado que la progesterona micronizada puede asociarse a un menor riesgo de cáncer de mama que otros progestágenos sintéticos utilizados con frecuencia, como el acetato de medroxiprogesterona. La micronización es un proceso por el que se sintetizan cristales de progesterona con un diámetro en el intervalo nanométrico, lo que facilita su absorción cuando se administran por vía oral.

A igual que los anticonceptivos, el tratamiento hormonal está disponible en comprimidos orales, parches transdérmicos y anillos y comprimidos vaginales. El anillo vaginal que libera estradiol con una velocidad de dosificación controlada (v. cap. 54) proporciona una administración local de estrógenos y una absorción sistémica mínima del fármaco. El anillo vaginal constituye un tratamiento efectivo para la sequedad y la atrofia vaginal posmenopáusica.

Andrógenos

La terapia de restitución con andrógenos es un tratamiento efectivo para el hipogonadismo. La testosterona oral no es eficaz debido a su elevado metabolismo de primer paso hepático. Dos ésteres de testosterona, el **enantato de testosterona** y el **cipionato de**

testosterona, pueden administrarse por vía intramuscular. Una preparación de cualquiera de estos dos fármacos, inyectada cada 2-4 semanas, aumenta la concentración plasmática de testosterona hasta concentraciones fisiológicas en los varones con hipogonadismo. También se han desarrollado **parches transdérmicos de testosterona;** este sistema de administración de fármacos tiene la ventaja de que las concentraciones de testosterona plasmática se mantienen relativamente constantes y se evita el metabolismo de primer paso hepático. También se dispone de testosterona en forma de gel tópico; con el uso de esta preparación con un esquema de aplicación una vez al día, las concentraciones plasmáticas de testosterona aumentan de manera gradual hasta que se alcanzan valores fisiológicos de reemplazo después de 1 mes de aplicación. La testosterona también puede administrarse en forma de comprimidos que se adhieren a la mucosa bucal, lo que da lugar a una rápida absorción sistémica del fármaco.

Los varones de edad avanzada a veces desarrollan signos y síntomas de hipogonadismo, tales como disminución de la energía, disminución de la libido, ginecomastia, disminución de la masa muscular y crecimiento del vello facial. Las guías clínicas recientes recomiendan ofrecer tratamiento de restitución con andrógenos sólo a varones con síntomas y signos fehacientes de hipogonadismo y valores bajos de testosterona en plasma (< 3,0 ng/ml). La testosterona no debe administrarse a los pacientes con cáncer de próstata, ya que puede estimular el crecimiento del tumor.

Algunos atletas abusan de los andrógenos por autoadministración de dosis supraterapéuticas. Los andrógenos han demostrado un aumento de la masa muscular y la masa magra. En una encuesta, aproximadamente el 5 % de los atletas de instituto respondieron que habían utilizado suplementos de andrógenos. Se ha abusado de casi todos los tipos de andrógenos para intentar mejorar el rendimiento atlético, incluidos los precursores de las hormonas suprarrenales androstenodiona y deshidroepiandrosterona. Laboratorios encubiertos están continuamente inventando nuevos andrógenos sintéticos que aún no han sido identificados mediante programas estándar de detección de sustancias. Estos andrógenos de «diseño» intentan mejorar el rendimiento atlético y ser indetectables por las autoridades reguladoras deportivas. Las dosis farmacológicas de andrógenos suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-reproducción, lo que da lugar a la supresión de la función testicular, una menor producción de espermatozoides y alteraciones en la fecundidad. Muchos andrógenos pueden ser convertidos en estrógenos por la aromatasa, por lo que las dosis farmacológicas de andrógenos también pueden producir un aumento de estrógenos en plasma, dando lugar a ginecomastia. Además, las concentraciones plasmáticas elevadas de andrógenos se asocian a eritrocitosis, acné grave y alteraciones del metabolismo lipídico (aumento de lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad). Algunos atletas han comenzado recientemente a utilizar inyecciones de hCG para estimular la producción endógena de testosterona por las células de Leydig, con la esperanza de evitar ser detectados por las autoridades deportivas. Los MSRE y los inhibidores de la aromatasa también han sido utilizados por atletas en un intento de aumentar la secreción de LH endógena y la producción de testosterona por las células de Leydig.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Las hormonas reproductoras masculinas y femeninas comparten entre sí la superposición de mecanismos importantes. Los andrógenos, estrógenos y progestágenos son hormonas esteroideas que ejercen su acción fisiológica mediante la unión a receptores intracelulares, translocación al núcleo y la alteración de la transcripción de genes. La evidencia reciente sugiere que los estrógenos también pueden actuar sobre los receptores de membrana para mediar efectos no genómicos. Las alteraciones en los efectos fisiológicos de las hormonas reproductoras pueden implicar la interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-reproducción, crecimiento inadecuado de tejidos hormonodependientes o la disminución de la actividad de las hormonas gonadales en los tejidos diana. Los agentes farmacológicos disponibles en la actualidad pueden modificar el eje endocrino (p. ej., agonistas de la GnRH), inhibir la síntesis de hormonas activas (p. ej., inhibidores de la 5α-reductasa, inhibidores de la aromatasa) o inhibir los efectos en el órgano diana sobre el receptor (p. ej., los MSRE, antiandrógenos, la mifepristona). Los anticonceptivos orales, como las combinaciones de estrógeno y progestágeno y los anticonceptivos con progestágeno solo, interrumpen el exquisito ritmo cíclico menstrual y de este modo suprimen la ovulación. El desarrollo de un anticonceptivo masculino eficaz ha encontrado una serie de obstáculos, pero representaría un gran avance farmacológico en el futuro. También se están realizando emocionantes progresos en el diseño de nuevos MSRE que poseen diversas actividades tejido-específicas; estas investigaciones pueden dar lugar a nuevos agentes efectivos tanto para la prevención del cáncer de mama como para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Lecturas recomendadas

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712. *(Informes de los datos de «estrógenos solos frente a placebo» que se presentan en la tabla 29-3.)*

Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1109–1115. *(El bazedoxifeno es uno de los muchos MSRE nuevos que se están desarrollando para tratar los problemas asociados con la menopausia. El bazedoxifeno es un agonista estrogénico en el hueso y un antagonista en el endometrio y la mama.)*

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1995–2010. *(Los varones de edad avanzada deberían tener síntomas evidentes de hipogonadismo y concentraciones séricas bajas de testosterona para ser tratados mediante restitución con andrógenos.)*

Chlebowski RY, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573–587. *(Tras la publicación en 2002 de los resultados del estudio WHI, se produjo una notable disminución del número de mujeres menopáusicas que utilizan terapia estrógeno-progestágeno y una reducción paralela en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama.)*

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223–1236. *(Revisión con orientación clínica del síndrome de ovario poliquístico, el diagnóstico de la paciente que se presenta en este capítulo.)*

Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1910–1915. *(La administración de testosterona es un anticonceptivo efectivo. No se ha estudiado completamente el perfil de seguridad de este enfoque.)*

Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist, elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:545–551. *(Un antagonista no peptídico de la GnRH activo por vía oral representaría un nuevo fármaco importante para la supresión del eje hipófisis-reproducción.)*

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333. *(Informes de los datos de «estrógenos solos frente a placebo» que se presentan en la tabla 29-3.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la reproducción

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
AGONISTAS DE LA GONADOLIBERINA (GnRH) *Mecanismo: continuo: inhibe la liberación de LH y FSH; pulsátil: estimula la liberación de LH y FSH*				
Gonadorelina **Goserelina** **Histrelina** **Leuprorelina** **Nafarelina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 26			
ANTAGONISTAS DE LA GONADOLIBERINA (GnRH) *Mecanismo: antagonistas del receptor GnRH*				
Cetrorelix **Ganirelix**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 26			
INHIBIDORES DE LA CONVERSIÓN PERIFÉRICA DE TESTOSTERONA A DIHIDROTESTOSTERONA (DHT) *Mecanismo: inhiben la 5α-reductasa, la enzima que convierte la testosterona en DHT en próstata, hígado y piel. La finasterida es un inhibidor selectivo de la 5α-reductasa de tipo II, mientras que la dutasterida inhibe a la 5α-reductasa de ambos tipos, I y II*				
Finasterida **Dutasterida**	Hiperplasia benigna de próstata (finasterida y dutasterida) Alopecia androgénica (finasterida)	*Cáncer de mama en varones (muy poco frecuente y en investigación)* Dolorimiento mamario, disminución de la libido, disfunción eréctil, alteraciones de la eyaculación	Embarazo, sospecha o conocido Mujeres y niños	Mejoran los síntomas de la disminución del flujo de orina Alternativa potencial a la resección transuretral de la próstata Un año de tratamiento puede dar lugar a una reducción del tamaño de la próstata de hasta el 25 %; la finasterida es más efectiva en los pacientes con próstatas de gran tamaño Las mujeres no deben manipular los comprimidos de finasterida o de dutasterida
INHIBIDORES DE LA AROMATASA *Mecanismo: anastrozol y letrozol son inhibidores competitivos de la aromatasa, la enzima que cataliza la formación de estrógenos a partir de los precursores andrógenos. El exemestano y el formestano son inhibidores irreversibles (covalentes) de la aromatasa*				
Anastrozol **Letrozol** **Exemestano** **Formestano**	Tratamiento y prevención del cáncer de mama en estadio precoz, localmente avanzado y metastásico con receptores estrogénicos positivos	*Fracturas osteoporóticas, tromboflebitis, hipercolesterolemia, sangrado vaginal profuso* Edema periférico, exantemas, náuseas, artralgias, dolor óseo, cefalea, depresión, disnea	Hipersensibilidad a anastrozol, letrozol, exemestano o formestano	Los inhibidores de la aromatasa se utilizan para tratar los tumores estrogenodependientes Los inhibidores de la aromatasa pueden ser más efectivos que los antagonistas de los receptores estrogénicos (RE) o los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE) en el tratamiento del cáncer de mama Debido a la profunda supresión de la acción de los estrógenos, las mujeres que toman inhibidores de la aromatasa presentan un riesgo importante de fracturas osteoporóticas

Golan3e_CH29_cast.indd 520 18/03/12 20:03

Golan3e_CH29_cast.indd 521

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (MSRE) *Mecanismo: antagonistas de los estrógenos en algunos tejidos y agonistas estrogénicos en otros. La base de la selectividad tisular puede estar relacionada con la expresión tisular específica de los subtipos de RE y la capacidad diferencial del complejo ligando-receptor de reclutar coactivadores y correpresores de la transcripción*				
Tamoxifeno	Prevención del cáncer de mama Tratamiento paliativo del cáncer de mama metastásico Tratamiento adyuvante del cáncer de mama tras extirpación primaria del tumor (tumorectomía)	*Neoplasias malignas del endometrio, ictus, cataratas, embolia pulmonar* Sofocos, alteraciones de la menstruación, secreción vaginal	Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar si se utiliza para la prevención del cáncer de mama o para el carcinoma ductal *in situ;* en pacientes con cáncer de mama invasivo, los beneficios del tamoxifeno son superiores a los riesgos de enfermedad tromboembólica recurrente Embarazo	Es un antagonista de los RE en el tejido mamario y un agonista parcial en el endometrio y el hueso El tamoxifeno estimula el crecimiento endometrial, por lo que la administración de éste se asocia a un aumento de cuatro a seis veces la incidencia de cáncer de endometrio Suele administrarse durante no más de 5 años, para minimizar el riesgo de cáncer de endometrio yatrógeno
Clomifeno	Infertilidad femenina debido a trastorno ovulatorio	*Tromboembolia* Quistes ováricos, hipertrofia ovárica, sofocos, síntomas vasomotores, molestias abdominales	Embarazo Disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada Enfermedad hepática Carcinoma endometrial Quistes ováricos Lesión intracraneal orgánica	Es un antagonista de los RE en el hipotálamo y la hipófisis anterior y un agonista parcial en los ovarios; desinhibe la liberación de GnRH, produciendo aumento de LH y FSH; el aumento de FSH aumenta el crecimiento de los folículos, dando lugar a una señal desencadenante estrogénica, el pico de LH y la ovulación Al contrario que la FSH exógena, el uso del clomifeno rara vez se asocia con el síndrome de hiperestimulación ovárica
Bazedoxifeno (en investigación)	Osteoporosis			En ensayos clínicos
Ospemifeno (en investigación)	Atrofia vulvovaginal, sequedad vaginal			En ensayos clínicos
Raloxifeno	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 31			
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS *Mecanismo: inhibición competitiva de la unión de los estrógenos al receptor, bloqueando la acción de los estrógenos en los tejidos diana*				
Fulvestrant	Tratamiento del cáncer de mama metastásico con RE positivos en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad tras terapia antiestrogénica	Náuseas, astenia, dolor, vasodilatación (sofocos), cefalea	Embarazo	Antagonista puro de los RE sin actividad agonista; se une con elevada afinidad al RE, evitando la dimerización del receptor y aumentando la degradación del receptor; a veces se conoce como el primero de una nueva clase de reguladores a la baja selectivos de los RE (RBSRE; SERDs, *selective estrogen receptor down-regulators*)

Continúa

18/03/12 20:03

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la reproducción *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ANDROGÉNICOS *Mecanismo: inhibición competitiva de la unión de la dihidrotestosterona (DHT) y testosterona al receptor, bloqueando la acción de la testosterona y DHT en los tejidos diana*				
Flutamida	Cáncer de próstata metastásico Hiperplasia benigna de próstata	*Hepatotoxicidad, trastornos del sistema hematopoyético* Sofocos, diarrea, náuseas, exantemas	Insuficiencia hepática grave	La flutamida se compara de forma favorable con la monoterapia con leuprorelina en el tratamiento del cáncer de próstata La flutamida es más efectiva combinada con castración médica o quirúrgica
Espironolactona	Hirsutismo Acné vulgar Hipertensión Edema asociado a insuficiencia cardíaca, cirrosis (con o sin ascitis) o síndrome nefrótico Hipopotasemia Aldosteronismo primario	*Acidosis metabólica hiperpotasémica, hemorragia gastrointestinal, agranulocitosis, lupus eritematoso sistémico, cáncer de mama (no demostrado)* Ginecomastia, dispepsia, letargia, menstruación anormal, impotencia, exantemas	Anuria Hiperpotasemia Insuficiencia renal aguda	Antagonista del receptor de la aldosterona que también tiene importante actividad antagonista en el receptor androgénico Se utiliza como inhibidor competitivo de la unión de la testosterona y la DHT a los receptores androgénicos La drospirenona (derivada de la espironolactona) tiene efectos tanto progestágenos como antiandrogénicos; se utiliza como progestágeno en algunos anticonceptivos estrógeno-progestágeno
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA *Mecanismo: inhibición de la unión de la progesterona al receptor; las diferencias en la especificidad tisular de mifepristona y asoprisnil se deben probablemente a sus diferencias en la influencia sobre la unión a coactivadores y correpresores de la transcripción al complejo progesterona-receptor*				
Mifepristona (RU-486)	Aborto (hasta el día 63 de gestación)	*Prolongación del tiempo de sangrado, infecciones bacterianas, sepsis* Náuseas, vómitos, diarrea, calambres, sangrado vaginal anormal, cefalea	Insuficiencia suprarrenal crónica Embarazo ectópico Trastornos hemorrágicos Tratamiento anticoagulante Porfirias hereditarias Dispositivo intrauterino Masa anexial no diagnosticada	La mifepristona (RU-486) es un antagonista del receptor de la progesterona que se utiliza para inducir el aborto El bloqueo de la acción de la progesterona da lugar a descomposición y necrosis de la decidua, y la falta de nutrición de ésta produce la muerte del blastocisto y su desinserción del útero La mifepristona suele administrarse en secuencia con el misoprostol, un análogo de las prostaglandinas, que estimula las contracciones uterinas; la administración concomitante de misoprostol puede causar náuseas y vómitos A concentraciones elevadas, la mifepristona también bloquea el receptor glucocorticoide, lo que lo hace útil para tratar patologías potencialmente mortales asociadas con un exceso importante de glucocorticoides, como el síndrome de ACTH ectópica
Asoprisnil	Fármaco en investigación para el tratamiento de endometriosis y leiomiomas uterinos (fibroides)	En investigación	En investigación	Antagonista del receptor de la progesterona que inhibe el crecimiento de los tejidos derivados del endometrio y miometrio; los estudios preliminares indican que el asoprisnil puede ser efectivo en el tratamiento de la endometriosis y los leiomiomas uterinos (fibroides)

Golan3e_CH29_cast.indd 522 18/03/12 20:04

Golan3e_CH29_cast.indd 523

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS ESTRÓGENO-PROGESTÁGENOS *Mecanismo: supresión de la secreción de GnRH, LH y FSH y del desarrollo folicular, lo que inhibe la ovulación; los mecanismos secundarios de prevención del embarazo incluyen alteraciones del peristaltismo tubárico, de la receptividad endometrial y de la secreción de moco cervical que, en conjunto, evitan el transporte correcto del óvulo y los espermatozoides*				
Estrógenos: **Etinilestradiol** **Mestranol** ***Progestágenos:*** **Norgestrel** **Levonorgestrel** **Acetato de noretindrona** **Etinodiol** **Norgestimato** **Gestodeno** **Desogestrel** **Drospirenona**	Anticoncepción	*Tromboembolia arterial y venosa, embolia pulmonar, trombosis cerebral, enfermedad de la vesícula biliar, hipertensión, neoplasias hepáticas* Menstruación anormal, sangrado intermenstrual, sensibilidad mamaria, distensión abdominal, migraña, variación de peso corporal	Cáncer de mama Cáncer de endometrio u otras neoplasias estrogenodependientes Enfermedad cerebrovascular o coronaria Ictericia colestásica del embarazo o ictericia previa por uso de anticonceptivos hormonales Tumores benignos o malignos del hígado Hipertensión grave Inmovilización prolongada Embarazo Mujeres fumadoras de más de 35 años de edad Trastornos trombóticos	La actividad estrogénica sin oposición aumenta el riesgo de cáncer endometrial, por lo que en las mujeres con útero los estrógenos se administran siempre junto con un progestágeno Los progestágenos tienen una actividad androgénica variable El norgestrel y el levonorgestrel tienen la mayor actividad androgénica; la noretindrona y el acetato de noretindrona tienen una actividad androgénica moderada; el etinodiol, el norgestimato, el gestodeno y el desogestrel tienen baja reactividad cruzada sobre el receptor androgénico; la drospirenona es un progestágeno sintético que también tiene actividad antiandrogénica Los anticonceptivos combinados estrógeno-progestágenos están disponibles en comprimidos orales, un anillo vaginal y parches transdérmicos Las formulaciones orales trifásicas tienen cantidades totales menores de progestágenos cada mes Se prefiere utilizar la dosis efectiva menor de etinilestradiol para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda El levonorgestrel se utiliza también para la anticoncepción poscoital (píldora del día después)
ANTICONCEPTIVOS DE PROGESTÁGENO SOLO *Mecanismo: alteran la frecuencia de los pulsos de GnRH y disminuyen la respuesta de la hipófisis anterior a la GnRH. Los mecanismos secundarios de prevención del embarazo incluyen las alteraciones del peristaltismo de las trompas, de la receptividad endometrial y de las secreciones de moco cervical que, en conjunto, evitan el transporte adecuado del óvulo y los espermatozoides*				
Norgestrel **Noretindrona** **Acetato de medroxiprogesterona (inyectable)** **Etonogestrel (implante de silastic)**	Anticoncepción	Períodos irregulares, sensibilidad mamaria, náuseas, sensación de mareo, cefalea	Enfermedad hepática aguda Tumores hepáticos benignos o malignos Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama Embarazo	Durante el primer año de administración suele producirse sangrado intermenstrual e irregular y períodos menstruales poco abundantes El acetato de medroxiprogesterona puede administrarse por vía parenteral cada 3 meses Un implante de silastic que libera etonogestrel es efectivo durante 3 años El levonorgestrel oral puede utilizarse en la anticoncepción poscoital
ANDRÓGENOS UTILIZADOS PARA LA SUSTITUCIÓN HORMONAL *Mecanismo: sustitución de testosterona para producir los efectos androgénicos, tales como crecimiento y maduración de la próstata, vesículas seminales, pene y escroto; desarrollo de la distribución del pelo masculino; aumento del tamaño laríngeo, engrosamiento de las cuerdas vocales y alteraciones en la musculatura corporal y la distribución del tejido adiposo*				
Enantato de testosterona **Cipionato de testosterona**	Hipogonadismo	*Síndrome de ictericia colestásica, hepatocarcinoma, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata* Acné, ginecomastia, irritación oral con la administración oral, irritación cutánea con la administración transdérmica, posible transferencia a la pareja femenina con la formulación en gel tópico, cefalea	Cáncer de mama en varones Cáncer de próstata Embarazo cuando se utilizan en mujeres	Se han desarrollado varias vías de administración para los tratamientos de restitución con testosterona; la sustitución con testosterona puede administrarse por vía intramuscular, transdérmica y mediante formulación en gel tópico; el sistema de administración transdérmica tiene la ventaja de que las concentraciones plasmáticas de testosterona permanecen relativamente constantes y se evita el metabolismo de primer paso hepático; también puede administrarse la testosterona en forma de comprimidos que se adhieren a la mucosa bucal La terapia de restitución con andrógenos debería ofrecerse sólo a varones con síntomas y signos consistentes con hipogonadismo y concentraciones plasmáticas bajas de testosterona (< 3,0 ng/ml); no debe administrarse testosterona a pacientes con cáncer de próstata Algunos atletas abusan de los andrógenos mediante la autoadministración a dosis superiores a las terapéuticas

18/03/12 20:04

30

Farmacología del páncreas endocrino y de la homeostasis de la glucosa

Aimee D. Shu y Steven E. Shoelson

INTRODUCCIÓN Y CASO 524-525
BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA 524
Anatomía del páncreas 524
Homeostasis de la energía 524
Reposición de energía y estado posprandial 525
Ayuno e inanición 526
Insulina 526
Bioquímica 526
Secreción 526
Acción en los tejidos diana 529
Glucagón 529
Amilina 530
Somatostatina 530
Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) 530
FISIOPATOLOGÍA 530
Diabetes mellitus 530
Diabetes de tipo 1 530
Diabetes de tipo 2 531
Morbilidad y mortalidad 532
Hipoglucemia 532
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 533
Tratamiento de la diabetes 533
Inhibidores de la absorción intestinal de glucosa 533
Tratamiento de restitución con insulina: insulina exógena 533
Secretagogos de la insulina: sulfonilureas y meglitinidas 535
Reducción de la producción hepática de glucosa: biguanidas 535
Análogo de la amilina: pramlintida 535
Tratamientos «incretina» basados en GLP-1 536
Sensibilizadores a la insulina: tiazolidindionas 536
Terapia combinada 536
Tratamiento de la hiperinsulinemia 536
Glucagón como agente terapéutico 537
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 537
Lecturas recomendadas 537

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisa la fisiología y la farmacología de la insulina, el glucagón y las demás hormonas principales que participan en la regulación de la homeostasis de la insulina. La diabetes mellitus, producida por una deficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina, es, desde el punto de vista clínico, la enfermedad más frecuente de estos ejes endocrinos, por lo que la mayor parte de este capítulo está dedicada a la fisiología y la farmacología de la insulina. A los estudiantes de medicina podría interesarles saber que Charles Best, un estudiante de cuarto año de medicina, de Canadá, tuvo un papel importante en la identificación de la insulina. Junto a su mentor, Frederick Banting, Best aisló un extracto de páncreas de perros que podía reducir la glucosa en sangre tanto en perros diabéticos como en humanos. Aunque el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1923 se concedió de forma conjunta al cirujano Frederick Banting y al fisiólogo J.J.R. MacLeod, Banting compartió este premio con Best.

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA

Anatomía del páncreas

El páncreas es un órgano glandular que contiene tejido exocrino y endocrino. La parte exocrina, que constituye el 99% de la masa pancreática, secreta bicarbonato y enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal. Dispersos entre el tejido exocrino se encuentran cerca de un millón de islotes de tejido endocrino que secretan hormonas directamente en la sangre. Estas diminutas glándulas endocrinas, denominadas colectivamente **islotes de Langerhans,** contienen varios tipos celulares diferentes que secretan diferentes hormonas: las **células** α liberan **glucagón;** las **células β** liberan **insulina** y **amilina;** las **células δ** liberan **somatostatina** y gastrina, y las células PP liberan polipéptido pancreático.

Homeostasis de la energía

El almacenamiento y la posterior liberación de nutrientes proporcionan un mecanismo homeostático para la nutrición celular

Golan3e_CH30_cast.indd 524 18/03/12 20:04

CASO

En su chequeo anual, la señora S., de 55 años, aqueja fatiga y micción frecuente (poliuria), incluso por la noche. También declara beber gran cantidad de líquidos (polidipsia) para saciar su sed. Aunque estos síntomas han estado presentes durante un tiempo y van empeorando, a la señora S. le resulta difícil señalar el momento exacto en el que comenzaron. Niega la presencia de otros síntomas urinarios como dolor con la micción, sangre en orina, goteo e incontinencia. Entre sus antecedentes médicos destaca una hiperlipidemia de 10 años de duración. Ambos padres fallecieron por enfermedad coronaria a principio de la década de 1960.

En la exploración física se observa que la señora S. es moderadamente obesa, pero por lo demás normal. En su orina se detecta glucosa, aunque las proteínas y los cuerpos cetónicos son negativos. En las analíticas sanguíneas destaca glucemia elevada (240 mg/dl), colesterol total elevado (340 mg/dl) y aumento de la HbA_{1c} (una determinación de glucosa unida de forma covalente a la hemoglobina; 9,2 %). El médico explica a la señora S. que sufre diabetes de tipo 2. En esta enfermedad, el organismo no responde de forma normal a la insulina (resistencia a la insulina) y no puede producir una cantidad suficiente de ella para superar esta resistencia.

El médico comenta con la señora S. la importancia de disminuir la ingesta calórica y aumentar el ejercicio para mejorar su situación metabólica. También le prescribe metformina (una biguanida) para su diabetes.

Preguntas

1. ¿Cuáles son las acciones celulares y moleculares de la insulina?
2. ¿Cuál es la etiología de la diabetes mellitus y en qué difiere la diabetes mellitus de tipo 1 de la de tipo 2?
3. Además de para aliviar la poliuria y la polidipsia, ¿por qué es importante controlar la diabetes de la señora S. (es decir, qué complicaciones agudas y crónicas podrían producirse)?
4. ¿Qué indican la glucemia y las concentraciones de HbA_{1c} sobre la diabetes de la señora S.? ¿Existen situaciones en las que un parámetro podría estar elevado y el otro normal?
5. ¿Por qué eligió el médico de la señora S. la metformina para el tratamiento de la diabetes?

permanente en ausencia de ingesta continua de alimentos. En la captación, utilización, almacenamiento y liberación de nutrientes participan múltiples hormonas. La insulina favorece la captación y almacenamiento de la glucosa y otras moléculas pequeñas que contienen energía. El **péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)** del tracto gastrointestinal aumenta la liberación de insulina en respuesta a la ingesta de comida, mientras que la amilina suprime la producción endógena de glucosa en el hígado. Las **hormonas «contrarreguladoras»** glucagón, catecolaminas (es decir, noradrenalina y adrenalina del sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal), glucocorticoides (es decir, el cortisol de la corteza suprarrenal) y hormona del crecimiento (de la hipófisis) se oponen a la acción de la insulina y promueven la liberación de nutrientes (tabla 30-1). La glucosa en sangre (glucemia) se determina con facilidad y proporciona una indicación fiable del equilibrio de la insulina y las hormonas contrarreguladoras. Este equilibrio suele mantener normalmente las concentraciones de glucosa en un intervalo estrecho (70-120 mg/dl), independientemente de una ingesta reciente de alimentos. La hipoglucemia es peligrosa, ya que los órganos, en particular el cerebro, dependen de un suministro constante de glucosa para su correcto funcinamiento. Y al contrario, la hiperglucemia crónica es tóxica para muchas células y tejidos.

Reposición de energía y estado posprandial

Después de una comida, los hidratos de carbono complejos se descomponen en monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa) en la luz del tracto gastrointestinal y son transportados hasta las células epiteliales gastrointestinales por una combinación de transportadores activos y pasivos de la membrana apical. A continuación, los azúcares son transportados por transportadores de la membrana basal desde el citosol de las células epiteliales a los espacios intercelulares desde donde los azúcares continúan hacia el torrente circulatorio. El aumento de la glucemia es la señal para que las células β del páncreas liberen insulina, que entra en la vena porta. El hígado, por lo tanto, recibe las concentraciones más elevadas de insulina junto con los nutrientes absorbidos desde el tracto digestivo. *El hígado y los otros tejidos de reserva energética, como el músculo esquelético y el tejido adiposo, son los principales tejidos diana para la insulina* (fig. 30-1). La insulina actúa también sobre las células α del páncreas para suprimir la secreción de glucagón.

La **leptina** es una hormona que también tiene una función sobre la respuesta neuroendocrina al depósito de energía y en el equilibrio energético a largo plazo. La leptina es secretada por los adipocitos, y su concentración en plasma es proporcional a la masa grasa total. *Por lo tanto, la leptina envía señales desde la periferia al sistema nervioso central (SNC) de que los depósitos de energía (en forma de tejido adiposo) están llenos.* La leptina también suprime el apetito, lo que hace que el organismo cambie de un estado de acumulación de energía a un estado de uso de energía. Este cambio permite la puesta en marcha de otras funciones, como el crecimiento y la reproducción. Al contrario, la ausencia de leptina (como sucede en la inanición prolongada) conduce a un aumento persistente del apetito y a la supresión de las funciones que consumen energía.

Un mediador intracelular fundamental del almacenamiento de energía es el receptor nuclear activado por **proliferadores de peroxisomas γ (PPARγ).** El PPARγ es un factor de transcripción que funciona como regulador principal de la diferenciación de las células adiposas y tiene una función importante en el metabolismo lipídico. La activación del PPARγ por los ligandos ácidos grasos endógenos disminuye las concentraciones séricas de ácidos grasos libres y aumenta la lipogénesis en el tejido adiposo. El aumento del depósito de ácidos grasos en el tejido adiposo permite a otros tejidos, como el hígado, disminuir su contenido en grasa y su producción de glucosa, y aumentar su sensibilidad a la insulina. El PPARγ se expresa principalmente en las células adiposas, pero también en menor densidad en las células β del páncreas, el endotelio vascular, los leucocitos, el músculo

TABLA 30-1. Efectos de determinadas hormonas sobre la homeostasis energética

HORMONA	ORIGEN	TEJIDOS DIANA	ACCIÓN
Glucagón	Células α (páncreas)	Hígado (tejido adiposo, músculo esquelético)	Promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado
Insulina	Células β (páncreas)	Hígado (tejido adiposo, músculo esquelético)	Promueve la captación de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos desde la sangre hacia las células para su almacenamiento en forma de glucógeno, proteínas y triglicéridos
Amilina	Células β (páncreas)	Sistema nervioso central	Suprime la liberación de glucagón Enlentece el vaciamiento gástrico Disminuye la ingesta de alimentos
Somatostatina	Células δ (páncreas) Tracto gastrointestinal Hipotálamo	Otras células de los islotes, tracto gastrointestinal, cerebro e hipófisis	Disminuye la liberación de insulina y glucagón Disminuye la motilidad y la liberación de hormonas del tracto gastrointestinal Disminuye la secreción de hormona del crecimiento
Adrenalina	Médula suprarrenal	Muchas	Promueve la glucogenólisis en el hígado Lipolítica a través de la activación de lipasa sensible a la hormona
Cortisol	Corteza suprarrenal	Muchas	Antagoniza la acción de la insulina en los tejidos diana Promueve la gluconeogénesis en el hígado y el catabolismo proteico en el músculo
GLP-1	Íleon	Páncreas endocrino, estómago, cerebro, corazón	Aumenta la masa de células β y la secreción de insulina Enlentece el vaciamiento gástrico Disminuye la ingesta de alimentos y la secreción de glucagón
Leptina	Adipocitos	SNC (hipotálamo basomedial)	Señala la adecuación de los depósitos corporales de energía Disminuye la ingesta de alimentos Permite las funciones neuroendocrinas energéticas intensas

Desde el punto de vista fisiológico, la insulina y el glucagón son las dos hormonas más importantes en el control de la homeostasis de la glucosa. La insulina promueve el almacenamiento energético en los tejidos diana. El glucagón, la adrenalina, el cortisol y la somatotropina (las hormonas «contrarreguladoras») ejercen su acción para elevar la glucemia y, por tanto, contrarrestar los efectos de la insulina. La leptina, funcionando como un «sensor de la grasa», señala los depósitos corporales totales y regula el equilibrio energético a largo plazo. GLP-1, péptido similar al glucagón 1.

esquelético y el hígado. El PPARγ es el objetivo de la clase de fármacos antidiabéticos tiazolidindionas.

Ayuno e inanición

A medida que disminuyen las concentraciones de glucosa en sangre, las células α del páncreas liberan cantidades crecientes de glucagón y las células β pancreáticas secretan menores cantidades de insulina. En contraste con la insulina, que favorece la captación celular de glucosa en el estado posprandial, el glucagón moviliza la glucosa desde el hígado estimulando la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Conforme continúa el ayuno, también aumenta la secreción de catecolaminas y de glucocorticoides, favoreciendo la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y la hidrólisis de proteínas para formar aminoácidos en el músculo.

En los estados de baja energía (cantidades bajas de trifosfato de adenosina [ATP]), la **proteína cinasa adenosina 5'-monofosfato activada (AMPK)** también pone en marcha el cambio de actividades anabólicas a catabólicas. La AMPK está presente en tejidos de todo el organismo y ayuda a regular el metabolismo energético a escala celular y del organismo en su totalidad. El ejercicio activa la AMPK, lo que aumenta la captación muscular de la glucosa. La AMPK activada también disminuye la producción de glucosa y la síntesis de lípidos y proteínas por el hígado. Aunque aún deben aclararse los mecanismos moleculares de la metformina y otras biguanidas, estos fármacos activan la AMPK y las cinasas relacionadas, y muchos de sus efectos farmacológicos se han atribuido a la activación de estas cinasas.

Insulina

Bioquímica

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos compuesta por dos cadenas peptídicas unidas por dos puentes disulfuro. Su nombre proviene de la palabra latina *insula* (que significa «isla», de los islotes de Langerhans). El páncreas humano contiene aproximadamente 8 mg de insulina, de la cual se secreta (y se rellena por síntesis continua) diariamente de 0,5 mg a 1,0 mg. La insulina se sintetiza inicialmente en las células β del páncreas en forma de preproinsulina, que es en primer lugar escindida a proinsulina y a continuación procesada a insulina y el péptido de conexión (C) libre (fig. 30-2).

Secreción

Las células β del páncreas en reposo están preparadas para la secreción de insulina, que está preformada y almacenada en vesículas secretoras inmediatamente por debajo de la membrana plasmática. La baja tasa basal de secreción de insulina aumenta de forma considerable cuando las células se exponen a la glucosa. El metabolismo de la glucosa aumenta el **cociente ATP/ADP** intracelular, lo que estimula la secreción de insulina (v. a continuación).

La glucosa entra en las células β a través de un transportador específico de la membrana plasmática, el **GLUT2.** En presencia de una glucemia elevada (p. ej., después de comer) difunde más glucosa hacia el interior de la célula, donde es fosforilada a glucosa-6-fosfato y, por tanto, entra en la vía glucolítica. A tra-

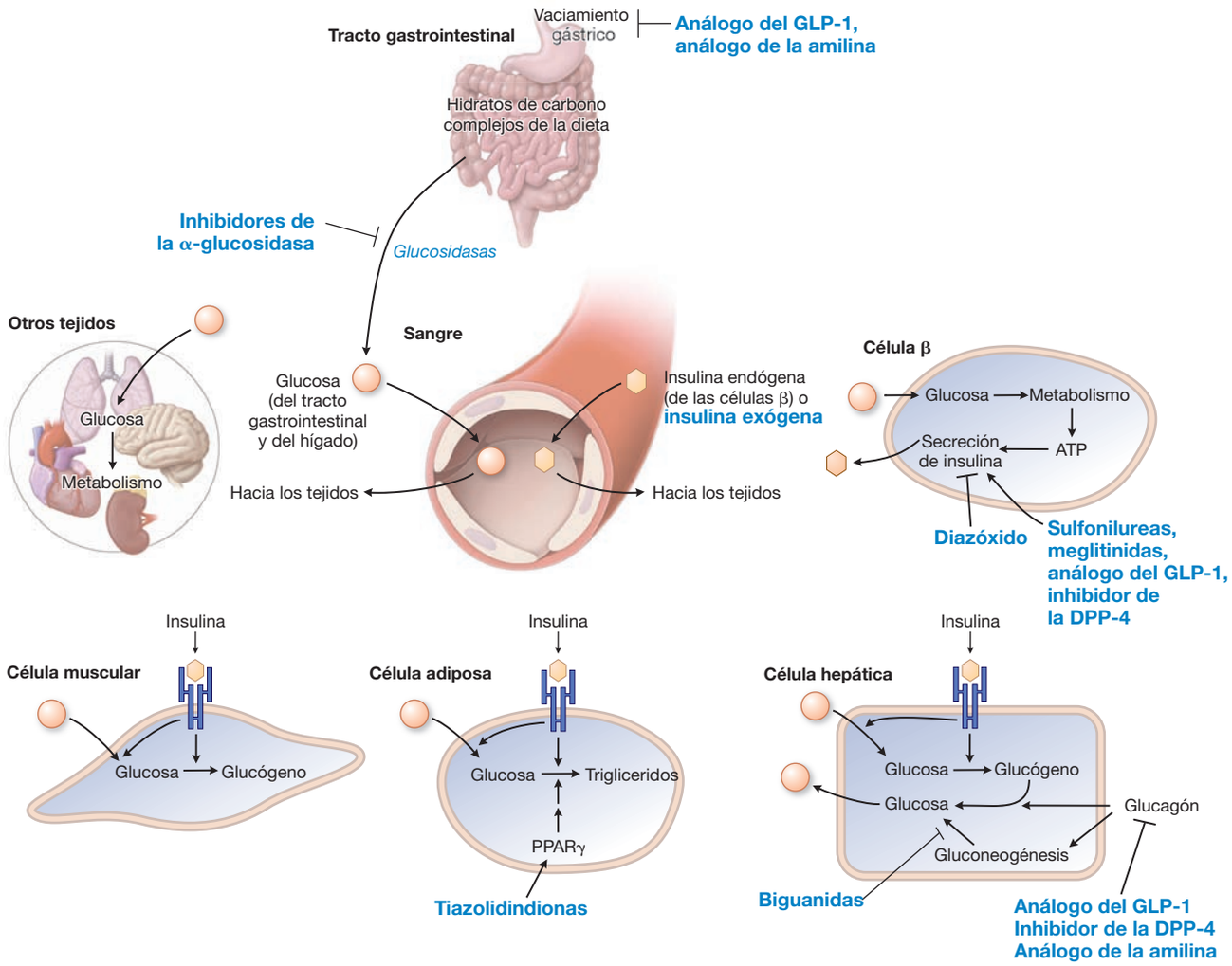


FIGURA 30-1. Regulación fisiológica y farmacológica de la homeostasis de la glucosa. Los hidratos de carbono complejos de la dieta se descomponen hasta azúcares simples en el tracto gastrointestinal por la acción de las glucosidasas; a continuación los azúcares simples son absorbidos por las células epiteliales gastrointestinales y transportados hacia la sangre. La glucosa de la sangre es captada por los tejidos metabólicamente activos del todo el organismo. El metabolismo de la glucosa en las células β del páncreas aumenta el ATP citosólico, lo que estimula la secreción de insulina. La insulina liberada actúa sobre los receptores de insulina de la membrana plasmática en los tejidos (músculo, tejido adiposo, hígado) para aumentar la captación de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno o triglicéridos. La glucosa también es absorbida por otras células y tejidos para el metabolismo energético. En el músculo y el hígado, la insulina promueve el almacenamiento de glucosa como glucógeno. En las células adiposas, la insulina promueve la conversión de glucosa en triglicéridos. El receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPARγ) también promueve la conversión de glucosa en triglicéridos en los adipocitos. El glucagón favorece la gluconeogénesis hepática y la degradación del glucógeno; la glucosa recién generada es transportada desde de la célula hepática hacia la sangre. Hay que tener en cuenta que la glucosa de los hidratos de carbono complejos de la dieta y la insulina secretada por las células β del páncreas entran en el hígado, en concentraciones elevadas, a través de la circulación portal *(no se muestra en la figura).* Las intervenciones farmacológicas que disminuyen las concentraciones de glucosa en la sangre incluyen: enlentecimiento del vaciamiento gástrico con un análogo del GLP-1 o un análogo de la amilina; la inhibición intestinal de las α-glucosidasas con un inhibidor de la α-glucosidasa; la administración de insulina exógena, aumentando la secreción de insulina de las células β con sulfonilureas, meglitinidas o incretinas; la supresión del glucagón y la gluconeogénesis con incretinas, un análogo de la amilina, o biguanidas, y la mejora de la acción de la insulina en las células adiposas con tiazolidindionas. Para tratar la hipoglucemia hiperinsulinémica, el diazóxido inhibe la secreción de insulina en las células β del páncreas.

vés de la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico, el metabolismo de la glucosa genera ATP y aumenta la proporción ATP/ADP en las células β. La proporción ATP/ADP modula la actividad del **canal de potasio sensible al ATP (canal K^+/ATP)** presente en la membrana. *Cuando se abre, el canal K^+/ATP hiperpolariza la célula permitiendo el flujo de salida de K^+ y se inhibe la liberación de insulina; cuando se cierra, la célula se despolariza y se libera insulina.* El ATP inhibe el canal y el ADP lo activa, por lo que una elevada proporción ATP/ADP intracelular cierra el canal K^+/ATP. La despolarización resultante de la célula activa los canales de calcio activados por voltaje, lo que da lugar a un flujo de entrada del Ca^{2+} extracelular. El aumento del Ca^{2+} intracelular envía señales a las vesículas que contienen insulina para que se fusionen con la membrana plasmática, lo que libera insulina a la circulación. En contraste, en situaciones en que las concentraciones extracelulares de glucosa son relativamente bajas (p. ej., en ayunas), las células β tienen una relación ATP/ADP baja. En este caso, los canales K^+/ATP permanecen abiertos y la célula β permanece en un estado de hiperpolarización que evita el flujo de entrada del Ca^{2+} y la secreción de insulina (fig. 30-3).

Los canales K^+/ATP de las células β son estructuras octaméricas que contienen cuatro subunidades de Kir6.2 y cuatro sub-

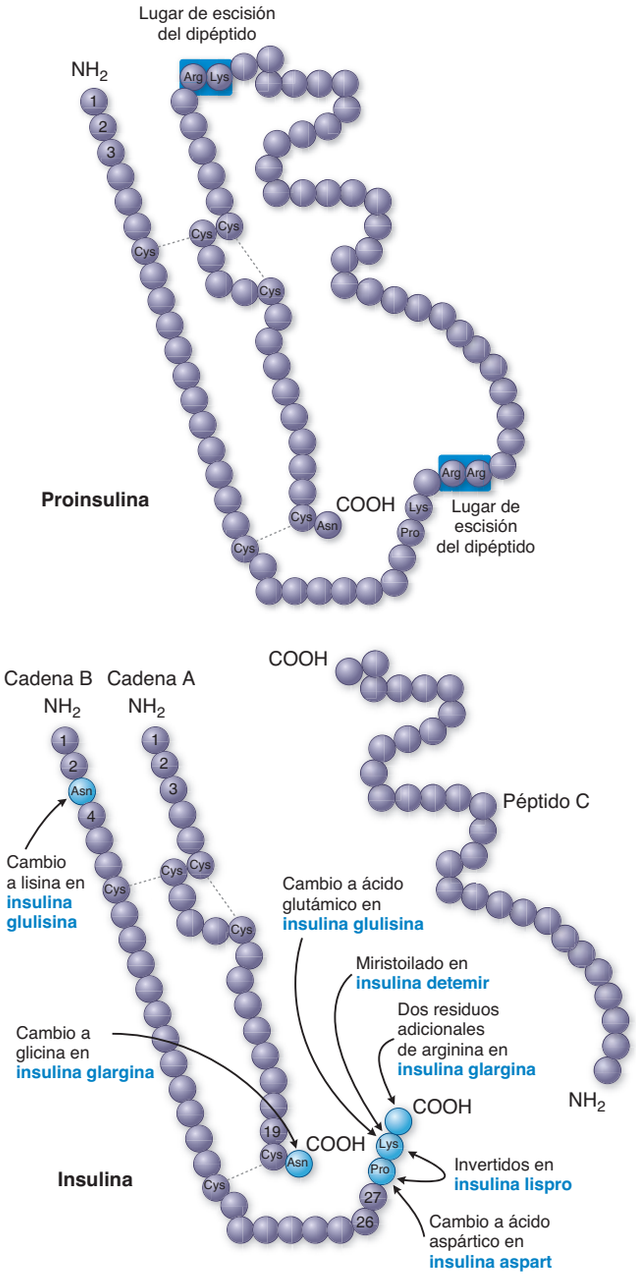


FIGURA 30-2. Procesamiento de la insulina humana. La preproinsulina se sintetiza y exporta al retículo endoplásmico, donde se escinde el péptido señal *(no mostrado en la figura)* para generar proinsulina *(gráfico superior)*. Los enlaces disulfuro intramoleculares (cis-cis) facilitan el plegamiento correcto de la proinsulina. La proinsulina es transportada a las vesículas secretoras, donde las convertasas de la prohormona actúan sobre los lugares de escisión de dipéptidos de la proinsulina *(cuadros)* para generar insulina y el péptido de conexión *(C)*. Dos enlaces disulfuro facilitan mantener juntas las cadenas A y B de la insulina. La insulina y el péptido C se secretan juntos desde las células β del páncreas *(gráfico inferior)*. Las modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la insulina dan lugar a la alteración de las propiedades farmacocinéticas de los diversos análogos de insulina; lispro, aspart y glulisina son insulinas de acción rápida, mientras que glargina y detemir tienen absorción más lenta. Las sustituciones son las siguientes: en lispro, las posiciones de ProB28 y LysB29 están invertidas; en aspart, ProB28 se sustituye por ácido aspártico; en glulisina, AsnB3 y LysB29 se sustituyen por lisina y ácido glutámico, respectivamente; en glargina, AsnA21es reemplazado por glicina y se añaden dos argininas complementarias en el carboxilo terminal de la cadena B, y en la insulina detemir, un ácido graso (el ácido mirístico) es esterificado en el grupo ϵ-amino de LysB29.

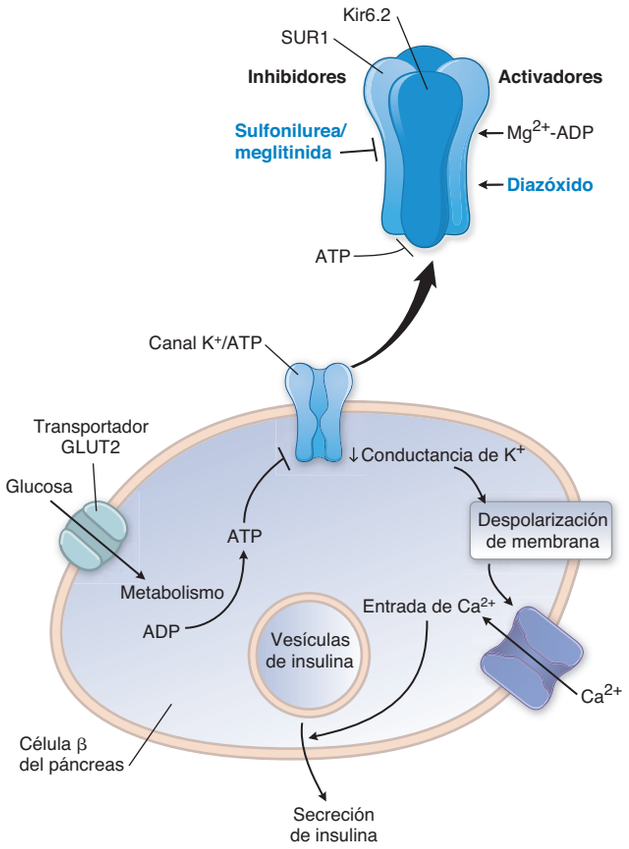


FIGURA 30-3. Regulación fisiológica y farmacológica de la liberación de insulina por las células β del páncreas. *Cuando el canal K+/ATP está abierto en su estado basal, se libera menos insulina; cuando el canal K+/ATP está cerrado, se libera más insulina.* En estado basal, la membrana plasmática de la célula está hiperpolarizada, y la secreción de insulina por las células es escasa. Sin embargo, cuando hay disponibilidad de glucosa, entra en la célula a través de transportadores GLUT2 de la membrana plasmática y se metaboliza para generar ATP intracelular. El ATP se une e inhibe el canal K^+/ATP de la membrana plasmática. La inhibición de los canales K^+/ATP disminuye la conductancia al K^+ de la membrana plasmática; la despolarización resultante de la membrana activa los canales de calcio activados por voltaje y, por lo tanto, estimula un flujo de entrada de Ca^{2+}. El Ca^{2+} media la fusión de las vesículas secretoras que contienen insulina, con la membrana plasmática, lo que conduce a la secreción de insulina. El canal K^+/ATP, un octámero compuesto por subunidades Kir6.2 y SUR1, es la diana de varios reguladores fisiológicos y farmacológicos. El ATP se une e inhibe a Kir6.2, mientras que las sulfonilureas y meglitinidas se unen e inhiben a SUR1; estas tres sustancias promueven la secreción de insulina. El análogo de GLP-1 exenatida, mediante su acción como agonista de los receptores GLP-1 acoplados a la proteína G de la membrana plasmática de las células β del páncreas, también estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. Esta acción de la exenatida parece estar mediada por un aumento del AMPc intracelular y puede implicar una efecto indirecto sobre el canal de K^+/ATP *(no mostrado en la figura)*. El Mg^{2+}-ADP y el diazóxido se unen y activan SUR1, inhibiendo así la secreción de insulina. (Para mayor claridad, sólo se muestran cuatro de las ocho subunidades del canal K^+/ATP.)

unidades del receptor de las sulfonilureas, SUR1. El tetrámero Kir6.2 forma el poro del canal K^+/ATP, mientras que las proteínas SUR1 asociadas regulan la sensibilidad del canal al ADP y a los agentes farmacológicos. Kir6.2 se une al ATP, lo que inhibe la conductancia del K^+. SUR1 aumenta la sensibilidad del canal Kir6.2 al ATP, y también confiere sensibilidad a las sulfonilureas y los fármacos secretagogos de insulina relacionados. El SUR1 se une a complejos ADP-Mg^{2+}, que activan el canal y posteriormente inhiben la secreción de insulina cuando la relación ATP/

ADP es baja. Las mutaciones de Kir6.2 o de SUR1 pueden dar lugar a hipoglucemia hiperinsulinémica, ya que el canal permanece cerrado y la célula β permanece continuamente despolarizada incluso cuando la concentración extracelular de glucosa y el cociente ATP/ADP son bajos.

Además de la glucemia, los nutrientes azúcares, aminoácidos y ácidos grasos aumentan el cociente ATP/ADP y, por tanto, estimulan la liberación de insulina. Actuando a través de vías mediadas por proteínas G, tanto la actividad parasimpática como las hormonas gastrointestinales GLP-1 y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) inhiben también la actividad de los canales K^+/ATP y estimulan la secreción de insulina. La exposición de las células β a los nutrientes promueve la transcripción, traducción, procesamiento y empaquetado, además de la secreción de insulina.

Acción en los tejidos diana

La insulina se une a receptores en la superficie de las células diana. Aunque virtualmente todos los tejidos expresan **receptores de insulina,** los tejidos que almacenan reservas energéticas (hígado, músculo y tejido adiposo) expresan una elevada densidad de receptores y, por tanto, constituyen los principales tejidos diana de la insulina. El receptor de la insulina (fig. 30-4) es una glucoproteína formada por cuatro subunidades con enlaces disulfuro, entre ellas dos subunidades extracelulares α y dos subunidades β. Cada una de las dos subunidades β está formada por un corto dominio extracelular, un dominio transmembrana y una cola intracelular que contiene un dominio tirosina cinasa. La unión de la insulina a la parte extracelular del receptor de la insulina activa la tirosina cinasa intracelular, dando lugar a la «autofosforilación» de la tirosina en la subunidad β próxima y a la fosforilación de proteínas sustrato del receptor intracelular de la insulina (IRS). La IRS-1 tirosina-fosforilada recluta proteínas segundo mensajero que contienen dominios de unión a fosfotirosina src homología 2 (SH2). La **fosfatidilinositol 3'-cinasa (PI3K)** de tipo IA es una proteína segundo mensajero para muchos aspectos de la acción de la insulina.

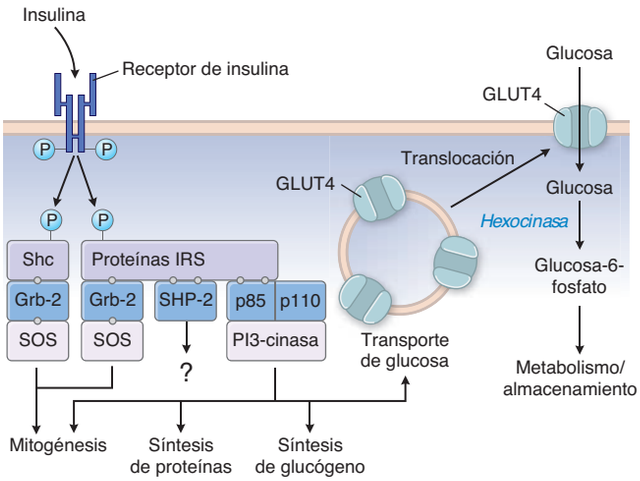


FIGURA 30-4. Efectos derivados de la activación del receptor de la insulina. El receptor de la insulina es un heterotetrámero de la superficie celular formado por dos subunidades α y dos subunidades β. Las subunidades α son completamente extracelulares, mientras que las subunidades β contienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares. La unión de la insulina a la parte extracelular del receptor activa dominios tirosina cinasa en las regiones intracelulares de las subunidades β. Estos dominios tirosina cinasa median la «autofosforilación» del receptor (en realidad, cada subunidad β fosforila a la otra) y la fosforilación de la tirosina de las proteínas sustrato citoplasmáticas tales como las proteínas Shc y las proteínas sustrato del receptor de la insulina (IRS). Las Shc fosforiladas promueven la mitogénesis. Las proteínas IRS fosforiladas interactúan con muchas otras proteínas de señalización (Grb-2, SHP-2, p85 y p110) para inducir cambios en el funcionamiento celular. La interacción de las IRS con p85 y p110 recluta fosfatidilinositol 3'-cinasa (PI3K). La PI3K activa cascadas de señalización que controlan muchos aspectos de la acción celular de la insulina, incluido el transporte de la glucosa (a través de la translocación de transportadores de glucosa GLUT4 a la superficie celular), la síntesis de proteínas y la síntesis de glucógeno. La glucosa que entra en la célula es fosforilada rápidamente por la hexocinasa y se utiliza posteriormente para el metabolismo o se almacena en la célula como glucógeno o triglicéridos.

Aunque los detalles que relacionan los segundos mensajeros del receptor de la insulina con los efectos metabólicos de ésta están aún en investigación, los efectos metabólicos de la acción de la insulina se conocen bien: *la insulina es la hormona anabólica (almacenamiento de energía) clásica* (v. fig. 30-1). En el hígado, la insulina aumenta la actividad glucocinasa, mediando de este modo la fosforilación y atrapando glucosa en los hepatocitos. El aumento del suministro de glucosa en el hepatocito alimenta la síntesis de glucógeno, la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos. La activación por parte de la insulina de las sintasas de glucógeno y ácidos grasos y su inhibición de la glucógeno fosforilasa y de las enzimas de la gluconeogénesis se combinan para aumentar aún más los procesos metabólicos.

En el músculo esquelético y el tejido adiposo, la insulina estimula la translocación del transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT4 desde las vesículas intracelulares a la superficie celular. La translocación de GLUT4, a su vez, facilita el movimiento de glucosa hacia el interior de la célula (fig. 30-4). En el músculo, la insulina también aumenta la captación de aminoácidos, estimula la maquinaria ribosómica de síntesis de proteínas y promueve la actividad glucógeno sintasa y el almacenamiento posterior de glucógeno. En el tejido adiposo, la insulina promueve la expresión de la lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas circulantes para su captación en los adipocitos. Una vez dentro del adipocito, la glucosa y los ácidos grasos se almacenan predominantemente en forma de triglicéridos. Este proceso se intensifica por la activación de otras enzimas lipogénicas, como la piruvato cinasa, la piruvato deshidrogenasa, la acetil-CoA carboxilasa y la glicerolfosfato aciltransferasa, y la desactivación de la lipasa sensible a las hormonas, que degrada los triglicéridos. La insulina es degradada rápidamente por las enzimas insulinasas del hígado y el riñón, y tiene una semivida en la circulación de 6 min.

Glucagón

El glucagón, un polipéptido de cadena única de 29 aminoácidos, es una hormona catabólica (libera energía) secretada por las células α del páncreas. Cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa son bajas, el glucagón moviliza glucosa, grasas y proteínas desde los depósitos como fuentes de energía. Además de las concentraciones bajas de glucosa y las concentraciones elevadas de insulina, entre los estímulos para la secreción del glucagón se cuentan la actividad del sistema nervioso simpático, el estrés, el ejercicio y las concentraciones plasmáticas elevadas de aminoácidos (debido a que esto último indica un estado de inanición). La unión del glucagón a su receptor acoplado a la proteína G de la membrana plasmática de los hepatocitos aumenta el AMPc intracelular y activa la proteína cinasa A, una cinasa serina/treonina. El glucagón favorece la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática (v. fig. 30-1). El hígado y los riñones degradan el glucagón; al igual que la insulina, su semivida media en la circulación es de unos 6 min.

Amilina

La amilina es una proteína de 37 aminoácidos que se empaqueta junto con la insulina en los gránulos secretorios de la célula β. La insulina y la amilina se segregan de forma conjunta tras una comida. La amilina se une a los receptores en el SNC, y sus acciones de regulación de la glucosa se complementan con las de la insulina. Específicamente, la amilina suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta de alimentos. En conjunto, estas acciones favorecen la entrada *gradual* de la glucosa en la circulación tras una comida. La amilina es eliminada por el riñón; su semivida media es de aproximadamente 10 min.

Somatostatina

La somatostatina tiene formas de 14 y de 28 aminoácidos, y es producida selectivamente en las células δ del páncreas, el tracto gastrointestinal y el hipotálamo. Las funciones principales de las somatotastinas son inhibir: *1)* la liberación de somatotropina y de tirotropina hipofisarias (v. cap. 26); *2)* la secreción de insulina y glucagón pancreáticas, y *3)* la motilidad gastrointestinal y la liberación de varias hormonas gastrointestinales. Los estímulos para la secreción de somatostatina pancreática son similares a los de la insulina (es decir, concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa, aminoácidos y ácidos grados). La liberación local de somatostatina permite a la hormona ejercer su acción de forma paracrina. La semivida de la somatostatina circulante es de sólo 2 min.

Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)

El GLP-1 se produce principalmente en las células enteroendocrinas (células L) del intestino delgado distal (íleon). El GLP-1 está codificado por el gen del glucagón; el proglucagón se procesa de forma alternativa en glucagón en las células α del páncreas o en GLP-1 y otros péptidos en las células L intestinales. Las formas bioactivas del GLP-1 tienen una longitud de 29 o 30 aminoácidos. Las concentraciones sanguíneas de GLP-1 son bajas durante el ayuno y se elevan después de una comida. EL GLP-1 actúa sobre receptores acoplados a las proteínas G localizados en las células α y β de los islotes, y en el SNC, sistema nervioso periférico, corazón, riñón, pulmones y tracto gastrointestinal. *En las células β del páncreas, el GLP-1 aumenta la secreción de insulina en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa (por lo tanto, el GLP-1 tiene un efecto **«incretina»**).* En las células α del páncreas, el GLP-1 suprime la secreción de glucagón. El GLP-1 ejerce una acción en el estómago para enlentecer el vaciamiento gástrico y en el hipotálamo para disminuir el apetito. Tiene una corta semivida en la circulación (1-2 min) debido a la degradación enzimática por la **dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).** La exenatida es un agonista de acción prolongada del receptor del GLP-1 disponible para su uso clínico, mientras que los inhibidores de la DPP-4 prolongan las acciones del GLP-1 endógeno. Ambas clases de fármacos para la diabetes aumentan la secreción de insulina por las células β del páncreas.

FISIOPATOLOGÍA

Diabetes mellitus

Ya en el año 200 a. de C., el médico griego Areteo observó pacientes que presentaban sed y orina excesivas. Llamó a esta dolencia «*diabetes*», que es la palabra griega para «desaguar o pasar a través». Más tarde, los médicos añadieron «*mellitus*» (palabra latina que significa «miel, dulce») al nombre de la enfermedad tras darse cuenta de que los pacientes diabéticos producen orina que contiene azúcar. La denominación *diabetes mellitus* también distingue este trastorno de la *diabetes insípida* (v. cap. 26), en la que la alteración de la regulación de la respuesta a la hormona antidiurética (ADH) inhibe la reabsorción de agua en los túbulos colectores de la nefrona dando lugar a la producción de abundantes cantidades de orina diluida.

El síndrome de la diabetes mellitus está producido por un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que tienen en común la hiperglucemia (tabla 30-2). La hiperglucemia puede producirse por una falta absoluta de insulina (**diabetes mellitus de tipo 1,** también denominada *diabetes mellitus insulinodependiente* [DMID] o *diabetes de inicio juvenil*) o por una insuficiencia relativa de la producción de insulina frente a la resistencia a la insulina (**diabetes mellitus de tipo 2,** también denominada *diabetes mellitus no insulinodependiente* [DMNID] o *diabetes de inicio en el adulto*).

Diabetes de tipo 1

La diabetes mellitus de tipo 1, que constituye del 5% al 10% de los casos en Estados Unidos, se produce por la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas. En ausencia de células β, no se produce ni libera insulina y las concentraciones de insulina circulante se aproximan a cero. En ausencia de insulina, los tejidos que responden a la insulina no pueden captar y almacenar glucosa, aminoácidos y lípidos, incluso aunque existan concentraciones plasmáticas elevadas de estos nutrientes. *La falta de disponibilidad de insulina para favorecer la entrada de nutrientes en las células, junto a la acción sin oposición de las hormonas contrarreguladoras, inducen un estado de respuesta semejante a la de la inanición por parte de las células y los tejidos del organismo.* Así, la glucogenólisis y la gluconeogénesis actúan incontroladamente en el hígado, suministrando glucosa a la circulación incluso aunque las concentraciones sanguíneas de glucosa sean altas. El tejido muscular descompone proteínas y libera aminoácidos que viajan hasta el hígado como sustrato para la gluconeogénesis. En el tejido adiposo, los triglicéridos se descomponen y se liberan a la circulación. Además, el hígado descompone ácidos grasos para su uso como sustrato para la gluconeogénesis y para exportar como cuerpos cetónicos que pueden ser utilizados como sustrato energético por el cerebro. Estas cetonas se reparten, en proporciones semejantes, en β-hidroxibutirato y acetoacetato. Las concentraciones excesivamente elevadas de estos ácidos pueden consumir el bicarbonato sérico, dando al final un estado de acidosis metabólica denominado **cetoacidosis diabética.** La cetoacidosis diabética es una emergencia médica grave potencialmente mortal que precisa un tratamiento inmediato y agresivo.

En los pacientes diabéticos, las concentraciones de glucosa en sangre superan la capacidad de los riñones de reabsorber la glucosa del filtrado glomerular, y la glucosa que permanece en la orina produce una diuresis osmótica así como una «edulcoración» de la orina. Este fenómeno produce la *poliuria* y la subsecuente *polidipsia* que experimentan muchos pacientes diabéticos. Aunque tienen un aumento del apetito, que da lugar a hambre excesiva o *polifagia*, los pacientes pierden peso debido a que los nutrientes de la dieta son inaccesibles.

La presentación de la diabetes de tipo 1 suele ser repentina y a menudo se produce durante la infancia o la adolescencia. La destrucción real de las células se produce de forma más gradual, pero las células β supervivientes proporcionan suficiente insulina hasta que se ha destruido aproximadamente el 85% de las células, lo que da lugar al inicio súbito de los síntomas. Como en este punto permanecen el 15% de las células β, muchos pacientes experimentan una fase de «luna de miel» de su enfermedad,

con períodos intermitentes de producción adecuada de insulina endógena antes de la pérdida final, completa y definitiva, de la producción de insulina. En muchos casos, se produce un síndrome «seudogripal» prodrómico unas semanas antes del inicio de la diabetes sintomática. Aunque algunas hipótesis sugieren que este síndrome representa una enfermedad vírica que desencadena una reacción autoinmunitaria en individuos predispuestos genéticamente, también es posible que la disminución del apetito y el estrés que acompaña a la enfermedad produzcan una resistencia a la insulina transitoria que enmascara la diabetes incipiente.

La predisposición genética a la diabetes de tipo 1 coincide mucho cartográficamente con el *locus* del antígeno leucocitario humano (HLA), también conocido como complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que codifica las proteínas que participan en la presentación del antígeno. Otros *locus* genéticos contribuyen de forma débil a la diabetes de tipo 1. En la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 1 pueden detectarse anticuerpos contra proteínas de las células β. El desarrollo de la enfermedad también se ve influido por factores ambientales; si un miembro de un par idéntico de gemelos se afecta, la incidencia de diabetes de tipo 1 en el otro gemelo es de aproximadamente un 50 %.

Los pacientes con esta enfermedad producen poca o ninguna insulina endógena, por lo que el tratamiento consiste de forma invariable en la restitución con insulina exógena.

Diabetes de tipo 2

La diabetes de tipo 2, que constituye más del 90 % de los casos en Estados Unidos, afecta de manera característica a individuos de más de 40 años, aunque los casos en adultos jóvenes y en niños están aumentando rápidamente. La obesidad es el factor de riesgo individual más importante; más del 80 % de los pacientes con diabetes de tipo 2 son obesos. El trastorno se desarrolla de manera gradual, sin síntomas obvios al inicio. Con frecuencia se diagnostica por aumento de la glucemia en pruebas de detección rutinaria o, como en el caso introductorio, después de que la enfermedad se haya convertido en lo suficientemente grave como para producir poliuria y polidipsia.

La progresión a diabetes de tipo 2 a menudo comienza con un estado de **resistencia a la insulina.** Con el aumento de la edad y del peso, los tejidos que normalmente respondían a la insulina se hacen relativamente resistentes a la acción de ésta y necesitan más insulina para responder de una forma adecuada. Los estudios actuales se centran en dos mecanismos potenciales de la patogenia de la resistencia a la insulina: *1)* la acumulación ectópica de lípidos en el hígado y en el músculo y *2)* la inflamación inducida por la obesidad. Existe una evidencia creciente de que el sistema inmunitario tiene una función importante en la resistencia a la insulina, aunque muchos de los detalles aún no están aclarados. En la mayoría de los individuos, la resistencia inicial a la insulina se compensa por el aumento de producción de insulina en las células β del páncreas. De hecho, muchos individuos con obesidad y resistencia a la insulina nunca progresan a diabetes completa, ya que sus células β continúan compensando mediante un aumento de la secreción de insulina. En algunos pacientes como la señora S., sin embargo, las células β no logran al final mantener el ritmo de la demanda creciente de insulina.

Aunque los pacientes con diabetes de tipo 2 generalmente tienen concentraciones de insulina circulantes superiores a las normales, estas concentraciones son insuficientes para superar la resistencia a la insulina en los tejidos diana. El fracaso final de la compensación de las células β podría provenir de la pérdida de células β por un aumento de la apoptosis (muerte celular programada) o por la reducción de la renovación de dichas células. Las concentraciones de insulina que no son capaces de compen-

TABLA 30-2. Diabetes mellitus de tipos 1 y 2

	TIPO 1	TIPO 2
Etiología	Destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas	Resistencia a la insulina, con una función de las células β inadecuada para compensar
Presencia de insulina	Ausente o insignificante	Habitualmente superior a lo normal
Acción de la insulina	Ausente o insignificante	Disminuida
Resistencia a la insulina	No incluida en el síndrome, pero puede estar presente (p. ej., en pacientes obesos)	Sí
Edad de inicio	< 30 años	> 40 años
Complicaciones agudas	Cetoacidosis Consunción	Hiperglucemia (puede conducir a convulsiones por hiperosmolaridad y coma)
Complicaciones crónicas	Neuropatía Retinopatía Nefropatía Enfermedad vascular periférica Enfermedad coronaria	Las mismas que las del tipo 1
Intervenciones farmacológicas	Insulina	Se dispone de diversas clases de fármacos, incluida la insulina si fallan otras terapias

Tanto la diabetes mellitus de tipo 1 como la de tipo 2 se asocian a un aumento de la glucemia, pero ambas se producen por vías fisiopatológicas diferenciadas. En la diabetes mellitus de tipo 1 existe una falta absoluta de insulina secundaria a la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas. La etiología de la diabetes de tipo 2 se conoce peor, pero parece implicar una alteración de la sensibilidad a la insulina y una producción compensatoria inadecuada de insulina por las células β del páncreas. Aunque las diabetes de tipo 1 y 2 tienen diferentes complicaciones agudas (v. el texto), comparten complicaciones crónicas similares. La insulina es la intervención farmacológica principal para la diabetes de tipo 1, mientras que la diabetes de tipo 2 puede tratarse con diferentes fármacos.

sar la resistencia a la insulina causan un desequilibrio entre las acciones de la insulina y las de las hormonas contrarreguladoras que puede contribuir a la hiperglucemia y la dislipidemia cuando el hígado y el tejido adiposo movilizan de forma inadecuada recursos de los depósitos tisulares.

La diabetes de tipo 2 es un trastorno poligénico complejo, lo que significa que al riesgo global pueden contribuir polimorfismos de muchos genes, aunque el grado de riesgo conferido por cada polimorfismo suele ser muy pequeño. En la actualidad se han identificado más de 40 de tales genes, y la mayoría tienen acciones predominantes en las células β. Pocos de los genes identificados de la diabetes de tipo 2 confieren riesgo para obesidad o resistencia a la insulina. Por lo tanto, los pacientes delgados sensibles a la insulina con diabetes de tipo 2 tienen una fuerte predisposición a la insuficiencia de las células β. La mayoría de las causas familiares monogénicas de la diabetes, que son relativamente raras, también se deben a lesiones genéticas que afectan a la función de las células β. Los tipos leves o precoces de diabetes de tipo 2 pueden ser desenmascarados en individuos predispuestos por períodos transitorios de resistencia a la insulina, por ejemplo, como se produce durante el tratamiento con glucocorticoides (v. cap. 28) o en el embarazo (diabetes gestacional).

Aunque la diabetes de tipo 2 no se considera una enfermedad autoinmunitaria, en el tejido adiposo de los obesos existen elementos de los sistemas inmunitarios innatos (macrófagos y mastocitos) y adaptativos (células T reguladoras, células Th1, células T $CD8^+$) que pueden participar en la patogenia de la resistencia a la insulina.

La capacidad de los pacientes con diabetes de tipo 2 (como la señora S.) de producir insulina justifica el tratamiento de estos pacientes con fármacos orales que sensibilizan a las células diana a la acción de la insulina (p. ej., metformina, tiazolidindionas) o que aumentan la secreción de insulina en las células β (p. ej., sulfonilureas y otros secretagogos de insulina). Los fármacos que controlan la glucemia enlenteciendo la absorción de azúcares desde el tracto gastrointestinal (p. ej., acarbosa) se utilizan con menor frecuencia. Los pacientes con diabetes de tipo 2 que han perdido una gran parte de la función de las células β o que son de otro modo difíciles de tratar con fármacos orales también pueden beneficiarse del tratamiento con insulina exógena.

Morbilidad y mortalidad

Ambos tipos de diabetes se asocian con morbilidades agudas específicas para cada tipo y con complicaciones crónicas comunes. En la diabetes de tipo 1 incontrolada, la acción opuesta de las hormonas contrarreguladoras favorece la cetoacidosis, que puede progresar rápidamente a coma y muerte. De hecho, el diagnóstico de la diabetes de tipo 1 suele hacerse en la sala de urgencias cuando un paciente acude por primera vez con cetoacidosis diabética aguda. Incluso en ausencia de cetoacidosis grave, si no se trata, la falta de insulina en la diabetes de tipo 1 conduce a desgaste de los tejidos y posiblemente a la muerte en un período de semanas a meses. La cetoacidosis se produce con menos frecuencia en la diabetes de tipo 2, ya que los pacientes afectados generalmente producen algo de insulina endógena. Sin embargo, la hiperglucemia extrema en la diabetes de tipo 1 o 2 puede producir un síndrome hiperosmótico que conduce a cambios en el estado mental y puede progresar a convulsiones, coma y la muerte.

Los dos tipos de diabetes, tipos 1 y 2, se asocian a patología vascular a largo plazo. Estas **complicaciones crónicas** incluyen *ateroesclerosis prematura, retinopatía, nefropatía y neuropatía.* Aunque los mecanismos exactos no están claros, pueden contribuir la hiperglucemia y la hiperlipidemia crónicas y el aumento de la señalización inflamatoria. Al tratar la diabetes de la señora S., los objetivos no son sólo mejorar su polidipsia y poliuria y normalizar su glucemia y otros parámetros analíticos como objetivos en sí mismos, sino también prevenir estas graves complicaciones crónicas. Además de disminuir las concentraciones de glucosa en sangre, en los pacientes diabéticos es importante normalizar la presión arterial y las concentraciones de colesterol.

La diabetes incontrolada tiene complicaciones muy graves, por lo que es fundamental evaluar de forma precisa el grado de control que se consigue con cualquier tratamiento. Los resultados del estudio de referencia Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), un ensayo clínico multicéntrico (1983-2005) con pacientes diabéticos de tipo 1, y el United Kingdon Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1977, 1997) con pacientes diabéticos de tipo 2 de nuevo diagnóstico, mostraron que cada incremento de la mejoría del control de la diabetes se traduce en un menor riesgo de lo que se conoce como las complicaciones *microvasculares de la diabetes crónica: retinopatía, nefropatía y neuropatía. El tratamiento intensivo para mantener la normoglucemia continua puede reducir de manera considerable la incidencia de estas complicaciones a largo plazo de la diabetes.* Sin embargo, las relaciones entre el control de la glucemia y la enfermedad macrovascular o la ateroesclerosis están menos claras.

La glucemia se valora de dos formas: de forma aguda, utilizando un monitor de glucosa, y de forma crónica, mediante la determinación de la **hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).** El «control estrecho» o el mantenimiento de una glucemia próxima a la normal suele conseguirse determinando las concentraciones de glucosa varias veces durante el día y alterando la dieta y las dosis de insulina para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea dentro del intervalo normal. Para obtener una estimación de las concentraciones medias de glucosa de varios meses atrás, los médicos determinan la HbA_{1c}. La glucosa de la sangre glucosila de forma no enzimática las proteínas; la glucosilación no enzimática de la hemoglobina de los eritrocitos genera HbA_{1c}. Esta glucosilación se produce a una velocidad que es proporcional a la concentración de glucosa en sangre, y la supervivencia media de los eritrocitos es de aproximadamente 120 días, por lo que el valor de la HbA_{1c} ofrece una estimación de la glucemia promedio de varios meses atrás. En consecuencia, la HbA_{1c} puede estar elevada en un paciente al mismo tiempo que su glucemia es normal, lo que significa que, aunque la glucemia actual sea normal, las concentraciones de glucosa en sangre han estado elevadas de forma crónica en los meses previos. La señora S. presentaba un porcentaje preocupante de HbA_{1c} del 9,2 %, ya que la tasa de complicaciones diabéticas crónicas aumenta de forma espectacular con valores superiores al 7,5 %. Los valores de HbA_{1c} pueden ser engañosamente bajos en pacientes con una supervivencia media de los eritrocitos acortada (p. ej., pacientes con anemia hemolítica).

Hipoglucemia

La hiperinsulinemia es una de las diversas patologías que pueden dar lugar a hipoglucemia, una situación peligrosa porque el cerebro precisa un suministro constante de glucosa y no puede basarse en sustratos alternativos tan fácilmente como los tejidos periféricos. La hiperinsulinemia tiene varias causas, la más frecuente de ellas, la yatrógena (es decir, la sobredosis de insulina exógena durante el tratamiento con insulina para diabetes de tipo 1 o 2). Un reto central en el tratamiento de estos dos tipos de diabetes es normalizar de forma adecuada la glucemia evitando un tratamiento excesivo y la hipoglucemia. Entre las causas poco frecuentes de hipoglucemia se encuentran los insulinomas

(tumores secretores de insulina de las células β del páncreas) y las mutaciones del canal K^+/ATP de las células β (p. ej., mutaciones en Kir6.2 o SUR1 que dan lugar a despolarización constitutiva; v. anteriormente).

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Tratamiento de la diabetes

Existen fármacos para modificar la mayoría de los pasos en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Las clases de fármacos disponibles son: inhibidores de la absorción de la glucosa (inhibidores de la α-glucosidasa); preparados de insulina exógena; secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas); inhibidores de la producción hepática de glucosa (biguanidas); análogos de la amilina y el GLP-1, y sensibilizadores a la acción de la insulina (tiazolidindionas).

El objetivo principal del tratamiento farmacológico de la diabetes es normalizar los parámetros metabólicos, como la glucemia, para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. En los pacientes con diabetes de tipo 1, la estrategia farmacológica consiste en administrar una cantidad suficiente de insulina exógena para conseguir la normoglucemia sin inducir hipoglucemia. El tratamiento adecuado de los pacientes con diabetes de tipo 1 no sólo consigue la normoglucemia, sino que también revierte la respuesta metabólica a la inanición que está mediada por la acción sin oposición de las hormonas contrarreguladoras. Por ejemplo, el tratamiento con insulina revierte la descomposición de aminoácidos en el músculo y la cetogénesis hepática.

El tratamiento de la diabetes de tipo 2 es multifactorial. En primer lugar, los pacientes obesos deberían esforzarse en perder peso y aumentar el ejercicio para mejorar la sensibilidad a la insulina. Algunos pacientes pueden conseguir un buen control de su diabetes modificando su dieta y hábitos de ejercicio; es probable que la diabetes de la señora S. mejorase de forma espectacular con tales cambios en el estilo de vida. Si estos cambios no son adecuados, lo que suele ocurrir, puede utilizarse a continuación uno o más fármacos activos por vía oral. La frecuencia de uso de las diversas opciones, es decir, su popularidad, refleja factores como la eficacia en la reducción de la glucemia, la facilidad de uso y la frecuencia de efectos adversos (tabla 30-3). La metformina, una biguanida, es el fármaco prescrito con mayor frecuencia para los pacientes con diabetes de tipo 2; aproximadamente el 70 % de los pacientes toman metformina sola o en combinación con otro fármaco.

Inhibidores de la absorción intestinal de glucosa

Los **inhibidores de la α-glucosidasa** son «bloqueadores del almidón» que retrasan la absorción de los hidratos de carbono de la dieta mediante la inhibición de las enzimas α-glucosidasas del borde en cepillo del intestino. Estos fármacos son análogos de los hidratos de carbono que se unen a la α-glucosidasa e inhiben la escisión de hidratos de carbono complejos y la formación de glucosa. Al aumentar el tiempo preciso para la absorción de estos hidratos de carbono complejos, los inhibidores de la α-glucosidasa reducen el pico posprandial de glucemia. Estos inhibidores son efectivos cuando se toman con las comidas, pero no en otros momentos.

Los inhibidores de la α-glucosidasa pueden utilizarse en régimen de monoterapia o como tratamiento adyuvante. No presentan riesgo de hipoglucemia y son más útiles en la hiperglucemia posprandial y para los pacientes diabéticos recientes con hiperglucemia leve. Los inhibidores de la α-glucosidasa se asocian tan a menudo con efectos adversos gastrointestinales de flatulencia, distensión abdominal, molestias abdominales y diarrea, que la tolerabilidad por los pacientes es limitada. Esos efectos adversos están basados en el mecanismo del fármaco, ya que el aporte de hidratos de carbono no digeridos en el intestino distal proporciona nutrientes para las bacterias del colon. Por este motivo, los inhibidores de la α-glucosidasa están contraindicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. A veces se produce un aumento de aminotransferasas, reversible al suspender el fármaco. Estos fármacos no se asocian a cambios de peso.

Tratamiento de restitución con insulina: insulina exógena

La insulina no es sólo la base del tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo 1, sino también un posible adyuvante útil para los pacientes con diabetes de tipo 2 cuando la dieta y otros tratamientos proporcionan un control insuficiente de la hiperglucemia. Las primeras preparaciones de insulina eran de origen porcino y vacuno, pero los actuales preparados recombinantes humanos se producen *in vitro*.

La insulina es una proteína que sufre una rápida degradación en el tracto gastrointestinal, por lo que no es efectiva como fármaco oral. En vez de ello, la insulina se administra por vía parenteral, mediante inyección subcutánea con una aguja fina que produce un pequeño depósito de insulina en el lugar de la inyección. La velocidad a la que se absorbe este depósito de insulina depende de diversos factores, como la solubilidad de la preparación de insulina

TABLA 30-3. Frecuencia estimada de la prescripción de diversos fármacos para el tratamiento de la diabetes

CLASE DE FÁRMACO	PORCENTAJE DE PACIENTES CON AL MENOS UNA PRESCRIPCIÓN	PORCENTAJE TOTAL DE PRESCRIPCIONES DE MEDICACIONES PARA LA DIABETES
Inhibidores de la α-glucosidasa	0,5	0,2
Insulina	29	22
Sulfonilureas	41	21
Meglitinidas	2	1
Metformina	65	32
Análogo de la amilina	0,4	0,2
Mimético de incretina	3	2
Inhibidores de la DPP-4	12	4
Tiazolidindionas	20	12

Las estimaciones proceden de la base de datos de Medco Health Solutions, Inc., de 2009, de 4,5 millones de pacientes adultos que solicitaron compensación por la prescripción de al menos un tratamiento para la diabetes, lo que representa un total de 41 millones de solicitudes por tratamiento. La columna media suma en total más del 100 %, ya que a algunos pacientes se les prescribieron múltiples medicaciones. La columna derecha suma menos del 100 %, ya que aproximadamente el 5 % de las solicitudes lo fueron por tratamientos combinados de dosis fija, especialmente las combinaciones sulfonilurea/metformina e inhibidor de la DPP-4/metformina. Estos resultados son resultados acumulados de todos los pacientes con diabetes y no distinguen entre diabetes de tipo 1 y de tipo 2.
Adaptado de: Medco Health Solutions Diabetes TRC. Medco Diabetes Drug Usage: 2009. 2010; Medco Health Solutions, Inc.

y la circulación local. Cuanto más rápido se absorbe una determinada preparación, más rápido es el inicio de la acción y más corta la duración de la acción. La variabilidad interpersonal y entre las diferentes localizaciones puede producir grandes diferencias en la velocidad de absorción y, por lo tanto, en el perfil de acción de la insulina inyectada. En la tabla 30-4 se dividen las preparaciones de insulina utilizadas con mayor frecuencia en dos categorías: **insulinas de bolo prandial** e **insulinas basales.** Los pacientes que utilizan insulina suelen precisar, para un control óptimo de la hiperglucemia, tanto insulina basal como bolos de insulina prandial.

Las insulinas de bolo prandial ejercen su acción de forma rápida y con una duración relativamente corta; se utilizan para simular la liberación de insulina de las células β en respuesta a una carga de nutrientes. La **insulina regular** es la insulina de bolo prandial clásica; desde el punto de vista estructural es similar a la insulina endógena, a la que se añaden iones cinc para favorecer su estabilidad. La insulina regular tiende a agregarse en hexámeros, y su disociación en monómeros es el paso limitante de su absorción. Tras la administración subcutánea, la insulina regular tarda 30 min en alcanzar el torrente circulatorio, por lo que debe administrarse 30 min antes de la comida.

En los últimos años se dispone de varias insulinas sintéticas «de acción rápida». Estas preparaciones entran en la circulación de una forma más rápida que la insulina regular y pueden administrarse minutos antes de una comida. Los análogos son similares a la insulina regular, pero han sido ligeramente modificados para favorecer la disociación del hexámero en monómeros (v. fig. 30-2). Los nombres de estos análogos dan pistas sobre las modificaciones: en la **insulina lispro,** los aminoácidos *pro*lina y *lis*ina de las posiciones B28 y B29 invierten sus posiciones; en la **insulina aspart,** el ácido *asp*ártico sustituye a la prolina en B28; en la **insulina glulisina,** la *lisina* sustituye a la asparaguina en B3 y el ácido *glutámico* sustituye a la lisina en B29.

Las insulinas basales «de acción prolongada» proporcionan una liberación más constante de pequeñas cantidades de insulina; se administran una o dos veces al día. La **insulina NPH (protamina neutra Hagerdorn)** es la insulina basal más antigua que aún se utiliza con frecuencia. La insulina NPH contiene insulina regular en una suspensión con cinc y protamina, una proteína rica en arginina que se aísla del esperma de peces. La protamina prolonga el tiempo necesario para la absorción de la insulina, ya que permanece en complejos con la insulina hasta que las enzimas proteolíticas separan la protamina de la insulina. La insulina NPH debe resuspenderse suavemente antes de su administración y puede presentar una amplia variabilidad en su perfil de acción. El pico de actividad de la NPH se produce entre 4 h y 10 h tras su administración; esta variabilidad del pico de actividad puede asociarse a un aumento del riesgo de hipoglucemia, especialmente por la noche, cuando los pacientes están durmiendo.

También se dispone de dos preparaciones sintéticas de insulina de acción prolongada. La **insulina glargina** difiere de la insulina humana en la adición de dos argininas después de la posición B30 y en la sustitución de la asparagina A21 por glicina. Estas modificaciones elevan la pKa de la insulina glargina de ácida a neutra, lo que convierte a la insulina en menos soluble y enlentece su absorción desde la zona de inyección. La **insulina detemir** difiere de la insulina regular en la adición del ácido mirístico, un ácido grado saturado de 14 carbonos, a la cadena lateral de la lisina B29. La cadena de ácido graso favorece la unión del análogo de la insulina a la albúmina sérica y de los tejidos, lo que retrasa la absorción, acción y eliminación del fármaco. En comparación con la NPH, las insulinas sintéticas de acción prolongada ofrecen concentraciones plasmáticas de insulina más constantes que mantienen una meseta durante muchas horas para proporcionar una cobertura basal con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna.

Los regímenes de insulina, incluyendo el preparado, la dosis y la frecuencia de administración de la insulina, deben ajustarse individualmente. Además, los regímenes se van ajustando ligeramente día a día, según la actividad del paciente, la cantidad y composición de las comidas y la glucemia. Un régimen típico consiste en una insulina basal de larga duración una (o dos) ve-

TABLA 30-4. Preparados de insulina de uso frecuente

		PERFILES DE ACCIÓN (h)			
TIPO Y PREPARACIÓN	CONSTITUYENTES	INICIO	PICO	DURACIÓN	USO
Bolo prandial					
Regular	Insulina no modificada	0,5-1	2-3	6-8	Comidas o hiperglucemia aguda
Lispro	Insulina modificada	0,1-0,25	0,5-3	4	Comidas o hiperglucemia aguda
Aspart	Insulina modificada	0,1-0,25	0,5-3	4	Comidas o hiperglucemia aguda
Glulisina	Insulina modificada	0,1-0,25	0,5-3	4	Comidas o hiperglucemia aguda
Basal					
NPH	Insulina modificada, protamina	2-4	4-10	12-18	Insulina basal, insulina de elección en el embarazo
Glargina	Insulina modificada	2-4	Ninguna	20-24	Insulina basal
Detemir	Insulina modificada	2-4	Ninguna	20-23	Insulina basal

Las modificaciones de la insulina humana nativa consisten en: *1)* alteraciones en la secuencia de aminoácidos de la molécula o *2)* cambios en la forma física de la molécula. Estos cambios afectan al ritmo de absorción de la insulina y al perfil temporal de acción de la insulina. Las alteraciones en la secuencia de aminoácidos cambian la tendencia a agregarse de la insulina. La modificación lispro disminuye la agregación, dando lugar a una absorción y una acción más rápidas. Por el contrario, una formulación neutra como la glargina aumenta la agregación y retrasa la velocidad de absorción de la insulina de la zona de inyección subcutánea, lo que hace de este preparado una forma de dosificación de acción prolongada.

ces al día con insulina de bolo prandial antes de las comidas. Los avances en los preparados y sistemas de administración de insulina están en evolución constante. Se dispone de preparaciones mixtas de insulina formadas por un 25 % a 30 % de análogos de corta duración y un 70 % a 75 % de larga duración. Suelen administrarse dos veces al día y pueden ser más convenientes para algunos pacientes debido al menor número de inyecciones que se precisan. Los dispositivos de «bomba» de insulina (infusión subcutánea continua de insulina) son cada vez más populares, especialmente entre los diabéticos de tipo 1. Estos dispositivos, pequeños y programables, administran dosis basales y bolos de insulina a través de una cánula subcutánea fija y permiten una flexibilidad minuto a minuto de los regímenes de dosis a la vez que evitan las inyecciones múltiples.

El mayor peligro del tratamiento con insulina es que su administración en ausencia de una adecuada ingesta de hidratos de carbono puede conducir a hipoglucemia. Aunque el control estrecho de la glucemia, que tiene como objetivo mantener la normoglucemia, disminuye la incidencia de complicaciones diabéticas, también aumenta la frecuencia de ataques de hipoglucemia. Por lo tanto, a los pacientes que toman insulina, ya sea por diabetes de tipo 1 o 2, debe aconsejárseles que no tomen demasiada. De hecho, mantener el equilibrio preciso entre una cantidad de insulina suficiente e insuficiente es un gran reto.

En los pacientes diabéticos de tipo 2, como la señora S., la resistencia a la insulina suele ser mayor en las células musculares y hepáticas que en las adiposas. Por este motivo, la insulina deposita preferentemente calorías en el tejido adiposo, y con el tratamiento con insulina los pacientes con resistencia a la insulina (especialmente los que ya son obesos, como la señora S.) a menudo presenta aumento de peso.

Secretagogos de la insulina: sulfonilureas y meglitinidas

Sulfonilureas

Las sulfonilureas han estado disponibles en los Estados Unidos desde principios de la década de 1950 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina en las células β del páncreas, aumentando de este modo las concentraciones circulantes de insulina hasta valores suficientes para superar la resistencia a la insulina. *El mecanismo de acción molecular de las sulfonilureas consiste en unirse a la subunidad SUR1, inhibiendo de este modo el canal K^+/ATP de la célula β* (v. fig. 30-2). Las sulfonilureas pueden actuar desplazando el Mg^{2+}-ADP endógeno que se une a SUR1 y activa el canal. Las sulfonilureas utilizadas para tratar la diabetes de tipo 2 se unen con mayor afinidad a las isoformas SUR1 que a las SUR2, lo que explica su relativa especificidad por las células β. La inhibición del canal K^+/ATP por las sulfonilureas es similar funcionalmente a los acontecimientos moleculares que se inducen de manera fisiológica en el estado posprandial, en el que el aumento del metabolismo de la glucosa produce la acumulación en las células β de ATP intracelular, la despolarización de la membrana, el flujo de entrada de Ca^{2+}, la fusión de vesículas que contienen insulina con la membrana plasmática y la secreción de insulina (v. anteriormente).

Las sulfonilureas tienen biodisponibilidad oral y son metabolizadas por el hígado. Sus principales efectos adversos son la hipoglucemia debida a la hipersecreción de insulina. Por lo tanto, estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes que no pueden reconocer o responder de forma apropiada a la hipoglucemia, como los que tienen trastornos de la función simpática, cambios de estado mental o edad avanzada. Los estudios muestran que el uso de sulfonilureas se asocia a una disminución marginal de los lípidos circulantes. Estos fármacos pueden producir un aumento de peso secundario a un aumento de la actividad de la insulina en el tejido adiposo; este efecto adverso es contraproducente en los pacientes obesos como la señora S. Por tanto, las sulfonilureas son más adecuadas para los pacientes no obesos. Las sulfonilureas de primera generación se unen con una menor afinidad al SUR1 que los fármacos de segunda generación, por lo que los de primera generación se administran en dosis más elevadas para conseguir el mismo grado de disminución de la glucosa. Las sulfonilureas son generalmente fármacos efectivos, seguros y baratos (disponibles como genéricos) y, junto a la metformina, son la base del tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Meglitinidas

Al igual que las sulfonilureas, las **meglitinidas** estimulan la liberación de insulina mediante su unión al SUR1 y la inhibición del canal K^+/ATP de la célula β. Aunque tanto las sulfonilureas como las meglitinidas actúan sobre la subunidad SUR1, estas dos clases de fármacos se unen a regiones distintas de la molécula SUR1. La absorción, metabolismo y perfil de efectos adversos de las meglitinidas son similares a los de las sulfonilureas.

Reducción de la producción hepática de glucosa: biguanidas

En la diabetes de tipo 2, la producción hepática de glucosa puede estar elevada de forma anormal. La **metformina** disminuye la producción de glucosa en el hígado mediante la activación de la enzima de regulación energética AMPK. Al activar la AMPK hepática, la metformina inhibe la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos y colesterol. La metformina también mejora la captación de glucosa en el músculo periférico. Los mecanismos moleculares responsables de este efecto son menos conocidos. La metformina aumenta la señalización de insulina (es decir, aumenta la actividad del receptor de insulina) y es especialmente efectiva disminuyendo la glucosa en los diabéticos de tipo 2 obesos y con resistencia a la insulina. A diferencia de la insulina y los secretagogos de la insulina, las biguanidas se asocian a una disminución de los lípidos séricos y a una reducción del peso. La metformina también se utiliza para el tratamiento de otras patologías no autorizadas (por la FDA), como el síndrome del ovario poliquístico, que se asocian con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

El efecto adverso más frecuente de la metformina es un trastorno gastrointestinal leve que suele ser transitorio y puede minimizarse con un ajuste lento de la dosis. Un efecto adverso potencialmente más grave es la **acidosis láctica.** Como las biguanidas disminuyen el flujo de ácidos metabólicos por las vías de la gluconeogénesis, en los pacientes tratados con biguanidas el ácido láctico puede acumularse hasta valores peligrosos. Esta complicación sólo se ve en muy raras ocasiones con la metformina (al contrario que con la fenformina, cuyo uso no está autorizado en Estados Unidos). La acidosis láctica puede producirse con mayor frecuencia cuando los pacientes que toman metformina tienen otras patologías predisponentes a la acidosis metabólica, como enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, hipoxemia, infecciones graves, alcoholismo, tendencia a la cetoacidosis, o enfermedades renales (esta última debido a que las biguanidas se excretan por los riñones). Las biguanidas no tienen efecto directo sobre la secreción de insulina y su uso no se asocia a hipoglucemia.

Análogo de la amilina: pramlintida

La **pramlintida** se diseñó como un análogo estable de la amilina humana, la hormona de las células β que se cosecreta con la insulina y ayuda a regular las concentraciones de glucosa posprandiales. Los diabéticos de tipo 1 carecen de amilina endóge-

na, y los de tipo 2 presentan deficiencia relativa de amilina. Así, la pramlintida está autorizada para su uso tanto en diabéticos de tipo 1 como de tipo 2 que precisan insulina. La estructura de la pramlintida es similar a la amilina, con la excepción de la sustitución de tres aminoácidos que le confiere una mejor solubilidad y estabilidad (tres prolinas sustituyen a una alanina y dos serinas). La pramlintida enlentece el vaciamiento gástrico, reduce el glucagón posprandial y la liberación de glucosa, y promueve la saciedad. Se administra como inyección subcutánea antes de las comidas. El efecto adverso más frecuente son las náuseas, que suelen limitar su empleo, pero pueden mejorar en algunos pacientes con su uso prolongado. La pramlintida no se asocia con hipoglucemia salvo que se utilice junto con otros fármacos que puedan producir hipoglucemia.

Tratamientos «incretina» basados en GLP-1

Análogos del GLP-1

La **exenatida** es un análogo del GLP-1 de acción prolongada que se aisló originalmente de la glándula salival de un lagarto venenoso (monstruo de Gila). Es un agonista de los receptores GLP-1 humanos. La exenatida fue autorizada para su uso en los diabéticos de tipo 2 en Estados Unidos en 2005. El fármaco debe ser inyectado, habitualmente dos veces al día, y se utiliza en combinación con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona para mejorar el control de la glucemia. Como análogo del GLP-1, la exenatida tiene varios modos de acción beneficiosos para los pacientes con diabetes: aumenta la secreción de insulina en las células β del páncreas de forma dependiente de la glucosa, suprime la secreción del glucagón por las células α del páncreas, enlentece el vaciamiento gástrico (y por lo tanto enlentece la velocidad de entrada de nutrientes en la circulación) y disminuye el apetito. La exenatida se asocia con pérdida de peso en algunos pacientes. El efecto adverso más frecuente son las náuseas, que mejoran con el uso prolongado. La pancreatitis aguda es un efecto adverso potencial poco frecuente pero más grave. La exenatida aumenta la secreción de insulina en respuesta a la sobrecarga oral de glucosa, pero no se asocia a hipoglucemia salvo que se utilice de manera concomitante con fármacos como las sulfonilureas. En 2010, la **liraglutida** se convirtió en el segundo fármaco de esta clase que consiguió la autorización de la FDA.

Inhibidores de la DPP-4

Los inhibidores de la DPP-4 prolongan la semivida del GLP-1 endógeno al inactivar la enzima plasmática DPP-4. Estos fármacos aumentan el GLP-1 y las concentraciones de insulina circulantes de un modo dependiente de la glucosa y disminuyen las concentraciones de glucagón. Se utilizan con mayor frecuencia en combinación con una tiazolidindiona o metformina (v. a continuación), aunque pueden utilizarse en régimen de monoterapia. Los dos inhibidores de la DPP-4 **sitagliptina** y **saxagliptina** fueron autorizados por la FDA para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en 2006 y 2009, respectivamente. Se toman por vía oral y habitualmente disminuyen la HbA_{1c} un 0,5 %. Son bien tolerados y no tienen influencias sobre el peso. Al igual que la metformina, la pramlintida y la exenatida, los inhibidores de la DPP-4 aislados no se asocian a hipoglucemia.

Sensibilizadores a la insulina: tiazolidindionas

Las **tiazolidindionas** son fármacos «sensibilizadores» que *aumentan la acción de la insulina en los tejidos diana;* no afectan de forma directa a la secreción de insulina. Las tiazolidindionas son ligandos sintéticos del factor de transcripción PPARγ, que influye en la diferenciación de las células adiposas y el metabolismo lipídico. Al activar el PPARγ, las tiazolidindionas promueven la captación de ácidos grasos y su almacenamiento en el tejido adiposo en vez de en el músculo esquelético o el hígado. Esta disminución del contenido de grasa en el músculo e hígado permite a los tejidos ser más sensibles a la insulina; también suprime la producción de glucosa en el hígado. Al igual que las biguanidas, las tiazolidindionas también pueden favorecer la sensibilidad a la insulina en el músculo e hígado al estimular la enzima reguladora de energía AMPK.

La **rosiglitazona** y la **pioglitazona** son las tiazolidindionas de las que se dispone en la actualidad. Además de redistribuir los depósitos lipídicos entre el tejido adiposo, músculo e hígado, las tiazolidindionas tienen propiedades antiinflamatorias que pueden contribuir a su eficacia. Entre sus efectos adversos se incluyen aumento de peso de 2 kg a 4 kg, retención de líquidos (edema), insuficiencia cardíaca y riesgo de fracturas óseas. Varios análisis *post hoc* han sugerido que el uso de rosiglitazona se asocia a un aumento del riesgo de infarto de miocardio. Debido a estas preocupaciones, el uso de rosiglitazona está restringido a pacientes que siguen siendo hiperglucémicos a pesar de tomar otras medicaciones para el tratamiento de la diabetes. La troglitazona, la primera tiazolidindiona autorizada, se retiró debido a su asociación con hepatotoxicidad.

Terapia combinada

Como ya se ha comentado, los pacientes con diabetes de tipo 1 o 2 que precisan insulina se benefician de la optimización individual del tratamiento utilizando combinaciones de preparaciones de insulina de acción corta y de acción prolongada. A medida que se va disponiendo de más fármacos orales para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la **terapia combinada oral** también se ha hecho realidad. *En general, la terapia combinada con fármacos que actúan en diferentes dianas moleculares, y que tienen diferentes mecanismos de acción, tiene la ventaja de mejorar el control de la glucemia y poder utilizar una dosis menor de cada fármaco, y, por lo tanto, reducir los efectos adversos.* Por ejemplo, combinando metformina con insulina o un secretagogo de insulina se puede mejorar el control glucémico en un paciente con diabetes de tipo 2 mal controlado y disminuir la dosis precisa de cada fármaco para conseguir un efecto terapéutico.

Entonces, ¿cuál es el tratamiento óptimo para la señora S., teniendo en cuenta que podemos elegir entre diversos fármacos? En primer lugar es importante (al igual que en todos los casos de diabetes) promover una pérdida de peso y un régimen de ejercicios. Los pacientes con diabetes de tipo 2, especialmente los de edad avanzada y obesos, suelen iniciar tratamiento con metformina que no predispone ni a hipoglucemia ni al aumento de peso. Como la señora S. no parece tener insuficiencia renal ni otra contraindicación, la mayoría de los médicos iniciarían el tratamiento con metformina. Si la monoterapia con metformina no produjese una disminución adecuada de su glucemia y de las concentraciones de HbA_{1c}, podría añadirse un segundo fármaco. En la tabla 30-5 se presenta una comparación de los efectos adversos asociados con el uso a largo plazo de diferentes tratamientos para la diabetes de tipo 2.

Tratamiento de la hiperinsulinemia

Aunque en última instancia el tratamiento quirúrgico es el de elección en los insulinomas, el **diazóxido** y la **octreotida** son dos fármacos que se utilizan para estabilizar la hipoglucemia antes de la cirugía. El diazóxido se une a la subunidad SUR1 de los canales K^+/ATP de las células β del páncreas y estabiliza el estado unido al ATP (abierto) del canal, de forma que la célula β permanece hiperpolarizada y se libera menos insulina. Se cono-

TABLA 30-5. Efectos adversos sobre 10 años de uso: comparación de los diversos fármacos utilizados en régimen de monoterapia para la diabetes mellitus de tipo 2

FÁRMACO	AUMENTO DE PESO EN KILOGRAMOS (EN COMPARACIÓN CON SÓLO TRATAMIENTO DIETÉTICO)	HIPOGLUCEMIA GRAVE* (% DE SUJETOS)	HIPOGLUCEMIA SINTOMÁTICA** (% DE SUJETOS)
Insulina	4,0	2,3	36
Sulfonilurea	2,2	0,5	14
Biguanida	0	0	4

La diabetes es una enfermedad crónica, por lo que es importante considerar las implicaciones a largo plazo del tratamiento. Tanto la insulina como las sulfonilureas son capaces de disminuir la glucemia a cifras peligrosamente bajas, mientras que las biguanidas carecen de este efecto adverso. Además, el uso de biguanidas no se asocia con un aumento del peso corporal, mientras que los pacientes que toman insulina o una sulfonilurea tienden a ganar peso.

*Se define hipoglucemia grave como hipoglucemia que precisa hospitalización o intervención de terceros.

**Se define hipoglucemia sintomática como la hipoglucemia que no precisa hospitalización. (Datos del United Kingdon Prospective Diabetes Study [UKPDS] 1998.)

cen diversos fármacos de este tipo que abren el canal K^+/ATP, pero la mayoría son específicos para las isoformas SUR2 y por lo tanto no son útiles para dirigirse al canal SUR1/Kir6.2 expresado en las células β del páncreas. El diazóxido se une a canales que contienen isoformas SUR1 o SUR2, por lo que se utiliza no sólo para disminuir la secreción de insulina por las células β del páncreas, sino también para hiperpolarizar las células cardíacas y musculares lisas que expresan SUR2. Al mantener estas células en un estado más relajado, el uso no autorizado del diazóxido puede disminuir la presión arterial en las emergencias hipertensivas. En una forma rara de hipoglucemia hiperinsulinémica genética, una isoforma SUR1 mutante es relativamente insensible al Mg^{2+}-ADP pero responde al diazóxido; sin embargo, en la mayoría de las formas de esta enfermedad, el canal mutante no es transportado a la superficie celular y el diazóxido no es efectivo.

La octreotida es un análogo de la somatostatina con una acción de duración más prolongada que la somatostatina endógena. Al igual que la somatostatina, este fármaco bloquea la liberación de hormonas de los tumores de secreción endocrina, como los insulinomas, glucagonomas y adenomas hipofisarios secretores de tirotropina. La octreotida tiene otras diversas indicaciones clínicas (v. cap. 26).

Glucagón como agente terapéutico

El **glucagón** se utiliza para tratar la hipoglucemia grave cuando no es posible la administración oral o intravenosa de glucosa. Al igual que la insulina, el glucagón se administra por inyección subcutánea. La acción hiperglucémica del glucagón es transitoria y precisa un depósito suficiente de glucógeno. El glucagón también se utiliza como relajante intestinal antes de exploraciones radiográficas o por resonancia magnética del tracto gastrointestinal. El mecanismo por el cual el glucagón produce relajación intestinal aún no está aclarado.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

En la homeostasis de los sustratos energéticos participan las hormonas pancreáticas insulina, glucagón, amilina, y la somatostatina y las hormonas gastrointestinales GLP-1 y GIP. Cuando las concentraciones de estas hormonas están alteradas de forma patológica, el individuo puede convertirse en hiperglucémico (como en la diabetes mellitus) o hipoglucémico. Diversos agentes farmacológicos ejercen su acción en diferentes localizaciones celulares y moleculares para normalizar las concentraciones de glucosa en sangre. Los inhibidores de la α-glucosidasa enlentecen la absorción intestinal de hidratos de carbono. Los tratamientos basados en insulina exógena, sulfonilureas, meglitinidas y GLP-1 aumentan las concentraciones de insulina, mientras que el diazóxido las reduce. Las tiazolidindionas y las biguanidas aumentan la sensibilidad de la insulina en los tejidos diana. Los análogos de la amilina reducen las concentraciones de glucosa posprandial. La octreotida, una forma sintética de somatostatina, tiene efectos inhibidores de amplio rango sobre la secreción de hormonas. El glucagón exógeno puede utilizarse para aumentar las concentraciones plasmáticas de glucosa.

La investigación sobre nuevos tratamientos farmacológicos para la diabetes de tipo 1 precoz incluye esfuerzos para desarrollar terapias moduladoras inmunitarias dirigidas a revertir la disfunción de las células β. En la diabetes de tipo 2, deben desarrollarse fármacos que: inhiban las enzimas de la síntesis de glucógeno y la glucogenólisis para restringir la producción de glucosa (p. ej., inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3 para favorecer la síntesis de glucógeno, e inhibidores de la glucógeno fosforilasa hepática para suprimir la glucogenólisis); faciliten la excreción de glucosa en el túbulo proximal renal (p. ej., inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2), o actúen sobre la inflamación utilizando pequeñas moléculas antiinflamatorias o determinados compuestos biológicos que bloqueen las acciones de determinadas citocinas.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Martin G. Myers, Jr. su valiosa contribución a este capítulo en la primera y segunda ediciónes de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*.

Lecturas recomendadas

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;299:2254–2264. *(Revisión de las preparaciones de insulina disponibles en la actualidad y sus perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos.)*

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153–165. *(Revisión de la fisiología básica del GLP-1 y hormonas relacionadas).*

Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179–5183. *(Revisión de la función y los mecanismos de acción de la probable diana de las biguanidas.)*

Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385–411. *(Revisión a fondo de la farmacología de los fármacos orales para el tratamiento de la diabetes, con énfasis en la terapéutica.)*

Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2008;68:2131–2162. *(Revisión de los fármacos orales e inyectables disponibles en la actualidad, sus indicaciones y efectos adversos.)*

Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342–1349. *(Enfoque con orientación clínica al tratamiento de la diabetes de tipo 2, incluyendo dieta, ejercicio, insulina, fármacos orales y terapia combinada.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del páncreas endocrino y de la homeostasis de la glucosa

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA α-GLUCOSIDASA *Mecanismo: análogos de hidratos de carbono que se unen con elevada afinidad a las enzimas α-glucosidasas del borde en cepillo intestinal, enlenteciendo la degradación y absorción de los hidratos de carbono de la dieta como el almidón, las dextrinas y los disacáridos*				
Acarbosa **Miglitol** **Voglibosa**	Diabetes mellitus de tipo 2	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, aumento de aminotransferasas séricas, aumento de los triglicéridos plasmáticos	Cirrosis Cetoacidosis diabética Problemas digestivos graves Enfermedad inflamatoria intestinal Obstrucción intestinal	Con estos fármacos no existe riesgo de hipoglucemia Más útil para los pacientes con hiperglucemia posprandial predominante y para pacientes de nuevo inicio con hiperglucemia leve Las molestias gastrointestinales por los inhibidores de la α-glucosidasa suelen disminuir con el uso continuado Se deben controlar las concentraciones séricas de aminotransferasas durante el tratamiento Con el tratamiento pueden producirse aumentos modestos de los triglicéridos plasmáticos
INSULINA EXÓGENA *Mecanismo: la hormona anabólica clásica, insulina, promueve el metabolismo de los hidratos de carbono y facilita la captación de glucosa, aminoácidos y triglicéridos y su almacenamiento en el hígado, músculo cardíaco y esquelético y tejido adiposo*				
Insulinas de bolo prandial: **Insulina regular** **Insulina lispro** **Insulina aspart** **Insulina glulisina** ***Insulinas «de acción prolongada» basales:*** **Insulina NPH** **Insulina glargina** **Insulina detemir**	Diabetes mellitus	*Hipoglucemia* Reacción en el lugar de la inyección, lipodistrofia	Hipoglucemia	No disponibles por vía oral; deben administrarse por vía parenteral; la vía subcutánea es la más frecuente Los análogos de «acción rápida» lispro, aspart y glulisina ofrecen flexibilidad y comodidad, ya que pueden inyectarse minutos antes de una comida La insulina regular es de acción corta y debe administrarse 30 min antes de la comida La NPH es de acción intermedia; contiene protamina que prolonga el tiempo preciso para la absorción de la insulina; habitualmente se administrar dos veces al día Las insulinas glargina y detemir tiene la ventaja de su acción prolongada; liberación constante sin un pico (simulando la secreción «basal» de insulina); habitualmente se inyectan una vez al día El peligro principal del tratamiento con insulina es que puede producirse hipoglucemia por la administración de insulina en ausencia de una ingesta adecuada de hidratos de carbono
SECRETAGOGOS DE INSULINA: SULFONILUREAS Y MEGLITINIDAS *Mecanismo: las sulfonilureas y las meglitinidas inhiben el canal K^+/ATP de la célula β, en la subunidad SUR1, estimulando de este modo la liberación de insulina por las células β del páncreas y aumentando las concentraciones circulantes de insulina hasta valores suficientes para superar la resistencia a la insulina*				
Sulfonilureas de primera generación: **Acetohexamida** **Clorpropamida** **Tolazolamida** **Tolbutamida** ***Sulfonilureas de segunda generación:*** **Glimepirida** **Glipizida** **Glibenclamida** **Gliclazida** **Gliquidona**	Diabetes mellitus de tipo 2	*Hipoglucemia* Exantema, diarrea, náuseas, sensación de mareo	Cetoacidosis diabética	Las sulfonilureas son el tratamiento fundamental de la diabetes de tipo 2; disponibles por vía oral, y metabolizadas en el hígado El principal efecto adverso es la hipoglucemia producida por la hipersecreción de insulina; por lo tanto, deben utilizarse con precaución en los pacientes que no pueden reconocer o responder a la hipoglucemia Pueden producir aumento de peso secundario al aumento de la actividad de la insulina en el tejido adiposo; por lo tanto, están más indicadas en los pacientes no obesos Los fármacos de primera generación se unen con menos afinidad al SUR1 que los fármacos de segunda generación, por lo que los de primera generación deben administrarse en dosis más elevadas para conseguir el mismo grado de disminución de la glucemia

Golan3e_CH30_cast.indd 538 18/03/12 20:05

Meglitinidas: **Nateglinida** **Repaglinida**	Diabetes mellitus de tipo 2	*Hipoglucemia* Diarrea, náuseas, infección del tracto respiratorio superior	Cetoacidosis diabética Diabetes mellitus de tipo 1	Las meglitinidas tienen consideraciones terapéuticas similares a las sulfonilureas
SENSIBILIZADORES A LA INSULINA: BIGUANIDAS *Mecanismo: activación de la proteina cinasa dependiente de AMP (AMPK) para bloquear la síntesis de ácidos grasos e inhibir la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis; aumenta la actividad del receptor de insulina y la respuesta metabólica en el hígado y el músculo esquelético*				
Metformina	Diabetes mellitus de tipo 2 Síndrome del ovario poliquístico (indicación no autorizada)	*Acidosis láctica* *Diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, deficiencia de cobalamina*	Insuficiencia cardíaca Septicemia Alcoholismo Enfermedades respiratorias Insuficiencia renal Medios de contrastes yodados cuando se sospecha alteración aguda de la función renal, ya que puede dar lugar a acidosis láctica Acidosis metabólica	Las molestias gastrointestinales asociadas a la metformina suelen ser transitorias y pueden minimizarse mediante un ajuste lento de la dosis La incidencia de acidosis láctica es baja y predecible; la acidosis láctica suele producirse con el uso de metformina en pacientes que tienen otras patologías que predisponen a la acidosis metabólica No produce hipoglucemia Disminuye los lípidos séricos y el peso corporal
ANÁLOGO DE LA AMILINA *Mecanismo: liberada junto a la insulina de las células β; actúa sobre receptores en el SNC para enlentecer el vaciamiento gástrico, reduce la liberación posprandial de glucagón y glucosa, y promueve la saciedad*				
Pramlintida	Diabetes mellitus de tipo 1 Diabetes mellitus de tipo 2	Náuseas	Hipoglucemia Gastroparesia	Se administra mediante inyección antes de las comidas Se utiliza con insulina; cuando se utiliza con pramlintida se precisa menos insulina
INCRETINAS *Mecanismo: actúan sobre el receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (análogos del GLP-1) o prolongan la actividad del GLP-1 (inhibidores de la DPP-4) para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa; inhiben la secreción de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito*				
Análogos del GLP-1: **Exenatida** **Liraglutida**	Diabetes mellitus de tipo 2	Hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, intranquilidad, sensación de mareo, cefalea	Diabetes mellitus de tipo 1 Cetoacidosis diabética	Estos fármacos se administran mediante inyección subcutánea Se utilizan habitualmente en combinación con metformina o una sulfonilurea para mejorar el control de la glucemia
Inhibidores de la DPP-4: **Sitagliptina** **Saxagliptina**	Diabetes mellitus de tipo 2	Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, náuseas, diarrea, aumento leve de la creatinina sérica	Diabetes mellitus de tipo 1 Cetoacidosis diabética	En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave es preciso un ajuste de la dosis Pueden producir hipoglucemia en combinación con sulfonilureas e insulina En los pacientes que reciben de forma concomitante digoxina y sitagliptina deben controlarse las concentraciones de digoxina

Continúa

Golan3e_CH30_cast.indd 539 18/03/12 20:05

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del páncreas endocrino y de la homeostasis de la glucosa *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
SENSIBILIZADORES A LA INSULINA: TIAZOLIDINDIONAS *Mecanismo: se unen y estimulan el receptor nuclear activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPARγ) aumentando de este modo la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, hígado y músculo*				
Pioglitazona **Rosiglitazona**	Diabetes mellitus de tipo 2	*Insuficiencia cardíaca, hepatitis colestásica, hepatotoxicidad, edema macular diabético* Edema, aumento de peso, aumento de HDL y LDL, disminución de los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes	Insuficiencia cardíaca	Las tiazolidindionas no aumentan las concentraciones de insulina y por tanto no inducen hipoglucemia Las nuevas tiazolidindionas parecen tener menos hepatotoxicidad El uso de rosiglitazona está limitado a pacientes que no responden a otros fármacos antidiabéticos
DIAZÓXIDO *Mecanismo: se une a la subunidad SUR1 de los canales K^+/ATP en las células β del páncreas y estabiliza el estado unido al ATP (abierto) del canal de forma que las células β permanecen hiperpolarizadas; esto disminuye la secreción de insulina por las células*				
Diazóxido	Hipoglucemia debida a hiperinsulinismo Hipertensión maligna (indicación no autorizada)	*Insuficiencia cardíaca, retención de líquidos, cetoacidosis diabética, hipernatremia, obstrucción intestinal, pancreatitis, neutrocitopenia, trombocitopenia, trastornos extrapiramidales* Angina, hipotensión, taquiarritmias, hirsutismo, hiperglucemia, dispepsia, sensación de mareo, glucosuria	Hipersensibilidad al diazóxido	El diazóxido también despolariza los canales que contienen SUR2 en las células cardíacas y del músculo liso y se ha utilizado en indicación no autorizada para disminuir la presión arterial en las emergencias hipertensivas
ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA *Mecanismo: inhibe la liberación de GHRH*				
Octreotida	V. tabla resumen de fármacos del capítulo 26			
GLUCAGÓN EXÓGENO *Mecanismo: hormona polipeptídica, producida por las células α de los islotes de Langerhans del páncreas que estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado, dando lugar a un aumento de la glucemia*				
Glucagón	Hipoglucemia Relajante intestinal antes de la radiografía del tracto gastrointestinal	Exantema, náuseas, vómitos	Feocromocitoma conocido	Se utiliza para tratar la hipoglucemia grave cuando no es posible la administración oral o intravenosa de glucosa La acción hiperglucémica del glucagón es transitoria y depende de un depósito hepático suficiente de glucógeno

Golan3e_CH30_cast.indd 540 18/03/12 20:05

31

Farmacología de la homeostasis mineral ósea

Robert M. Neer, Ehrin J. Armstrong y Armen H. Tashjian, Jr.

INTRODUCCIÓN Y CASO 541-542
FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA 541
Estructura del hueso 541
Equilibrio mineral 542
Regulación de la remodelación ósea 542
Control hormonal del calcio y del fosfato 543
Paratirina 544
Vitamina D 546
Factor de crecimiento de los fibroblastos 23 y fosfatoninas 547
Calcitonina, glucocorticoides, hormonas tiroideas y esteroides gonadales 547
FISIOPATOLOGÍA 548
Osteoporosis 548
Nefropatía crónica 550
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 551
Fármacos antirresortivos 551
Tratamiento de restitución hormonal (TRH) 552
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos 552
Bisfosfonatos 552
Antagonistas del RANKL 555
Calcitonina 555
Fármacos anabólicos óseos 556
Flúor 556
Paratirina 556
Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la nefropatía crónica 556
Quelantes orales de fosfato 556
Calcitriol y análogos 556
Calcimiméticos 557
Calcio 557
Fosfato inorgánico 557
Vitamina D 557
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 558
Lecturas recomendadas 558

INTRODUCCIÓN

Los 206 huesos del esqueleto humano distan mucho de ser las estructuras desprovistas de vida que habitualmente se cree que son. Los huesos están continuamente en remodelación y participan en numerosas funciones, tales como la hematopoyesis y el almacenamiento de minerales, además del soporte estructural y la protección de los órganos internos. Este capítulo se centra en la función fundamental del hueso en la homeostasis mineral, el proceso y la regulación de la remodelación ósea, las enfermedades que pueden producirse cuando se altera este delicado equilibrio de homeostasis mineral y remodelación ósea, y los tratamientos farmacológicos que se utilizan para tratar estas patologías. Un concepto clave en relación con los agentes farmacológicos que se comentan en este capítulo es la distinción entre los fármacos antirresortivos del hueso, que enlentecen la pérdida ósea, y los fármacos anabólicos óseos, que tienen el potencial de aumentar la masa ósea global.

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS MINERAL ÓSEA

Las células especializadas denominadas osteoblastos y osteoclastos remodelan continuamente el esqueleto humano en respuesta a fuerzas mecánicas y a factores endocrinos y paracrinos. Dos de los factores endocrinos, la paratirina (PTH) y la vitamina D, controlan el metabolismo óseo con objeto de mantener la homeostasis del calcio extracelular. Otras hormonas, como los glucocorticoides, la hormona tiroidea, los esteroides gonadales y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 23, tienen también efectos importantes en la integridad ósea. En este apartado se revisan los mecanismos celulares y moleculares que median la formación y la resorción ósea, y los mecanismos mediante los cuales las hormonas (especialmente la PTH y la vitamina D) mantienen las concentraciones plasmáticas de calcio dentro de un estrecho intervalo.

Estructura del hueso

El hueso está formado por un 25 % de componentes orgánicos y un 75 % de componentes inorgánicos. Entre los componentes orgánicos se encuentran las células (osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células del revestimiento óseo, células estromales óseas) y el osteoide (una matriz formada principalmente por fibras de colágeno de tipo I y diversas proteínas en baja cantidad). Los componentes inorgánicos están formados por cristales de sales de fosfato de calcio, principalmente **hidroxiapatita.** La fór-

Golan3e_CH31_cast.indd 541 18/03/12 20:05

CASO

M. S., una mujer caucásica de 60 años, acude a su médico con inicio reciente de dolor lumbosacro tras pisar involuntariamente un bache. Por lo demás, está sana.

Sus períodos menstruales cesaron cuando tenía 54 años. Ha tenido pocos síntomas posmenopáusicos y nunca ha recibido tratamiento de restitución hormonal. La menarquia fue a los 11 años. Tuvo un hijo que nació cuando ella tenía 38 años. Su madre falleció de cáncer de mama a los 55 años y a su hermana, de 58 años, le han diagnosticado recientemente cáncer de mama. La paciente es moderadamente activa, juega al tenis una hora una vez a la semana. Su padre y su tía materna fallecieron en la década de 1960 por enfermedad coronaria.

En la exploración física, presenta dolor a la palpación sobre la vértebra lumbar L1. Pesa 61 kg y mide 162 cm, aunque cree que ha perdido algo de altura en el último año. Todas las analíticas están en límites normales. En la radiografía lateral de la columna se observa una fractura por compresión de L1 y osteopenia generalizada. La determinación de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral y de la cadera muestra valores que están 2,6 desviaciones estándar (DE) por debajo de los valores pico para una mujer sana. Su médico le diagnostica osteoporosis posmenopáusica y una fractura reciente por compresión de L1. M. S. solicita a su médico que le comente las opciones terapéuticas disponibles y está especialmente interesada en los posibles riesgos y beneficios de cada opción.

Preguntas

1. ¿Qué patologías médicas deben investigarse para descartar causas reversibles de la osteoporosis de M. S.?
2. ¿Por qué presenta M. S. un riesgo especialmente elevado de osteoporosis?
3. Con sus antecedentes familiares, M. S. tiene un aumento del riesgo de cáncer de mama y de enfermedad cardiovascular. ¿En qué medida altera este hecho la elección de agentes terapéuticos que pueden prescribírsele?
4. ¿Qué opciones terapéuticas están disponibles para M. S.? ¿Qué ventajas y desventajas tiene cada opción?
5. ¿Debería M. S. tomar calcio además de los otros agentes terapéuticos?

mula química de la hidroxiapatita es $(Ca)_5(PO_4)_3OH$. Un 99 % del calcio del organismo está almacenado en el esqueleto, principalmente en forma de hidroxiapatita. La figura 31-1 muestra la estructura de un hueso largo.

Equilibrio mineral

El calcio se absorbe en el intestino delgado por dos mecanismos: transporte facilitado, que se produce en el intestino delgado, y transporte activo dependiente de calcitriol, que se produce principalmente en el duodeno. En las personas que ingieren 1000 mg de calcio/día en la dieta (la cantidad recomendada), normalmente se absorben en el intestino cerca de 300 mg/día (fig. 31-2). Con ingestas menores de calcio, la eficacia de la absorción intestinal de calcio es mayor, y con ingestas más elevadas, la eficacia de la absorción es menor. Estos ajustes contribuyen de manera importante a la homeostasis del calcio, y la absorción del calcio intestinal puede aumentar hasta 600 mg/día en presencia de concentraciones elevadas de **calcitriol** (la forma activa de la vitamina D), como se comenta a continuación. La absorción de calcio en el intestino suele equilibrarse con las pérdidas de calcio por la excreción renal (unos 200 mg/día) y la excreción salival y biliar (unos 100 mg/día; v. fig. 31-2). En contraste con la absorción de calcio, la absorción intestinal de fosfato inorgánico no está regulada homeostáticamente y es de unos dos tercios del fosfato ingerido, independientemente de la ingesta en la dieta.

Regulación de la remodelación ósea

*Los **osteoclastos** son las células responsables de la resorción ósea, y los **osteoblastos** los responsables de la formación ósea.* La regulación de estos dos tipos de células por factores mecánicos, endocrinos y paracrinos determina el equilibrio entre la formación y la resorción óseas (v. a continuación).

Para la formación de osteoclastos son necesarias y suficientes dos proteínas de señalización: el ligando RANK **(RANKL)** y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). El RANKL es sintetizado por los osteoblastos y por los precursores de osteoblastos, que expresan RANKL en sus membranas celulares. El RANKL se une al **RANK,** un receptor expresado en los osteoclastos y en las células precursoras de osteoclastos en la médula ósea. Esta unión interactiva promueve la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros (fig. 31-3). De manera alternativa, el RANKL se une a la osteoprotegerina **(OPG),** una proteína extracelular soluble sintetizada y secretada por los osteoblastos. La OPG se denomina «receptor señuelo», ya que evita que el RANKL interactúe con RANK. La deficiencia hereditaria de RANKL o de RANK produce osteopetrosis (que se define como un fallo en la resorción ósea y un aumento de la masa ósea), mientras que la deficiencia hereditaria de OPG produce un aumento de la resorción ósea y osteoporosis.

El hueso humano está continuamente sufriendo resorción y reformación para reparar su resistencia con el paso del tiempo, y responde de forma adaptativa a las tensiones mecánicas. Este proceso se denomina **remodelación.** En parte debido a la extensa superficie sobre la que puede realizarse la remodelación, en los adultos, cada año se remodela un 25 % del hueso trabecular. En contraste, cada año sólo se remodela un 3 % del hueso cortical. Esta diferencia es importante, ya que *las patologías que alteran la remodelación ósea afectan de forma preferente a los huesos con un alto contenido de hueso trabecular, como los cuerpos vertebrales.*

La remodelación se realiza por la acción coordinada de millones de unidades celulares, **unidades multicelulares básicas (BMU),** formadas por osteoblastos y osteoclastos. El proceso de resorción comienza cuando señales físicas y/o químicas (que se comentan a continuación) reclutan osteoclastos para formar un ajustado sello en forma de anillo con la superficie ósea y se extienden en forma de proyecciones vellosas hacia la superficie interior de este anillo. Estas vellosidades secretan ácido láctico, ácido carbónico y ácido cítrico, y utilizan la anhidrasa carbónica

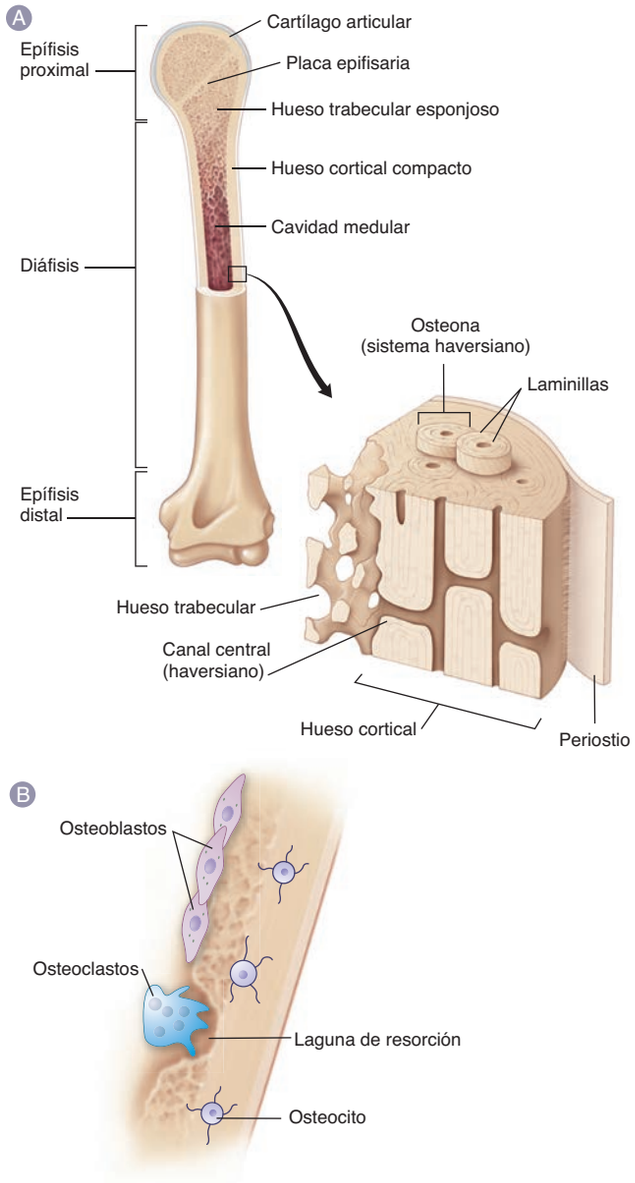


FIGURA 31-1. Estructura del hueso. A) En la imagen superior se muestra la estructura de un hueso largo (p. ej., el húmero). Téngase en cuenta que la diáfisis está formada por una gruesa capa exterior o corteza de hueso compacto cortical que rodea la médula ósea. En la epífisis, la cortical es más delgada y rodea el hueso trabecular y a la médula ósea; también se encuentra hueso trabecular en los cuerpos vertebrales y gran parte de la pelvis. **B)** La imagen inferior muestra la estructura detallada del hueso. La remodelación ósea es un equilibrio dinámico entre la actividad catabólica de los osteoclastos y la actividad anabólica de los osteoblastos. Los osteoblastos y los osteoclastos se encuentran en todas las superficies internas del hueso, incluido el endostio que reviste el hueso cortical y las numerosas superficies del hueso trabecular. La remodelación ósea es más intensa en el hueso trabecular. En consecuencia, las patologías que alteran la remodelación ósea y/o la mineralización ósea afectan preferentemente al hueso trabecular. Por ejemplo, las fracturas osteoporóticas se producen con mayor frecuencia en los cuerpos vertebrales, que son predominantemente hueso trabecular.

para generar protones y una H^+-ATPasa para bombear los protones hacia la superficie ósea. (Las personas y los animales de experimentación deficitarios de esta enzima tienen osteopetrosis.) Este ajustado anillo produce un microentorno cerrado de forma anular por debajo del osteoclasto, dentro del cual la secreción de ácidos orgánicos y protones consume hidróxido en la superficie ósea y disuelve la hidroxiapatita. La disolución de la hidroxiapatita puede expresarse de la siguiente forma:

$$(Ca)_5(PO_4)_3OH \rightarrow 5Ca^{2+} + 3PO_4^{3-} + OH^- \qquad \textbf{Ecuación 31-1}$$

De acuerdo con el principio de Le Chatelier, el consumo del OH^- desplaza esta reacción hacia la derecha. Éste es un importante mecanismo explotado por los osteoclastos para resorber el componente mineral del hueso.

La desmineralización de la matriz ósea la expone a la proteólisis por la catepsina K, colagenasas y otras proteasas que son secretadas concomitantemente por las vellosidades. Aunque esta proteólisis degrada totalmente la mayor parte de la matriz expuesta del hueso, algunas de las cadenas de péptidos del colágeno de tipo I escapan hacia la circulación después de una proteólisis parcial. La concentración sanguínea de tales metabolitos del colágeno de tipo I (p. ej., NTX, CTX) es un índice de la colagenólisis de tipo I y de la resorción ósea corporal total. Debido a su gran superficie recubierta de hidroxiapatita, los huesos normalmente adsorben diversas proteínas y péptidos no esqueléticos de su entorno, entre ellos IGF-I y TGF-β. La desmineralización expone a estos **factores de crecimiento adsorbidos** a la enzimas proteolíticas secretadas por las vellosidades de los osteoclastos, pero algunas escapan de la proteólisis e influyen en la actividad celular de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos vecinos.

Después de aproximadamente 3 semanas de esta resorción ósea, las citocinas y los factores de crecimiento liberados de la matriz, junto con hormonas y otros factores (v. a continuación), comienzan a estimular la acumulación local de osteoblastos a través de la proliferación, diferenciación y disminución de la apoptosis. Estos osteoblastos sustituyen a los osteoclastos en las cavidades de resorción (lagunas) y comienzan a rellenar la cavidad con capas concéntricas, o **laminillas,** de matriz orgánica no mineralizada (osteoide) (v. fig. 31-3). A medida que los osteoblastos llenan la cavidad con osteoide nuevo, también segregan **fosfatasa alcalina,** que hidroliza los ésteres de fosfato como el pirofosfato (un potente inhibidor de la mineralización ósea). La hidrólisis del pirofosfato también aumenta la concentración local de fosfato inorgánico. En conjunto, la hidrólisis del pirofosfato catalizada por la fosfatasa y la liberación de fosfato inorgánico favorecen la cristalización de sales de fosfato de calcio y la mineralización de la matriz ósea.

A medida que los osteoblastos continúan depositando matriz, algunos con el tiempo quedan completamente rodeados por ella y se denominan entonces osteocitos (v. fig. 31-1). Los osteocitos ayudan a controlar el equilibrio entre formación y resorción ósea a través de la secreción de **esclerostina** (una proteína que inhibe la formación ósea) y otros factores. Las mutaciones genéticas que eliminan o inactivan la esclerostina incrementan la formación de hueso sin un aumento correspondiente de la resorción ósea. Dicho **desacoplamiento** conduce a un notable aumento de la masa ósea y de la resistencia ósea en humanos y animales de experimentación. Se está evaluando un anticuerpo monoclonal, que inactiva la esclerostina, y por lo tanto aumenta la masa ósea y la resistencia ósea de todo el esqueleto, como un tratamiento potencial para la osteoporosis. Los osteocitos maduros normalmente alteran su secreción de esclerostina en las regiones de hueso sometidas a cargas mecánicas, motivo por el cual tienen una función fundamental en las adaptaciones del esqueleto a la gravedad y otras cargas mecánicas mediante la localización de las respuestas de remodelación ósea a dichas cargas.

Control hormonal del calcio y del fosfato

El calcio es esencial para muchos procesos fisiológicos importantes, tales como la liberación de neurotransmisores, la contrac-

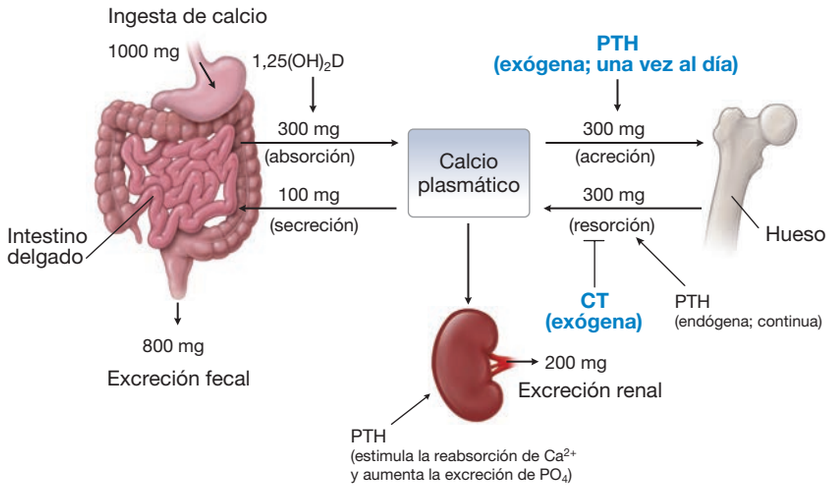


FIGURA 31-2. Equilibrio diario del calcio corporal total. En un estado de equilibrio de todo el calcio corporal, los flujos de calcio incluyen una captación neta de 200 mg/día desde el tracto gastrointestinal y una excreción de 200 mg/día por los riñones. El calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$] mejora la absorción de Ca^{2+} en el tracto gastrointestinal. La secreción continua de paratirina (PTH) aumenta la formación ósea y (aún más) la resorción ósea, y estimula la reabsorción tubular renal de calcio; ambos efectos aumentan el Ca^{2+} plasmático. La secreción continua de PTH también aumenta la eliminación renal de fosfato inorgánico (PO_4). Por el contrario, la inyección una vez al día de PTH *(en azul)* estimula la formación de hueso nuevo (acreción) más de lo que estimula la resorción ósea, y tiene efectos sólo transitorios (y por consiguiente de menor importancia) sobre el aclaramiento renal de Ca^{2+} y PO_4. La calcitonina exógena (CT, *también en azul*) inhibe la resorción ósea.

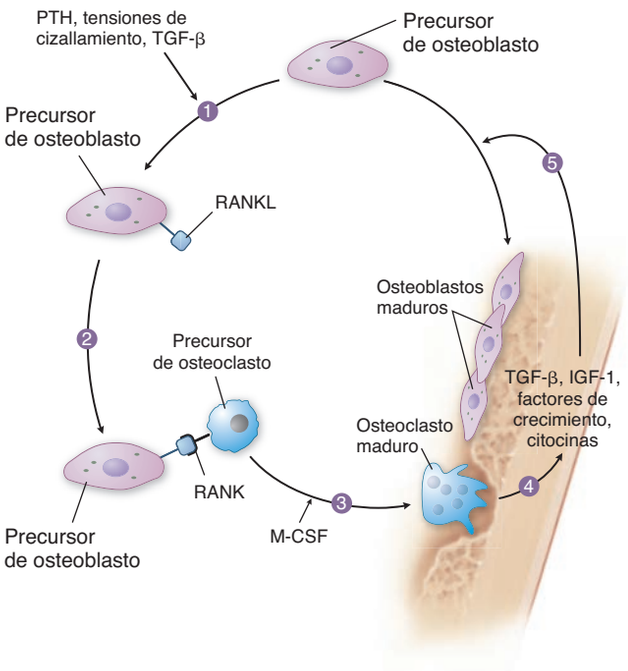


FIGURA 31-3. Interacción de los osteoblastos y los osteoclastos en la remodelación ósea. La resorción ósea y la formación de hueso están acopladas por las interacciones entre osteoblastos y osteoclastos: (1) factores tales como la paratirina (PTH), las tensiones de cizallamiento y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) determinan que los precursores de osteoblastos expresen el factor de diferenciación de los osteoclastos ligando del RANK (RANKL). (2) El RANKL se une al RANK, un receptor que se expresa en los precursores de los osteoclastos. (3) La interacción de la unión RANKL-RANK, junto al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), produce la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros. (4) A medida que los osteoclastos maduros reabsorben el hueso, se liberan factores de la matriz ósea como el TGF-β, el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), otros factores de crecimiento y citocinas. (5) Estos factores liberados estimulan a los precursores de los osteoblastos para convertirse en osteoblastos maduros, que empiezan a rellenar las cavidades de resorción excavadas por los osteoclastos.

ción muscular y la coagulación de la sangre, y las desviaciones de las concentraciones extracelulares de calcio pueden tener consecuencias graves. Por este motivo, la calcemia está estrechamente regulada. Las concentraciones de fosfato inorgánico también deben estar reguladas, debido, en parte, a que los cambios en las concentraciones plasmáticas de fosfato inorgánico influyen sobre la concentración plasmática de calcio (v. a continuación). Tres hormonas principales, la PTH, la vitamina D y el FGF-23, median la homeostasis del calcio y el fosfato. Además, la calcitonina, los glucocorticoides, la hormona tiroidea y los esteroides gonadales tienen también efectos menores sobre la homeostasis del calcio y el fosfato. La tabla 31-1 resume los mecanismos y los efectos de estas hormonas en dicha homeostasis.

Paratirina

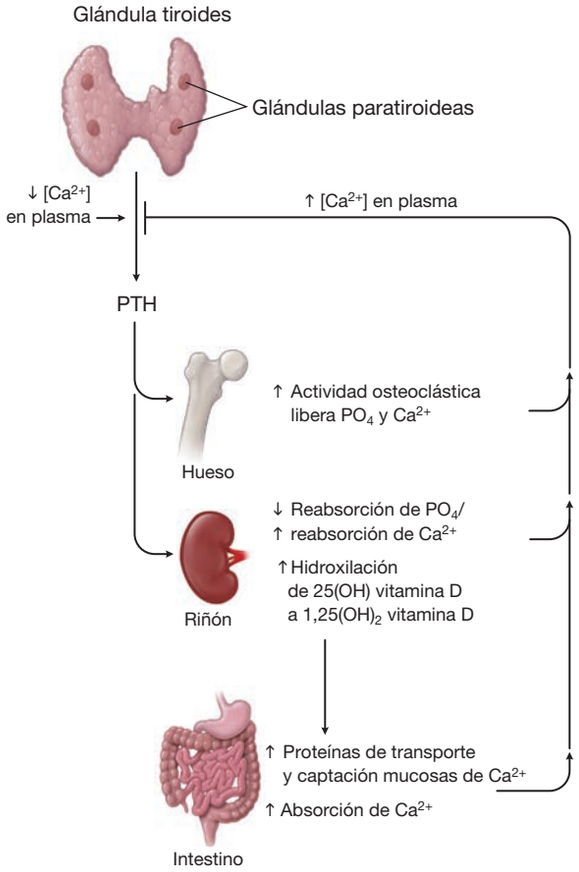
El regulador endocrino más importante de la homeostasis del calcio es la **paratirina (PTH),** una hormona peptídica de 84 aminoácidos secretada por las glándulas paratiroideas. La secreción de PTH está finamente regulada en respuesta a los valores de calcemia. Los receptores de detección del calcio residen en la membrana plasmática de las células principales de las glándulas paratiroideas; cuando se unen a iones de calcio extracelular, estos receptores acoplados a proteínas G inducen un aumento del calcio intracelular libre que, a su vez, disminuye la secreción de la PTH preformada. Por este mecanismo, *la concentración elevada de calcio en plasma suprime la secreción de PTH, mientras que el calcio plasmático bajo estimula la secreción de PTH.* (Nota: en muchos otros tejidos secretores, un aumento del calcio intracelular incrementa la secreción. Por lo tanto, las células principales de las glándulas paratiroideas tienen una respuesta inusual a los cambios del calcio intracelular.)

La PTH actúa sobre tres órganos para elevar la concentración plasmática de calcio: directamente sobre el riñón y el hueso, e indirectamente en el tracto gastrointestinal (fig. 31-4). Los efectos fisiológicos más rápidos de la PTH son aumentar la reabsorción de calcio y disminuir la reabsorción de fosfato inorgánico en los túbulos renales. Estas acciones disminuyen el aclaramiento renal del calcio, mientras que aumentan el del fosfato inorgánico. De

TABLA 31-1. Resumen del control endocrino de la homeostasis del calcio y del fosfato inorgánico

HORMONA	ÓRGANO DIANA	MECANISMO	EFECTO NETO
PTH	Tracto gastrointestinal Túbulos renales Hueso	↑ Absorción de Ca^{2+} y PO_4 mediante la acción de la vitamina D ↑ Reabsorción de Ca^{2+}; ↓ reabsorción de PO_4 ↑ Actividad osteoclástica – efecto dominante si PTH 24 h/día ↑ Actividad osteoblástica – efecto dominante si PTH 3-5 h/día	↑ $[Ca^{2+}]$ ↑ $[PO_4]$ ↑ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↑ $[Ca^{2+}]$ ↑ $[PO_4]$ ↓ hueso ↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↑ hueso
Vitamina D	Tracto gastrointestinal Hueso Paratiroides	↑ Absorción de Ca^{2+} y PO_4 ↑ Número y actividad de osteoclastos ↓ Síntesis de PTH	↑ $[Ca^{2+}]$ ↑ $[PO_4]$ ↑ $[Ca^{2+}]$ ↑ $[PO_4]$
FGF-23	Túbulo renal Tracto gastrointestinal Hueso	↓ Reabsorción de PO_4; ↓ secreción de calcitriol ↓ Absorción de Ca^{2+} y PO_4 mediante ↓ secreción de calcitriol ↓ Mineralización de matriz ósea	↓ $[PO_4]$ ↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↑ $[Ca^{2+}]$ ↑ $[PO_4]$
Calcitonina	Hueso Túbulo renal	↓ Actividad de osteoclastos ↓ Reabsorción de Ca^{2+} (dosis farmacológicas)	↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[Ca^{2+}]$
Glucocorticoides	Tracto gastrointestinal Túbulo renal Hueso	↓ Absorción de Ca^{2+} ↓ Reabsorción de Ca^{2+} y PO_4 (dosis farmacológicas) ↑ Apoptosis de los osteoblastos, ↓ actividad osteoblástica ↑ Apoptosis de los osteocitos	↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↓ Hueso ↓ Hueso
Hormona tiroidea	Hueso	↑ Resorción > ↑ formación	↑ $[Ca^{2+}]$ ↓ hueso
Esteroides gonadales	Hueso	↓ Actividad osteoclástica ↑ Apoptosis de los osteoclastos ↓ Apoptosis de los osteoblastos	↓ $[Ca^{2+}]$ ↓ $[PO_4]$ ↓ Resorción ósea

PO_4, fosfato inorgánico.



esta manera, la PTH aumenta la calcemia y disminuye las concentraciones plasmáticas de fosfato inorgánico.

Otro efecto importante, aunque más lento, de la PTH es su acción directa sobre las células óseas. Las concentraciones fisiológicas de PTH estimulan los receptores de la PTH de la superficie celular de los osteoblastos, haciendo que estas células aumenten la expresión del factor de diferenciación de los osteoclastos RANKL (v. fig. 31-3) y disminuyan la expresión del antagonista OPG. El aumento resultante de la actividad osteoclástica aumenta la resorción ósea y, por tanto, se incrementa la liberación hacia el torrente circulatorio de calcio y fosfato inorgánico. La PTH también induce la secreción de citocinas como la interleucina 6 (IL-6) por las células estromales de la médula ósea que,

FIGURA 31-4. Resumen de las acciones de la paratirina sobre el hueso, el riñón y el intestino. La disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+} es el estímulo principal para la secreción de paratirina (PTH) por las glándulas paratiroideas. La PTH aumenta las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} a través de sus efectos sobre el hueso, riñón e intestino. En el hueso, la PTH promueve un aumento de la diferenciación de los precursores de los osteoclastos en osteoclastos maduros. Los osteoclastos resorben hueso y por lo tanto liberan fosfato inorgánico (PO_4) y Ca^{2+} al plasma. En el riñón, la PTH aumenta la reabsorción tubular de Ca^{2+} y disminuye la reabsorción tubular proximal y distal de PO_4. Además, la PTH estimula la hidroxilación en las células del túbulo proximal de la 25(OH) vitamina D, para producir $1,25(OH)_2$ vitamina D. A continuación, la $1,25(OH)_2$ vitamina D estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} aumentando la expresión de las proteínas de captación y transporte del Ca^{2+} de las mucosas. Hay que tener en cuenta que el efecto de la PTH en el intestino es indirecto, a través de un aumento de la síntesis renal de la forma activa de vitamina D. A través de un circuito de retroalimentación negativo estrechamente controlado, el aumento de la concentración de Ca^{2+} plasmática inhibe la secreción adicional de PTH por las glándulas paratiroideas.

en última instancia, estimulan la proliferación de los osteoclastos y la resorción ósea.

Por último, la PTH aumenta el calcio plasmático por un efecto indirecto sobre el intestino. La PTH estimula los riñones, no sólo para aumentar la reabsorción de calcio y disminuir la del fosfato, como ya se ha descrito, sino también para aumentar la conversión enzimática de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol). Esta hidroxilación se produce en las células de los túbulos proximales renales. El calcitriol, a su vez, aumenta la absorción de calcio en el intestino delgado y (en menor medida) de fosfato inorgánico (v. más adelante).

Aunque la liberación de calcio y de fosfato inorgánico del esqueleto puede considerarse catabólica, la PTH estimula de forma simultánea la formación de hueso nuevo al favorecer la diferenciación de los precursores de los osteoblastos a osteoblastos maduros y aumentar la supervivencia de los osteoblastos. La interacción de la PTH con su receptor en los osteoblastos maduros estimula la $G\alpha_s$, que aumenta la actividad adenilatociclasa que, a su vez, aumenta el AMPc intracelular. El aumento de AMPc inducido por la PTH tiene un efecto antiapoptótico sobre los osteoblastos. Además, el aumento del AMPc favorece la liberación de IGF-1por parte de los osteoblastos, que induce la diferenciación de las células precursoras de osteoblastos de la médula ósea a osteoblastos maduros (v. fig. 31-3).

El equilibrio entre los efectos catabólicos y anabólicos de la PTH sobre el hueso depende de la cantidad de tiempo que la PTH permanece en contacto con sus receptores en los osteoblastos. Específicamente, las elevaciones intermitentes y breves (1-3 h) de la PTH extracelular aumentan la formación ósea más que la resorción ósea y producen un aumento neto de la masa ósea. En consecuencia, la administración intermitente de PTH, mediante inyección una vez al día o mediante otra tecnología de administración del fármaco, aumenta la producción de matriz ósea, la masa ósea, la DMO y la resistencia ósea (v. a continuación). Por el contario, la elevación continua de la PTH extracelular aumenta igualmente la formación ósea, pero aumenta más la resorción ósea y produce una pérdida neta de hueso en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario.

Vitamina D

A pesar de su nombre, la **vitamina D_3** es producida en la piel y no es preciso su aporte por la dieta si la exposición solar es suficiente. Puesto que se produce de forma endógena y viaja en la sangre para ejercer respuestas en tejidos a distancia, la vitamina D_3 se considera más bien como una hormona. El término vitamina D se aplica a dos compuestos relacionados, el **colecalciferol** y el **ergocalciferol.** El colecalciferol, o vitamina D_3, se produce de forma no enzimática en la piel cuando el 7-deshidrocolesterol absorbe un fotón de luz ultravioleta corta (UVB; fig. 31-5). El ergocalciferol o vitamina D_2 se produce cuando el ergosterol de las plantas absorbe un fotón de este tipo. Las vitaminas D_2 y D_3 se añaden a los productos lácteos y otros alimentos; ambas están disponibles como complemento dietético y, también (a dosis mucho más elevadas), como medicamento para prescripción. Las vitaminas D_2 y D_3 tienen actividades biológicas similares y en los párrafos siguientes «vitamina D» hará referencia a ambas formas, D_2 y D_3, de la hormona.

Desde una fuente endógena (piel) o exógena (dieta), la vitamina D viaja al hígado, donde es almacenada o convertida en calcifediol [25-hidroxivitamina D o 25(OH)D] por el primero de los dos pasos enzimáticos de hidroxilación. La segunda hidroxilación enzimática convierte el calcifediol en la forma final activa de vitamina D, denominada calcitriol [1α,25-dihidroxivitamina D, o $1,25(OH)_2D$]. Esta segunda hidroxilación se pro-

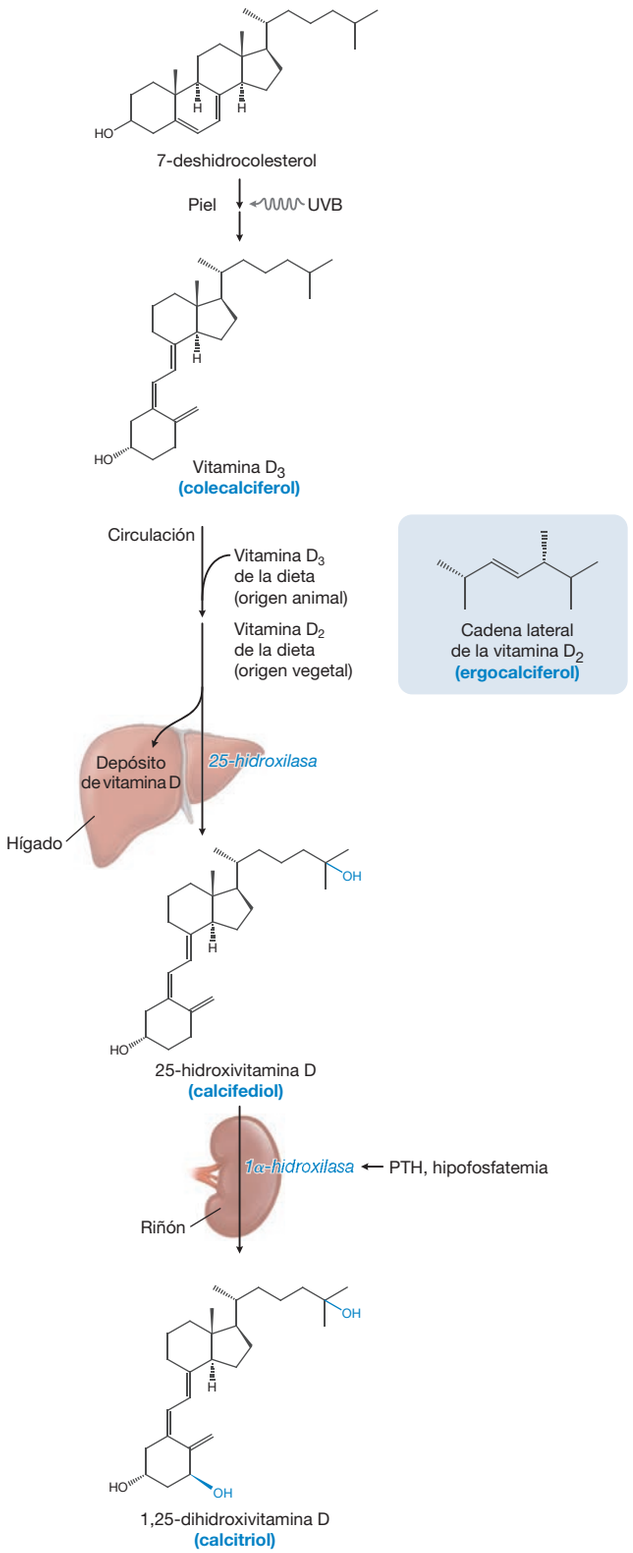


FIGURA 31-5. Fotobiosíntesis y activación de la vitamina D. La vitamina D, tanto endógena como exógena, se convierte en 25-hidroxivitamina D en el hígado y a continuación en calcitriol en el riñón. El calcitriol es el metabolito activo de la vitamina D. La vitamina D_3 endógena se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol, en una reacción que es catalizada por la luz ultravioleta (UVB). La vitamina D exógena puede administrarse como D_3 (de origen animal) o como D_2 (de origen vegetal); D_3 y D_2 tienen la misma actividad biológica. La paratirina (PTH) aumenta la actividad de la 1α-hidroxilasa en el riñón y, por tanto, estimula la conversión de 25-hidroxivitamina D a calcitriol, al igual que la hipofosfatemia.

duce en muchos tejidos, especialmente en el túbulo proximal del riñón (donde es PTH-dependiente) pero no se produce en el intestino, ya que carece de la enzima precisa para la segunda hidroxilación. *El efecto principal del calcitriol en el equilibrio del calcio se produce en el intestino delgado, donde aumenta la absorción del calcio alimentario.* El calcitriol aumenta la absorción del Ca^{2+} mediante acción sobre receptores nucleares en el enterocito para regular al alza la expresión de genes que codifican varias proteínas del borde en cepillo. El calcitriol también favorece el transporte transcelular del Ca^{2+} a través del enterocito induciendo la expresión de: *1)* una bomba de captación de calcio en la superficie luminal del enterocito; *2)* la calbindina, una proteína de unión del Ca^{2+} intracelular, y *3)* una bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP que expulsa Ca^{2+} del enterocito hacia los capilares adyacentes. Como los enterocitos no expresan la enzima necesaria para formar $1,25(OH)_2D$ a partir de $25(OH)_2D$, su absorción de calcio está regulada por las concentraciones sanguíneas de $1,25(OH)_2D$ que, a su vez, depende de la función tubular renal y de la concentración sanguínea de PTH.

El calcitriol tiene efectos importantes sobre otros órganos diana, como las glándulas paratiroideas, el hueso, los riñones y el sistema inmunitario. El calcitriol se une a receptores nucleares de las células paratiroideas y, de este modo, inhibe la síntesis y liberación de PTH. En el hueso, el calcitriol aumenta el número y la actividad de los osteoclastos, dando lugar a un aumento de la resorción ósea. El aumento de calcitriol en sangre y las concentraciones más bajas de algunos análogos del calcitriol aumentan la formación ósea. En el túbulo distal del riñón, el calcitriol aumenta la reabsorción de calcio y fosfato. En el sistema inmunitario, la producción de calcitriol por los macrófagos, puede actuar como supresor local de células inmunitarias adaptativas; esta observación ha conducido al uso del calcitriol y los análogos del calcitriol en el tratamiento de la psoriasis.

Factor de crecimiento de los fibroblastos 23 y fosfatoninas

Desde hace tiempo se sabe que el aclaramiento renal del fosfato inorgánico aumenta con las dietas ricas en fosfato y disminuye con las dietas bajas en fosfato en humanos y animales, tanto sanos como hipopararatiroideos. Estudios recientes han comenzado a aclarar los mecanismos que regulan esta respuesta homeostática. Un factor responsable es el **factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23),** una proteína de 251 aminoácidos. La inyección de FGF-23 altera de forma rápida la actividad de los cotransportadores de sodio-fosfato del túbulo renal NaPi-2a y NaPi-2c y, por tanto, *aumentan el aclaramiento renal del fosfato inorgánico.* El FGF-23 también suprime la 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilasa e induce la 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa en los túbulos renales, lo que disminuye la secreción renal de $1,25(OH)_2D$. La disminución resultante en sangre de la $1,25\text{-}(OH)_2D$ reduce el transporte activo de calcio y fosfato en el intestino y aumenta también la secreción de PTH de forma directa e indirecta. Entre las proteínas con efectos similares sobre el aclaramiento tubular renal de fosfato y/o la secreción de $1,25\text{-}(OH)_2D$ se incluyen: la proteína secretada sFRP-4 (proteína relacionada con los receptores de tipo *frizzled*), el factor de crecimiento de fibroblastos FGF-7 y la fosfoglucoproteína de la matriz extracelular [MEPE, *matrix extracelular phosphoglycoprotein,* que no suprime la secreción renal de $1,25\text{-}(OH)_2D$]. Estas proteínas, junto con el FGF-23, se denominan colectivamente **fosfatoninas.**

El FGF-23 se expresa en muchas células, incluidos los osteocitos. Los modelos animales y humanos con un aumento de la expresión de FGF-23 en los osteocitos muestran un incremento del aclaramiento renal del fosfato, hipofosfatemia, valores bajos o inadecuadamente normales de $1,25(OH)_2D$ y una mineralización defectuosa de la matriz ósea. Estos hallazgos sugieren que los osteocitos son una fuente especialmente importante del FGF-23 circulante. Las mutaciones que generan FGF-23 resistente a la proteólisis producen un síndrome casi idéntico en ratones y humanos (p. ej., **raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante**). Una forma hereditaria más frecuente de exceso de FGF-23/fosfatonina en humanos es el **raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X,** producido por mutaciones en la endopeptidasa PHEX. Aún no está claro cómo las mutaciones de PHEX elevan las concentraciones sanguíneas de FGF-23 y/o de fosfatoninas. Entre las causas no hereditarias de hipofosfatemia con aumento del aclaramiento renal de fosfato, valores bajos o inadecuadamente normales de $1,25\text{-}(OH)_2D$ y mineralización defectuosa de la matriz ósea se encuentran la administración intravenosa repetida de hierro sacarosa (que aumenta las concentraciones de FGF-23) y los raros tumores benignos mesenquimatosos secretores de fosfatoninas que aumentan las concentraciones sanguíneas de FGF-23 y/o de otras fosfatoninas **(osteomalacia oncogénica).** El cese del tratamiento con hierro sacarosa y la extirpación del tumor mesenquimatoso revierten rápidamente estos dos síndromes.

Los pacientes sometidos a diálisis crónica por insuficiencia renal crónica presentan valores sanguíneos notablemente elevados de FGF-23. Las concentraciones de FGF-23 están relacionadas de forma independiente con la mortalidad, la hipertrofia cardíaca y los índices de disfunción endotelial, pero no está claro si en estos pacientes disminuir o neutralizar el FGF-23 sanguíneo prolonga su vida.

Las concentraciones reducidas de FGF-23 proporcionan apoyo adicional a la importancia de esta hormona en la homeostasis del calcio y del fosfato. En ratones, la deleción experimental del gen del FGF-23 produce hiperfosfatemia y aumento sanguíneo de $1,25(OH)_2D$, con la consiguiente intoxicación por calcitriol (insuficiencia renal hipercalcémica), depósitos extraesqueléticos de fosfato de calcio (**calcificaciones ectópicas,** denominadas **calcinosis tumoral** cuando son graves) y mineralización ósea defectuosa. La prevención de la intoxicación de calcitriol en estos ratones mediante la manipulación dietética o genética muestra que la deleción de FGF-23 altera la modulación del aclaramiento renal del fosfato en respuesta a las dietas altas o bajas en fosfato. Otras manipulaciones genéticas, tales como la alteración de la glucosilación del FGF-23 o la inactivación de sus receptores, producen un efecto similar.

Cuando se alimenta a humanos con dietas altas o bajas en fosfato, su aclaramiento renal de fosfato varía de la forma en que ya se ha descrito; sin embargo, sus concentraciones sanguíneas de FGF-23 cambian menos de lo esperado e incluso a veces no cambian. No está claro si esta discordancia refleja la importancia de otras fosfatoninas, o de otras variables. Tampoco está claro si el fosfato inorgánico sérico regula la secreción y/o el catabolismo del FGF-23, ya que los cambios en el fosfato inorgánico sérico no están relacionados de forma consistente con los cambios en el FGF-23 sérico. Aunque la $1,25(OH)_2D$ puede aumentar la secreción y las concentraciones séricas de FGF-23, deben existir otros mecanismos reguladores más importantes del FGF-23 sérico, ya que las concentraciones séricas de este factor presentan una mala correlación con la $1,25(OH)_2D$ sérica.

Calcitonina, glucocorticoides, hormonas tiroideas y esteroides gonadales

La PTH, la vitamina D y el FGF-23 son los principales reguladores de la homeostasis del calcio y del fosfato, aunque otras hormonas endógenas también tienen efectos importantes en el metabolismo mineral óseo. Entre estas hormonas se cuentan la

calcitonina, los glucocorticoides, la hormona tiroidea, los estrógenos y los andrógenos.

La **calcitonina** es importante para la homeostasis del calcio en algunos animales, pero es menos importante en los humanos. Esta hormona es un péptido de 32 aminoácidos producida y liberada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides en respuesta a la hipercalcemia. *La calcitonina se une directamente a los receptores de los osteoclastos; esta unión inhibe la actividad resortiva de los osteoclastos y, por tanto, disminuye la resorción ósea y la calcemia.* En humanos adultos, la calcitonina endógena tiene efectos sólo débiles sobre la calcemia, y la eliminación de la secreción de calcitonina tras una tiroidectomía generalmente no produce cambios importantes en la calcemia. No obstante, la calcitonina exógena es útil en el tratamiento de urgencia de determinadas formas de hipercalcemia, como se comenta a continuación.

Las dosis farmacológicas de glucocorticoides favorecen la apoptosis de los osteocitos y los osteoblastos e inhiben la maduración y la actividad de los osteoblastos, con lo que disminuyen la formación ósea y, en menor medida, la resorción ósea. Su uso crónico es una causa yatrógena frecuente de pérdida de hueso, osteoporosis y fracturas. Al realizar la anamnesis de un paciente como M. S., es importante determinar si ha tomado alguna vez glucocorticoides durante meses, ya que esto sería un factor de riesgo importante de osteoporosis. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides también disminuyen la absorción intestinal de calcio y (a dosis altas) la reabsorción tubular renal de calcio. Estos últimos efectos tienden a disminuir la calcemia; sin embargo, el uso de glucocorticoides no se asocia a hipocalcemia ni a cambios en la concentración sanguínea de PTH, presumiblemente debido a que la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides libera cantidades compensatorias de calcio esquelético.

El exceso de hormona tiroidea también aumenta el recambio óseo. Al estimular la resorción ósea más que la formación, los aumentos de hormona tiroidea de forma continuada pueden producir pérdida ósea. De hecho, la baja masa ósea es una manifestación frecuente del hipertiroidismo. Por lo tanto, la evaluación de la osteoporosis de M. S. debería incluir la evaluación de su situación tiroidea y la determinación de su TSH (tirotropina) sérica para descartar un hipertiroidismo (v. cap. 27).

Los estrógenos y los andrógenos inhiben la actividad osteoclástica y, por tanto, enlentecen la velocidad de recambio óseo y de pérdida ósea. Entre otros efectos, estos esteroides gonadales inhiben la producción de RANKL por las células inmunitarias y la producción por los osteoblastos de citocinas como la IL-6 que reclutan y activan osteoclastos. Los estrógenos tienen también un efecto proapoptótico sobre los osteoclastos y un efecto antiapoptótico sobre los osteoblastos y los osteocitos. Como se describe con mayor detalle en el capítulo 29, los estrógenos ejercen su acción principalmente mediante la unión al receptor estrogénico (RE), que es un factor de transcripción nuclear. La unión del estrógeno facilita la dimerización del RE, permitiendo al complejo estrógeno-RE reclutar moléculas coactivadoras o correpresoras y unirse a regiones promotoras de genes diana. De este modo, los estrógenos regulan la transcripción de genes diana que codifican, por ejemplo, las citocinas importantes en el recambio óseo.

FISIOPATOLOGÍA

Para mantener la integridad del esqueleto es preciso el recambio óseo, incluyendo los ciclos repetidos de resorción y formación ósea. La **osteoporosis** y la **nefropatía crónica** son dos trastornos frecuentes de la homeostasis mineral ósea. En la osteoporosis existe una alteración del recambio óseo de tal forma que la resorción ósea es superior a la formación ósea. En las enfermedades renales crónicas, la fisiopatología implica una compleja interrelación entre la disminución de la absorción mineral ósea y el **hiperparatiroidismo secundario.** En la tabla 31-2 se presenta un resumen de éstas y otras enfermedades relacionadas de la homeostasis mineral.

Osteoporosis

La osteoporosis es una patología frecuente en la que existe una reducción de la masa ósea y una degradación de la arquitectura ósea interna del esqueleto, debido a la disminución de la formación ósea, al aumento de la resorción ósea o a ambas. La reducción de la masa ósea y el deterioro de la arquitectura hacen a los huesos frágiles y con predisposición a fracturas tras traumatismos mínimos. El caso de M. S., con dolor lumbar por una fractura por compresión de una vértebra lumbar, es típico.

El contenido mineral de los huesos puede medirse por su atenuación de los rayos X, y a continuación ajustando por el tamaño del hueso y dividiendo el contenido mineral por el área bidimensional proyectada del hueso en una radiografía simultánea. La proporción resultante, denominada «DMO por área» **(DMOa)** es diferente entre las diversas regiones esqueléticas. Para eliminar esta variabilidad, la medida de la DMOa suele expresarse como desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la DMOa media de esa región esquelética en adultos jóvenes sanos («T-*score*») o de personas de edad comparable («Z-*score*»). Los estudios prospectivos observacionales han mostrado de forma repetida que la incidencia de fracturas en mujeres de edad igual o superior a 55 años se dobla con cada disminución de 1,0 DE de la Z-*score.* De forma similar, la DMOa, la T-*score* y la Z-*score* predicen la resistencia de un hueso extirpado a pruebas destructivas *in vitro.* La DMOa normal se define como el valor medio medido en adultos jóvenes sanos ± 1 DE; la **osteopenia** se define como valores de DMOa de 1,0 DE a 2,5 DE por debajo de la media de adultos jóvenes sanos, y la **osteoporosis** se define como valores de DMOa de más de 2,5 DE por debajo de la media para adultos jóvenes sanos.

El pico de masa ósea se alcanza en la juventud, a principios de la edad adulta, y está determinada por varios factores, como la ingesta de calcio, la edad de la pubertad, el estado de hormonas gonadales subsecuente, la actividad física y la interrelación entre múltiples factores genéticos que no están completamente definidos. *Una vez se alcanza el pico de masa ósea, existe una disminución muy lenta de la masa ósea durante la mitad y hasta la parte final de la vida adulta*. Esta disminución probablemente se produce por imperfecciones en el proceso de remodelación ósea: la formación ósea mediada por los osteoblastos no se mantiene al día completamente con la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Además, con la edad, los osteoblastos tienen una reducción de la capacidad de proliferar, sintetizar matriz orgánica ósea y responder a los factores de crecimiento. Como resultado, existe una pérdida ósea promedio de un 0,7 % de la masa ósea por año (fig. 31-6).

La tasa de remodelación ósea aumenta en las mujeres de mediana edad cuando notan un cambio en la duración y/o frecuencia de sus períodos menstruales. Sin embargo, las tasas anuales de pérdida ósea no varían hasta que se pierden un número suficiente de menstruaciones y las mujeres presentan amenorrea durante períodos de tres o más meses **(perimenopausia final).** En ese momento, la reducción de las concentraciones de estrógenos circulantes conduce a un aumento de la actividad de los osteoclastos y de la tasa de recambio óseo, lo que produce un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea. La mayor supervivencia

TABLA 31-2. Mecanismos, manifestaciones clínicas y tratamientos de las enfermedades de la homeostasis mineral ósea

ENFERMEDAD	MECANISMO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Pérdida ósea por deficiencia de estrógenos	Resorción > formación ósea	Masa ósea y resistencia ósea bajas	Calcio, vitamina D; MSRE; estrógenos; bisfosfonatos; antagonistas RANKL; calcitonina
Osteoporosis	Resorción > formación ósea	Masa ósea y resistencia ósea bajas; huesos frágiles	Calcio, vitamina D; MSRE; estrógenos; bisfosfonatos; antagonistas RANKL; PTH subcutánea diaria; inhibidores de la catepsina K (en investigación)
Nefropatía crónica	↓ Excreción de fosfato ↓ Secreción de $1,25(OH)_2D$ ↑ Secundario de PTH	Calcificaciones ectópicas, hipocalcemia, osteomalacia, osteítis fibrosa quística	Restricción y quelantes de fosfato; calcitriol o análogos; calcimiméticos
Síndrome de hiperfosfatemia-hiperostosis, calcinosis tumoral con hiperfosfatemia	FGF-23 mutante o GALNT3 o gen Klotho; ↓ secreción de fosfato	Calcificaciones ectópicas dérmicas y/o periarticulares; hiperostosis	Restricción y quelantes de fosfato
Deficiencia de vitamina D	Luz solar o dieta no adecuadas	Niños: deformidad, dolor y fragilidad óseos Inicio en adultos: dolor y fragilidad óseos	Calcio y vitamina D
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo I	Gen mutante de la 1-hidroxilasa	Hipocalcemia, raquitismo	Calcitriol
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo II	Receptor mutante del calcitriol	Hipocalcemia, raquitismo, alopecia	Calcitriol (megadosis), calcio intravenoso
Osteomalacia oncogénica	Hipersecreción de FGF-23	Aumento del FGF-23 sérico, cantidad reducida o normal inadecuada de $1,25(OH)_2D$	Extirpación del tumor secretor de FGF-23
Hipofosfatemia inducida por óxido de hierro sacarosa	Hipersecreción yatrógena de FGF-23	Aumento del FGF-23 sérico, cantidad reducida o normal inadecuada de $1,25(OH)_2D$	Suspender el óxido de hierro sacarosa
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X	Proteína PHEX mutante	Raquitismo, hipofosfatemia, aumento de FGF-23 sérico, cantidad reducida o normal inadecuada de $1,25(OH)_2D$	Fosfato de potasio neutro, calcitriol; calcimiméticos (en investigación)
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante	FGF-23 mutante (resistente a la degradación)	Raquitismo, hipofosfatemia, aumento de FGF-23 sérico, cantidad reducida o normal inadecuada de $1,25(OH)_2D$	Fosfato de potasio neutro, calcitriol; calcimiméticos (en investigación)
Hipofosfatemia autosómica recesiva	DMP-1 mutante	Raquitismo, hipofosfatemia, aumento de FGF-23 sérico, cantidad reducida o normal inadecuada de $1,25(OH)_2D$, aumento de tamaño de las cavidades pulpares de los dientes	Fosfato de potasio neutro, calcitriol; calcimiméticos (en investigación)
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria	Transportador de fosfato NaPi2c mutante o DMP-1 mutante	Raquitismo, hiperfosfatemia, aumento de FGF-23 sérico y de $1,25(OH)_2D$, PTH normal o baja	Fosfato de potasio neutro
Hiperparatiroidismo primario	Tumor o hiperplasia de paratiroides	Hipercalcemia, pérdida ósea, dolor óseo, fragilidad ósea, cálculos renales	Bisfosfonatos para detener la pérdida ósea; extirpación quirúrgica; calcimiméticos (en investigación)
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Receptor de detección de Ca^{2+} mutante (hipoactivo)	Hipercalcemia, hipocalciuria, hipomagnesemia	Observación
Seudohipoparatiroidismo de tipo 1	G_s mutante; alteración de la acción de la PTH	Hipocalcemia, convulsiones, tetania, metacarpianos y metatarsianos cortos, baja estatura	Calcitriol o megadosis de vitamina D
Hipoparatiroidismo debido a CaSR	Receptor de detección del Ca^{2+} mutante (hiperactivo)	PTH sérica baja, hipocalcemia, convulsiones, tetania	Calcitriol + clortalidona; PTH subcutánea dos veces al día (en investigación)
Hipoparatiroidismo	Ausencia de glándulas paratiroideas o disminución de su actividad	Hipocalcemia, convulsiones, tetania	Calcitriol + clortalidona
Enfermedad de Paget	↑ Del recambio óseo local	Dolor local y fragilidad ósea, pérdida de audición, insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado	Bisfosfonatos; calcitonina (en raras ocasiones)

Golan3e_CH31_cast.indd 549 18/03/12 20:05

(disminución de la apoptosis) que tienen los osteoclastos en ausencia de estrógenos permite que estas células excaven túneles más profundos en el hueso trabecular, lo que conduce a la remodelación ósea que se caracteriza por trabéculas muy espaciadas y delgadas con pocas interconexiones. Estas trabéculas remodeladas son estructuralmente más débiles en las regiones que soportan peso que las trabéculas gruesas bien conectadas, correctamente espaciadas y con trabéculas gruesas características del hueso de las mujeres premenopáusicas. En el hueso cortical, las cavidades más profundas confluyen para formar espacios porosos. La falta de estrógenos también conduce a un aumento de la apoptosis de los osteoblastos, lo que hace que estas células no puedan mantener el ritmo de los osteoclastos, y a un aumento de la apoptosis de los osteocitos, lo que altera la red mecanosensorial que detecta las lesiones microscópicas y estimula la reparación ósea. La pérdida ósea continúa a la misma velocidad rápida durante varios años tras el cese de la menstruación, después de lo cual la pérdida anual de hueso disminuye a casi la mitad. Para entonces, sin embargo, el aumento de la resorción ósea y la acumulación de lesiones microscópicas ya han aumentado la fragilidad ósea. La paciente M. S., por ejemplo, fue diagnosticada de osteoporosis unos 6 años después de finalizar la menopausia. En resumen, *el hueso de las mujeres posmenopáusicas y en el final de la perimenopausia se caracteriza por un aumento de la actividad de los osteoclastos y cavidades de resorción de mayor tamaño, un aumento inadecuado de la actividad de los osteoclastos y un deterioro de la red mecanosensorial de los osteocitos* (fig. 31-7).

Como hemos comentado anteriormente, la remodelación se produce en mayor grado en el hueso trabecular que en el hueso compacto. Como los huesos de las extremidades contienen hueso trabecular sólo en las metáfisis, mientras que los huesos axiales, como la columna vertebral y la pelvis, contienen hueso trabecular en toda su extensión, los huesos axiales presentan mayor propensión a las fracturas osteoporóticas que los apendiculares. En los 25-35 años después de la menopausia, las mujeres pueden perder hasta un 35 % de su masa de hueso cortical y hasta un 50 % de su masa trabecular ósea.

Algunas enfermedades sistémicas y medicaciones inducen **osteoporosis secundaria.** Entre las causas predisponentes frecuentes se encuentra la tirotoxicosis, el hiperparatiroidismo, dosis altas de glucocorticoides, tabaquismo, alcoholismo, malabsorción intestinal y síndromes dispépticos, cirrosis y alteraciones de la médula ósea. El mejor tratamiento de la osteoporosis secundaria consiste en la corrección de la causa subyacente.

Nefropatía crónica

Las enfermedades renales crónicas producen **hiperparatiroidismo secundario** (que aumenta la resorción y formación de hueso), **osteomalacia** (un exceso de matriz ósea no mineralizada) y **osteítis fibrosa quística** (aumento de la resorción osteoclástica y de la formación osteoblástica del hueso, y la sustitución de células hematopoyéticas por células estromales de la médula ósea). *El hiperparatiroidismo de la enfermedad renal crónica se produce por la acción interrelacionada de diversos factores, tales como la hiperfosfatemia, el aumento del FGF-23 sanguíneo, la disminución de la producción de 1,25(OH)$_2$D y la hipocalcemia* (fig. 31-8). Todos estos factores se originan como resultado de la disminución de la función renal, que se manifiesta por una al-

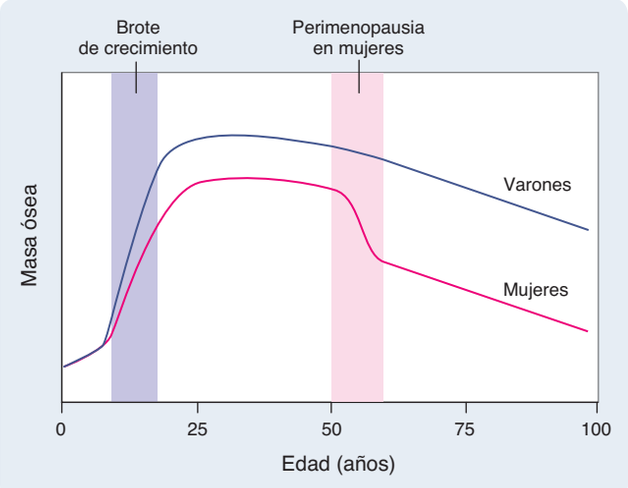


FIGURA 31-6. Masa ósea en función de la edad. Tanto en varones como en mujeres, la masa ósea aumenta con la edad hasta que se alcanza un pico en la juventud, a inicios de la edad adulta; el brote de crecimiento comienza antes y tiene un pico más precoz en las mujeres en relación con los varones *(no se muestra en la figura).* Después del pico, la masa ósea disminuye de manera gradual aproximadamente un 0,7 % por año. En las mujeres, la reducción de la frecuencia de las menstruaciones coincide con una disminución brusca de la masa ósea, a medida que la disminución de la producción de estrógenos conduce a un aumento de la resorción ósea. A medida que la masa ósea disminuye con la edad, el esqueleto puede volverse lo suficientemente frágil como para que traumatismos menores puedan producir fracturas. El objetivo de los fármacos antirresortivos es detener o enlentecer la pérdida ósea. En cambio, los fármacos anabólicos óseos pueden utilizarse para revertir la pérdida de hueso que ya se ha producido y restaurar la masa ósea y la estructura ósea.

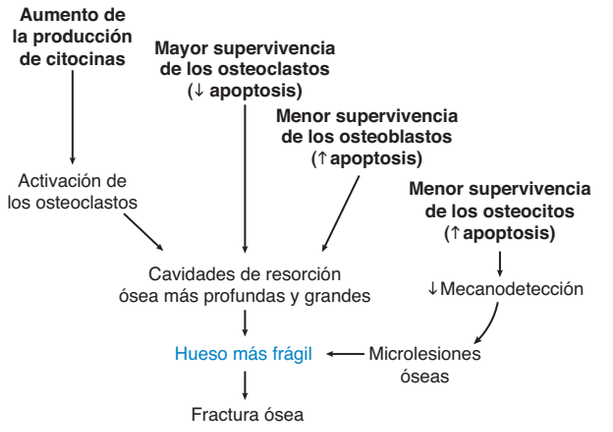


FIGURA 31-7. Bases fisiopatológicas de la osteoporosis. Diversos factores interrelacionados contribuyen al desarrollo de la osteoporosis. En las mujeres perimenopáusicas, muchos de estos factores se activan por la disminución de las concentraciones de estrógenos. La desinhibición de la producción de citocinas y otras moléculas reguladoras conduce a la activación de los osteoclastos. La disminución de los estrógenos permite que estos osteoclastos tengan una supervivencia funcional más prolongada; por el contrario, la falta de estrógenos favorece la apoptosis en los osteoblastos y osteocitos. El desequilibrio resultante entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica conduce a la formación de cavidades de resorción profundas y de gran tamaño que fragilizan el hueso haciéndolo propenso a las fracturas. La escasez relativa de osteocitos altera la red mecanosensitiva de la que depende la reparación de las lesiones microscópicas del hueso. El aumento de estas lesiones microscópicas también predispone a la fragilidad ósea y, al final, a las fracturas. Los estrógenos y el raloxifeno revierten esta secuencia fisiopatológica de acontecimientos mediante la supresión de la producción de citocinas, promoviendo la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos *(no se muestra en la figura).*

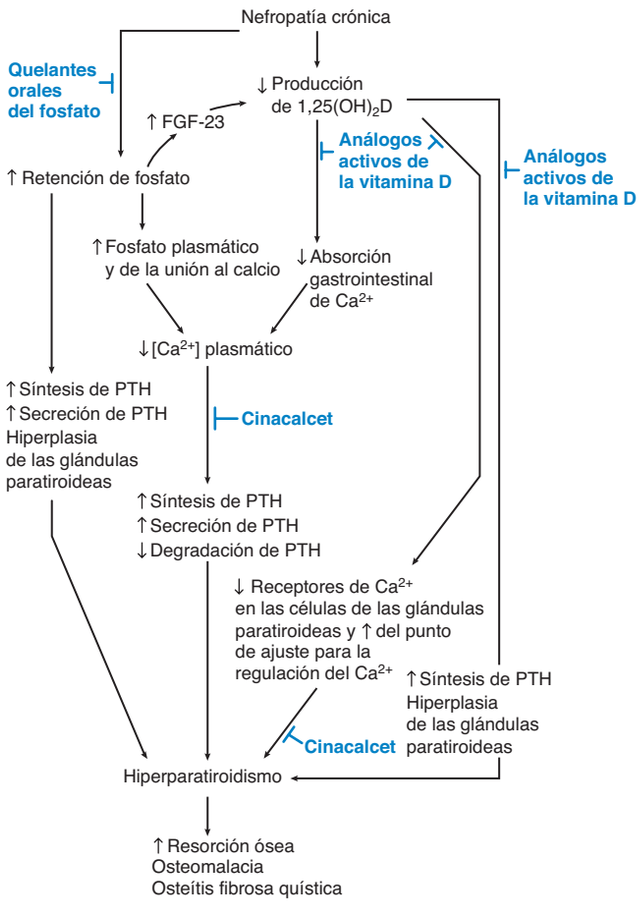


FIGURA 31-8. Bases fisiopatológicas de la osteomalacia y la osteítis fibrosa quística en la nefropatía crónica. En la nefropatía crónica, la alteración de la función renal conduce a una disminución de la síntesis de 1,25(OH)$_2$ vitamina D (1,25(OH)$_2$D) y a una disminución de la excreción de fosfato. La disminución de 1,25(OH)$_2$D produce una disminución de la absorción del Ca^{2+} en el tracto gastrointestinal, mientras que el aumento de la retención de fosfato provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de fosfato, que forma complejos con el Ca^{2+}. A través de estos dos mecanismos, la nefropatía crónica conduce a la hipocalcemia. Ésta estimula la secreción de paratirina (PTH). La disminución de la concentración de 1,25(OH)$_2$D estimula la síntesis de PTH y la hiperplasia de las glándulas paratiroideas, y conduce a una disminución del número de receptores de Ca^{2+} en las células principales de las glándulas paratiroideas y eleva el punto de ajuste para la regulación del Ca^{2+}. La hiperfosfatemia puede estimular directamente el aumento de la síntesis y secreción de PTH y también puede aumentar las concentraciones de FGF-23, lo que da lugar a valores bajos de 1,25(OH)$_2$D. Esta combinación de complejos sucesos reguladores conduce al hiperparatiroidismo, un síndrome caracterizado por aumento de la resorción ósea, una mayor cantidad de osteoide no mineralizado y osteítis fibrosa quística. Los quelantes de fosfato por vía oral disminuyen las concentraciones de fosfato al evitar la absorción del fosfato de la dieta. Los análogos activos de la vitamina D evitan la deficiencia de actividad de la 1α-hidroxilasa renal que acompaña a la nefropatía crónica. Los calcimiméticos (cinacalcet) modulan la actividad del receptor de detección del Ca^{2+}en las células principales, de forma que el receptor se activa a concentraciones plasmáticas menores de Ca^{2+}.

teración tanto de la capacidad de síntesis renal [importante para, entre otros procesos, el paso de 1α-hidroxilación de la síntesis de 1,25(OH)$_2$D] como de la función tubular renal (importante para la excreción de fosfato).

La ausencia de concentraciones adecuadas de 1,25(OH)$_2$D conduce a una absorción intestinal de calcio inadecuada. La hipocalcemia resultante estimula la síntesis y secreción de PTH en las células paratiroideas, y suprime su degradación. Se cree también que la disminución de 1,25(OH)$_2$D produce una reducción en la síntesis de receptores del calcio en las células principales de las glándulas paratiroideas. La disminución en el número de receptores del calcio produce una elevación del punto de ajuste para la regulación del calcio, de forma que se precisa una concentración mayor de calcio para suprimir la secreción de PTH. A través de este mecanismo, el hiperparatiroidismo puede persistir incluso en presencia de hipercalcemia. Además, la evidencia sugiere que la 1,25(OH)$_2$D normalmente suprime tanto el crecimiento de las glándulas paratiroideas como la transcripción del gen de la PTH. Por lo tanto, la deficiencia de 1,25(OH)$_2$D de la nefropatía crónica produce hiperparatiroidismo secundario por diversos mecanismos diferentes. La comprensión de este hecho ha conducido al desarrollo de varios tratamientos para las secuelas de las enfermedades renales crónicas, tales como los análogos activos de la vitamina D, que evitan el requerimiento de la actividad de la 1α-hidroxilasa en el riñón, y el calcimimético cinacalcet, que ajusta la sensibilidad del receptor de detección del calcio de las células principales paratiroideas (v. a continuación).

La hiperfosfatemia, producida por la disminución de la excreción renal de fosfato, aumenta aún más la hipocalcemia en la nefropatía crónica. La hiperfosfatemia induce hipocalcemia al alterar el equilibrio de la formación y la disolución de la hidroxiapatita, como se describe en la ecuación 31-1. La hipofosfatemia conduce a la formación de precipitados de fosfato de calcio tóxicos en los tejidos extraesqueléticos, como en la calcinosis tumoral, pero en la nefropatía crónica, la hiperfosfatemia estimula también un aumento de secreción de FGF-23. El FGF-23 sérico aumentado suprime la secreción renal de 1,25(OH)$_2$D y tiene los efectos cardiovasculares tóxicos previamente descritos. Paradójicamente, la osteomalacia puede coexistir con los depósitos ectópicos de fosfato de calcio, ya que la matriz ósea no se mineraliza de una forma normal. Aunque la acidosis metabólica debida a la nefropatía crónica inhibe la mineralización ósea, también están implicados otros inhibidores de la mineralización, aunque aún no están adecuadamente definidos.

► CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

En los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento de la osteoporosis y de la insuficiencia renal crónica. Para la osteoporosis, los fármacos relevantes pueden dividirse en dos categorías principales: *fármacos que inhiben la resorción ósea* y *fármacos que estimulan la formación ósea.* Entre los fármacos antirresortivos se encuentran el tratamiento de restitución hormonal (TRH), los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, los bisfosfonatos (BF), los antagonistas RANKL, la calcitonina y los inhibidores de la catepsina K (en desarrollo). Los agentes óseos anabólicos son el flúor y la PTH. Para la insuficiencia renal crónica, los fármacos relevantes incluyen los *fármacos que disminuyen las concentraciones plasmáticas de fosfato* (quelantes orales del fosfato) y los *fármacos que reducen la síntesis y secreción de PTH* (vitamina D, análogos de la vitamina D y calcimiméticos). El calcio oral y la vitamina D también tienen un papel importante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, el raquitismo y el hipoparatiroidismo.

Fármacos antirresortivos

Los fármacos antirresortivos evitan o detienen la pérdida ósea al suprimir la resorción ósea osteoclástica. No obstante, como la resorción y la formación ósea son dos procesos estrechamente acoplados, una disminución en uno de los procesos conduce de manera

característica a una disminución en el otro, a través de mecanismos moleculares no completamente aclarados. Como resultado, el TRH, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, los BF, los antagonistas RANKL y la calcitonina sólo inducen un pequeño aumento del tejido óseo. El aumento de la DMO que se observa en los primeros 12 a 18 meses de tratamiento con estos fármacos representa el relleno de las cavidades de resorción que se produce durante el período previo de resorción ósea excesiva, la mineralización de este hueso nuevo y la finalización de la mineralización (mineralización secundaria) en el hueso viejo formado y parcialmente mineralizado durante los 12-18 meses previos al tratamiento con estos fármacos. Después de los primeros 12 a 18 meses de tratamiento, la DMO aumenta lentamente, reflejando la lenta formación y mineralización de hueso nuevo cuando se suprime la resorción. Los inhibidores de la catepsina K son una excepción poco frecuente, ya que suprimen la resorción ósea osteoclástica sin supresión de la formación ósea.

Tratamiento de restitución hormonal (TRH)

Los estrógenos reducen la resorción ósea mediante la supresión de la transcripción de los genes que codifican RANKL y de citocinas como la IL-6 que inducen la proliferación, diferenciación y activación de los osteoclastos. Los estrógenos también favorecen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Los estrógenos disminuyen la formación ósea, como se ha descrito anteriormente, pero lo hacen menos que los fármacos antirresortivos más potentes. Los estrógenos suelen administrarse junto a un fármaco progestágeno para reducir el riesgo de cáncer de endometrio (TRH, v. cap. 29). Los estrógenos también mejoran los sofocos y la sequedad vaginal posmenopáusica.

Los efectos adversos de los estrógenos, como el sangrado vaginal y la sensibilidad mamaria, pueden hacer que las pacientes suspendan el tratamiento. El TRH también aumenta el riesgo de tromboembolia venosa debido, en parte, a que los estrógenos orales favorecen la síntesis hepática de factores de la coagulación. Para muchas mujeres, la mayor preocupación en relación con el TRH es el aumento del riesgo a largo plazo de cáncer de mama, que es estadísticamente significativo. El TRH se utilizaba con frecuencia para la osteoporosis posmenopáusica, pero en un amplio estudio de 2002 patrocinado por el gobierno de Estados Unidos se extrajo la conclusión de que el aumento del riesgo de cáncer de mama y de ictus superaba a los posibles beneficios del TRH sobre el hueso y otros tejidos. Como M. S. tiene dos familiares próximos con cáncer de mama, debería considerar claramente una alternativa al TRH para el tratamiento de su osteoporosis.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE) son un grupo de compuestos que se unen al RE y tienen efectos con selectividad tisular sobre los órganos diana de los estrógenos. Dependiendo del tejido, un MSRE puede actuar como agonista de los estrógenos o como antagonista estrogénico. Estos efectos selectivos según el tejido se producen porque, en los diferentes tejidos, los complejos MSRE-RE se unen a diferentes elementos de respuesta hormonal específicos según los tejidos y/o a diferentes correpresores y coactivadores de la transcripción tejido-específicos (v. cap. 29).

El objetivo del desarrollo de los MSRE es mantener el efecto beneficioso de los estrógenos en uno o más tejidos, a la vez que se eliminan los efectos indeseables de los estrógenos en otros tejidos. El **raloxifeno,** por ejemplo, en el hueso es un agonista estrogénico, pero es un antagonista de los estrógenos en el endometrio y la mama (fig. 31-9). Este fármaco ha sido autorizado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, ya que aumenta la DMO vertebral y no vertebral y disminuye las fracturas vertebrales. También reduce de forma importante el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas y en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.

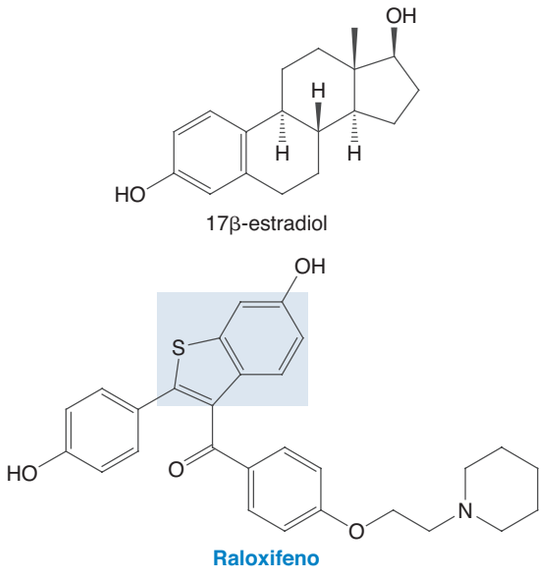
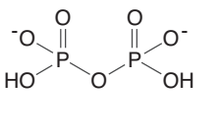


FIGURA 31-9. Estructuras del 17β-estradiol y del raloxifeno. Aunque el raloxifeno no es una molécula esteroide, su conformación es similar a la del 17β-estradiol. El raloxifeno se une al dominio de unión al ligando del receptor estrogénico (RE), lo que le permite ejercer su función como un agonista estrogénico parcial en algunos tejidos (hueso) y como un antagonista de los estrógenos en otros (endometrio y mama). Esta acción selectiva se produce debido a que el complejo RE-raloxifeno puede reclutar factores coactivadores o correpresores de la transcripción de forma tejido-específica (v. cap. 29). El núcleo benzotiofeno del raloxifeno está resaltado en un *recuadro azul.*

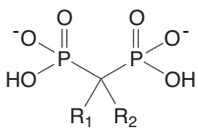
El raloxifeno reduce ligeramente las concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero no aumenta ni disminuye la incidencia de enfermedad cardíaca en las mujeres posmenopáusicas. Al igual que los estrógenos, y en la misma magnitud, el raloxifeno aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar. *El raloxifeno puede ser el tratamiento para la prevención de la osteoporosis de elección en las mujeres con cáncer de mama o en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.* Debido a su historia familiar de cáncer de mama, M. S. podría beneficiarse potencialmente del raloxifeno. Sin embargo, este fármaco no reduce las fracturas no vertebrales en estudios con la suficiente potencia y, por tanto, quizá no tenga la potencia suficiente para proteger a M. S., que ya ha sufrido una fractura vertebral y, tiene, en consecuencia, un mayor riesgo de sufrir una o más fracturas vertebrales en los próximos 3-5 años, además de un mayor riesgo de fractura de cadera.

Bisfosfonatos

Los BF, en la actualidad la clase de fármacos antirresortivos de uso más amplio, son análogos del pirofosfato en los que el enlace fácilmente hidrolizable P-O-P es sustituido por un enlace P-C-P no hidrolizable. Los cinco BF de uso más frecuente (los denominados aminobisfosfonatos), **alendronato** (ácido alendrónico, DCI), **risedronato** (ácido risedrónico, DCI), **ibandronato** (ácido ibandrónico, DCI), **pamidronato** (ácido pamidrónico, DCI)



Pirofosfato



Bisfosfonato

Bisfosfonato	R_1	R_2
Etidronato	—OH	$-CH_3$
Pamidronato	—OH	$-CH_2-CH_2-NH_2$
Alendronato	—OH	$-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$
Ibandronato	—OH	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-(CH_2)_4-CH_3$
Risedronato	—OH	$-CH_2-$ piridina-3-ilo
Zoledronato	—OH	$-CH_2-$ imidazol-1-ilo
Tiludronato	—H	$-S-$ 4-clorofenilo

FIGURA 31-10. Estructuras del pirofosfato y de varios bisfosfonatos. Obsérvese que la estructura P-O-P del pirofosfato es sustituida por una estructura P-C-P en el bisfosfonato (BF). Esta secuencia se conserva en los BF comercializados, cuyas cadenas laterales R1 y R2 difieren: las cadenas laterales que contienen un átomo de hidrógeno tienen una potencia mayor. La presencia de un hidroxilo en R1, en vez de un hidrógeno, aumenta la fijación al hueso.

y **zoledronato** (ácido zoledrónico, DCI) tienen un grupo nitrogenado amino, piridina o imidazol en la cadena lateral, lo que aumenta en gran medida su actividad antirreabsortiva (fig. 31-10).

Como los átomos de oxígeno de los grupos fosfonato se coordinan con cationes divalentes como el calcio, los BF se concentran en los tejidos mineralizados, donde se incorporan en el mineral y permanecen sin metabolizar y biológicamente activos.

Una vez que el hueso es reabsorbido posteriormente, los ácidos secretados por los osteoclastos disocian el mineral del hueso del BF, que a continuación es excretado o depositado en otro lugar del esqueleto o internalizado por los osteoclastos. Dentro de los osteoclastos, los aminobisfosfonatos bloquean un paso de la **vía del mevalonato.** La alteración de este proceso disminuye la prenilación, la unión covalente de ciertos lípidos (grupos farnesilo y geranilgeranilo) a varias proteínas, entre ellas proteínas reguladoras intracelulares como las GTPasas. Esto, a su vez, altera diversas funciones de los osteoclastos (p. ej., la actividad de la H^+-ATPasa) y al final produce la apoptosis de los osteoclastos. Parece ser que los BF sólo inhiben la vía del mevalonato en los osteoclastos, en parte debido a que la resorción ósea osteoclástica aumenta en gran medida la concentración de BF cerca de los osteoclastos, y quizá porque el medio ácido debajo de los osteoclastos activos cede protones a los BF y de este modo facilita su difusión a través de la membrana celular de los osteoclastos.

El pamidronato o zoledronato intravenosos inhiben de forma rápida la resorción ósea acelerada producida por la hiperactividad de los osteoclastos, y ambos han sido autorizados para el tratamiento de la **hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas.** Esto incluye las neoplasias malignas de la médula ósea, los cánceres metastásicos al hueso y los cánceres que secretan PTH o péptido relacionado con la PTH (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*). El PTHrP es un péptido estructural y funcionalmente similar a la PTH que produce hipercalcemia por los mismos mecanismos que ésta. Los BF no son efectivos para tratar la hipercalcemia producida por la hiperabsorción intestinal de calcio o la hipercalcemia producida por la alteración de la secreción renal de calcio (v. cuadro 31-1). Algunas neoplasias malignas (p. ej., algunos linfomas y algunos carcinomas de mama) producen hipercalcemia por una hipersecreción de calcitriol. En esos casos, los BF intravenosos son menos efectivos, ya que la hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas se produce por un aumento de la absorción del calcio de la dieta además del aumento de la resorción ósea. De forma similar, varios ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego, han puesto de manifiesto que, aunque el alendronato oral en dosis diaria o semanal detiene la pérdida ósea y aumenta la DMO en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve, no disminuye el calcio sérico.

Ni los BF orales ni los intravenosos están autorizados para el tratamiento de la hipercalcemia debida a patologías no malignas, aunque por vía intravenosa son un tratamiento eficaz si la hipercalcemia está producida por un aumento de la resorción ósea (p. ej., inmovilización prolongada o parálisis, intoxicación por vitamina A, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario con dieta baja en calcio). Aunque el ibandronato intravenoso no está autorizado para el tratamiento de la hipercalcemia, este fármaco ha corregido la hipercalcemia producida por un aumento de la resorción ósea (asociada o no a neoplasias malignas) en varios ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego.

El pamidronato y el zoledronato intravenosos también reducen las complicaciones esqueléticas (dolor óseo, fracturas) en pacientes con osteólisis producidas por metástasis óseas o mieloma múltiple, y ambos fármacos están autorizados para este uso. Los BF intravenosos no están autorizados para su empleo en pacientes con otras neoplasias de la médula ósea (p. ej., leucemias, linfomas), aunque se utilizan ampliamente con este objetivo a pesar de la falta de eficacia demostrada en esas otras enfermedades.

El alendronato y el risedronato orales, o el pamidronato o el zoledronato intravenosos, disminuyen el recambio óseo y el dolor óseo en pacientes con enfermedad de Paget y aceleran la consolidación radiográfica en las lesiones óseas líticas y las fisuras del hueso cortical características de la enfermedad de Paget. Estos cuatro BF están autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Paget sintomática o asociada a un riesgo alto de complicaciones (fracturas, parálisis, insuficiencia cardíaca) o asociada a una fosfatasa alcalina sérica de, al menos, el doble del límite superior de la normalidad. La enfermedad de Paget del hueso muy extendida, o que se asocia a osteólisis muy grave y/o fosfatasa alcalina sérica muy alta, suele precisar zoledronato intravenoso, aunque la enfermedad de Paget más leve habitualmente puede controlarse con cualquiera de estos cuatro BF.

En ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, doble ciego también se ha observado que los BF disminuyen la resorción ósea y evitan o detienen la pérdida ósea en pacientes con todos los tipos de hiperparatiroidismo y en regiones esqueléticas inmovilizadas por paraplejia, tetraplejia, hemiplejia, síndrome de Guillain-Barré, etc., aunque ningún BF está autorizado para estas indicaciones.

CUADRO 31-1. Tratamiento de la hipercalcemia y la hipocalcemia

Hipercalcemia y su tratamiento

La hipercalcemia se trata habitualmente mediante uno o más de los siguientes tres enfoques: disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la excreción renal de calcio e inhibición de la resorción de hueso.

El tratamiento de urgencia de la hipercalcemia grave se inicia con la **diuresis salina.** Con este tratamiento, se administra suero fisiológico intravenoso junto con un diurético de asa que aumenta la excreción renal de calcio, como la furosemida. La diuresis salina es muy efectiva para reducir rápidamente las concentraciones plasmáticas elevadas de calcio. La infusión de suero fisiológico también rehidrata al paciente y asegura una adecuada filtración renal. La reabsorción de calcio en el riñón es, en parte, pasiva, impulsada por el gradiente electroquímico asociado a la reabsorción de sodio. Al inhibir la reabsorción de sodio, los diuréticos de asa disminuyen la reabsorción de calcio y, por tanto, aumentan su excreción renal. La hipercalcemia también puede tratarse rápidamente con **calcitonina.** Como se señala en el texto, este fármaco disminuye las concentraciones plasmáticas de calcio al inhibir la actividad osteoclástica. Los efectos hipocalcémicos de la calcitonina son rápidos pero de una duración limitada, ya que se desarrolla taquifilaxia en el plazo de varios días.

Las enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis, la sarcoidosis y muchas otras, pueden producir hipercalcemia debido a una producción excesiva de calcitriol por células mononucleares activadas. El aumento resultante de la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal puede contrarrestarse eliminando los productos lácteos y el zumo de naranja enriquecido en calcio y otros alimentos ricos en calcio de la dieta, y puede amortiguarse por la administración de **fosfato oral,** que forma complejos insolubles con el calcio de la dieta y por lo tanto disminuye la absorción de calcio. Los glucocorticoides (con más frecuencia, la prednisona) disminuyen de forma efectiva la producción ectópica de calcitriol y aceleran su catabolismo. Algunas neoplasias malignas (especialmente algunos linfomas) producen hipercalcemia debido a una excesiva producción ectópica de calcitriol, que se trata de forma similar.

La hipercalcemia de la mayoría de las neoplasias malignas (p. ej., cáncer de la médula ósea o con metástasis óseas) se trata aumentando la excreción renal de calcio e inhibiendo la resorción ósea. El tratamiento a largo plazo de dicha hipercalcemia puede conseguirse utilizando **bisfosfonatos (BF).** Estos fármacos, como la calcitonina, disminuyen la calcemia mediante una inhibición de la actividad osteoclástica. Al contario que la calcitonina, los BF no inducen taquifilaxia. Varios BF son efectivos para este objetivo, aunque el pamidronato y el zoledronato son los que se utilizan con mayor frecuencia en Estados Unidos. La hipercalcemia aguda grave o sintomática (calcio plasmático 12 mg/dl) se trata habitualmente con una combinación de los tres enfoques previos: diuresis salina con furosemida, calcitonina y un BF. Los dos primeros fármacos son efectivos habitualmente en las primeras 24 h, y los BF suelen ser efectivos al tercer día.

Hipocalcemia y su tratamiento

Se conocen varias posibles causas de la hipocalcemia, y lo mejor es instaurar el tratamiento después de identificar la etiología. Por ejemplo, la hipomagnesemia, que induce la resistencia de los órganos diana a la PTH y también puede disminuir la secreción de esta hormona, es una causa nutricional frecuente de hipocalcemia. En este caso, el tratamiento con **cloruro de magnesio** finalmente aumentará el calcio plasmático. El sulfato de magnesio está contraindicado, ya que puede agravar la hipocalcemia: 8 mEq de sulfato se unen de forma irreversiblemente a 8 mEq (160 mg) de calcio, y los transportan a la orina. Cuando la concentración plasmática de magnesio es normal, el tratamiento de la hipocalcemia consiste principalmente en calcio oral y vitamina D (calcitriol o ergocalciferol), complementados, si es preciso, con clortalidona para disminuir el aclaramiento renal del calcio.

En ensayos clínicos bien controlados, tanto el alendronato, el risedronato y el ibandronato orales como el ibandronato y el zoledronato intravenosos suprimen la resorción ósea, detienen la pérdida ósea y aumentan ligeramente la DMO en la columna vertebral y en la cadera de mujeres posmenopáusicas, y están autorizados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en esta población. En las mujeres posmenopáusicas, estos cuatro BF disminuyen el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, y tres de los cuatro (todos excepto el ibandronato en la dosis comercializada) reducen las fracturas no vertebrales y las fracturas de cadera. Por lo tanto, un BF sería una opción terapéutica razonable para M. S., aunque el ibandronato no es suficientemente potente ya que ella presenta un riesgo importante de fracturas no vertebrales. El alendronato genérico es la alternativa menos costosa.

Los BF también suprimen la resorción ósea, detienen la pérdida ósea y aumentan ligeramente la DMO vertebral y de la cadera en mujeres con la mayoría de las otras formas de hipogonadismo (p. ej., deficiencia yatrógena de estrógenos debida a quimioterapia o inhibidores de la aromatasa, insuficiencia hipofisaria) pero no están autorizados para esas indicaciones. El alendronato oral y el zoledronato intravenoso también suprimen la resorción ósea, detienen la pérdida de hueso y aumentan ligeramente la DMO vertebral y de la cadera en varones con DMO baja idiopática o hipogonadal, y están autorizados para esos usos. Ni el ibandronato ni el risendronato están autorizados para la prevención o para detener la pérdida ósea en varones. El alendronato y el risendronato orales y el zoledronato intravenoso están autorizados para la prevención y detención de la pérdida ósea en pacientes de ambos sexos que tomen glucocorticoides de forma crónica en dosis equivalentes a más de 7,5 mg/día de prednisona.

Debido a su mala absorción intestinal, los BF orales deben ingerirse por la mañana tras una noche de ayuno, y el paciente no puede tomar nada, aparte de agua, con el BF ni en los siguientes 30 min a 60 min. Sólo a partir de entonces podrá el paciente ingerir otras medicaciones, otros líquidos o alimentos. Los BF orales pueden producir esofagitis local y erosiones esofágicas; por este motivo, se aconseja a los pacientes ingerir los BF con al menos 250 ml de agua y sentarse o estar de pie en los siguientes 30 min a 60 min. Los BF orales están contraindicados en pacientes con vaciamiento esofágico enlentecido. Los BF intravenosos, especialmente el pamidronato o el zoledronato, pueden producir insuficiencia renal aguda o hepatitis, aunque esto es poco frecuente. La alteración renal es menos frecuente si el BF se infunde durante 15 min que si se infunde en 5 min; no está claro si la toxicidad renal puede eliminarse

totalmente infundiendo el BF en 2 h a 3 h. Todos los BF se excretan por filtración glomerular. Cuando existe alteración de la función renal, la dosis de BF oral o intravenoso debe reducirse o retener en consecuencia. No está autorizado el uso de ningún BF en pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) es inferior a 30-35 ml/min, y todos los BF están contraindicados en pacientes con valores bajos de calcio iónico sérico (medidos o estimados por ajuste mediante la determinación simultánea de la albúmina sérica).

Los amino-bisfosfonatos se han utilizado para tratar la enfermedad de Paget durante más de 20 años y se utilizan ampliamente para tratar la osteoporosis desde hace más de 14 años. Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero los BF no se metabolizan y los BF farmacológicamente activos se acumulan de forma progresiva en el esqueleto durante el tratamiento crónico. No está claro si esto es deseable terapéuticamente (ya que evita la resorción ósea) o no. La inhibición prolongada del recambio óseo puede evitar la reparación de las grietas microscópicas que se desarrollan normalmente en el hueso debido a las cargas mecánicas repetidas. La acumulación y coalescencia de estas grietas podría, teóricamente, reducir al final la dureza ósea y producir un aumento tardío de fracturas en pacientes tratados durante muchos años con BF potentes. Si esto fuese cierto, podría ser beneficioso suspender de forma temporal o permanente los BF a los 5-10 años. Esta hipótesis ha sido refutada experimentalmente en mujeres tratadas con alendronato a las que aleatoriamente se les suspendió o continuó el alendronato después de sus primeros 5 años de uso del fármaco. Durante los siguientes 5 años, se produjeron nuevas fracturas vertebrales con mayor frecuencia en las mujeres asignadas aleatoriamente a suspender el alendronato después de haberlo tomado 5 años.

Algunos pacientes ocasionales, tratados de forma crónica con BF, desarrollan sobresupresión de la resorción ósea (índices de colagenólisis ósea séricos y/o urinarios por debajo de lo normal) o la supresión completa de la formación de nuevo hueso (ausencia de formación de hueso nuevo en biopsias óseas tomadas tras el marcado *in vivo* con tetraciclinas). Este último hallazgo es típico de los pacientes que desarrollan una fractura de estrés que no consolida o una fractura atípica de la diáfisis femoral durante el tratamiento crónico con BF, aunque no está claro si estos hallazgos representan una sobredosificación de BF o una alteración de la formación ósea intrínseca en estos pacientes ocasionales. Por ejemplo, muchos de estos pacientes están tomando glucocorticoides de forma crónica por otras enfermedades.

Actualmente se reconoce que algunos pacientes que toman BF potentes desarrollan osteomielitis necrotizante de la cresta alveolar (osteonecrosis de la mandíbula) tras cirugía oral. Esto se produce de forma ocasional en pacientes que toman BF intravenosos de forma crónica para controlar la hipercalcemia u otras complicaciones esqueléticas de las neoplasias malignas, pero se producen con muy poca frecuencia en pacientes que toman BF intravenosos u orales de forma crónica por osteoporosis. Las dosis de BF utilizadas para tratar a los pacientes con cáncer son entre 9 y 10 veces superiores a las que se utilizan en el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Además, muchos pacientes con cáncer tienen una mayor predisposición a infecciones debido a la quimioterapia, reducción de la ingesta de alimentos y otras manifestaciones de los cánceres diseminados.

Antagonistas del RANKL

El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal sintético completamente humanizado frente al RANKL que reduce el número de osteoclastos y la resorción ósea en modelos humanos y animales de osteoporosis. El denosumab suprime la resorción ósea, detiene la pérdida ósea y aumenta ligeramente la DMO vertebral y de la cadera. Estos resultados se han observado en varias poblaciones de pacientes, como mujeres con osteoporosis posmenopáusica, mujeres con deficiencia yatrógena de estrógenos debido a inhibidores de la aromatasa, varones con osteoporosis idiopática o por hipogonadismo y varones con hipogonadismo yatrógeno producido por tratamiento del cáncer de próstata.

El denosumab está autorizado para la reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales y de la cadera en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. En los varones con hipogonadismo yatrógeno producido por el tratamiento del cáncer de próstata, el denosumab reduce las fracturas vertebrales y mejora la DMO diafisaria (diáfisis del radio) (el estudio no tenía el tamaño suficiente para estudiar los efectos sobre fracturas no vertebrales o de cadera).

El denosumab reduce la resorción ósea y reduce las complicaciones esqueléticas en pacientes con cánceres metastásicos en hueso o con afectación de la médula ósea, pero aún no está autorizado para estas indicaciones. El denosumab también reduce la resorción ósea en los pacientes con artritis reumatoide; no está aún claro si este fármaco mejora la masa ósea o reduce las complicaciones esqueléticas en esta enfermedad. Los efectos del denosumab sobre la hipercalcemia, la enfermedad de Paget del hueso y la osteonecrosis de la mandíbula no se conocen por completo.

Calcitonina

Como ya se ha comentado, la calcitonina se une a un receptor acoplado a las proteínas G en los osteoclastos y lo activa, lo que disminuye la actividad resortiva de estas células. Debido a esta acción, la calcitonina exógena puede utilizarse para tratar patologías caracterizadas por una elevada actividad osteoclástica, como determinadas formas de hipercalcemia, la enfermedad de Paget del hueso y posiblemente la osteoporosis.

La calcitonina sintética comercializada en Estados Unidos tiene una secuencia de aminoácidos nativa del salmón, ya que ese péptido tiene una mayor afinidad por el receptor de la calcitonina humano y una semivida media mayor que la calcitonina humana. La calcitonina de salmón es un péptido y, por lo tanto, se administra por vía subcutánea (para la enfermedad de Paget y la hipercalcemia) o como espray nasal (para la osteoporosis posmenopáusica). Las inyecciones subcutáneas dos veces al día son útiles para el tratamiento rápido de la hipercalcemia grave (v. cuadro 31-1). Una importante desventaja de la administración de calcitonina a largo plazo es la taquifilaxia que puede producirse por la desensibilización de la vía de señalización del receptor. Los ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Paget muestran que la administración subcutánea de calcitonina de salmón una vez al día reduce el recambio óseo y el dolor óseo y acelera la consolidación radiográfica de las lesiones osteolíticas. Los BF, sin embargo, tienen una mayor eficacia terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Paget, especialmente en la enfermedad de Paget grave.

La administración intranasal de calcitonina de salmón una vez al día enlentece la pérdida ósea vertebral de forma inconsistente en mujeres que son menopáusicas desde hace menos de 5 años (y por lo tanto pierden hueso muy rápidamente). En mujeres de edad avanzada con osteoporosis posmenopáusica reduce las fracturas vertebrales de forma inconsistente, no consigue reducir las fracturas no vertebrales y tiene propiedades analgésicas desiguales.

Debido a su baja eficacia, la calcitonina de salmón intranasal no es una buena opción terapéutica para M. S. Puede ser útil en mujeres que son posmenopáusicas desde hace al menos 5 años, que no pueden o no quieren tomar una de las alternativas más efectivas (p. ej., raloxifeno, estrógenos, BF, teriparatida).

Fármacos anabólicos óseos

Los fármacos antirresotivos enlentecen el proceso de pérdida ósea pero no producen hueso nuevo. En los pacientes que ya han perdido una gran cantidad de masa ósea (DMO más de 3,0 DE por debajo de lo normal) o que han experimentado una o más fracturas por fragilidad osteoporóticas, los fármacos antirresortivos no son tratamientos óptimos. Esta comprensión ha conducido al desarrollo de fármacos anabólicos óseos, que son fármacos que realmente aumentan la masa y la resistencia ósea, no sólo previenen su pérdida.

Flúor

El primer fármaco anabólico óseo fue el flúor, en dosis sustancialmente mayores que las que se ingieren en el agua fluorada artificialmente. A tales dosis, el flúor es mitógeno para los osteoblastos y aumenta la masa ósea trabecular a la vez que acelera la pérdida de hueso cortical. Sin embargo, el uso del flúor conduce a la conversión de hidroxiapatita en fluoroapatita, que es más densa y más quebradiza. No está claro si el flúor evita las fracturas vertebrales o no vertebrales: los estudios realizados hasta la fecha han mostrado resultados no concluyentes.

Paratirina

Como se ha comentado con anterioridad, las concentraciones plasmáticas persistentemente elevadas de PTH, como las que se producen en el hiperparatiroidismo, dan lugar a un aumento de la remodelación ósea, con una mayor cantidad de resorción que de formación ósea. Como resultado, el hueso puede volverse débil y susceptible a fracturas y osteítis fibrosa quística. En cambio, aunque la exposición intermitente de las células óseas a la PTH también aumenta la remodelación del hueso, es más el hueso nuevo que se forma que el hueso viejo que se reabsorbe. Por lo tanto, *la administración subcutánea una vez al día de PTH favorece el anabolismo óseo, mientras que la exposición continua favorece el catabolismo óseo.*

La PTH nativa es un péptido de 84 aminoácidos, aunque los fragmentos N-terminal que contienen los primeros 31-34 aminoácidos de la PTH son esencialmente los responsables de todas las propiedades funcionales importantes de la proteína nativa. El fragmento 1-34 ha demostrado en ensayos clínicos actuar como un poderoso agente anabólico que forma hueso nuevo. La **PTH(1-34)** es un péptido, por lo que la biodisponibilidad de este fármaco cuando se administra por vía oral es próxima a cero. La formulación disponible en la actualidad es una inyección subcutánea diseñada para la autoadministración. Se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo clínico formas de administración alternativas (p. ej., transcutánea).

La PTH(1-34) humana está autorizada bajo el nombre genérico de **teriparatida** para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, la osteoporosis idiopática y por hipogonadismo en los varones, y la osteoporosis inducida por glucocorticoides en pacientes de ambos sexos, y está autorizada para la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas con alto riesgo de fractura. La PTH humana de longitud completa (1-84) se ha autorizado para estos usos en algunos países pero no en Estados Unidos (debido a la hipercalcemia y otros efectos adversos de la dosis comercializada). El tratamiento prolongado en roedores con cualquiera de estos péptidos produce un crecimiento excesivo seguido de osteosarcomas, por lo que la teriparatida se usa sólo en pacientes con alto riesgo de fracturas. Sin embargo, no hay evidencia de que ninguna PTH aumente la incidencia de osteosarcomas en los seres humanos. En éstos, los efectos anabólicos esqueléticos de teriparatida se atenúan con el tratamiento concomitante con alendronato. No está claro si el tratamiento concomitante con otros BF, o el tratamiento previo con cualquier BF, hacen lo mismo.

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la nefropatía crónica

En la actualidad existen tres enfoques farmacológicos para la prevención y la modificación de las secuelas metabólicas de la nefropatía crónica: quelantes orales de fosfato, calcitriol y sus análogos, y los calcimiméticos.

Quelantes orales de fosfato

En los pacientes con nefropatía crónica o hiperfosfatemia crónica de cualquier causa, el aumento del fosfato plasmático puede formar complejos con el calcio circulante. La disminución resultante de la concentración plasmática de calcio puede conducir al hiperparatiroidismo, y la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos extraesqueléticos puede alterar su función. La restricción dietética de fosfato y los quelantes de fosfato por vía oral pueden limitar ambos procesos.

El **hidróxido de aluminio** fue uno de los primeros fármacos utilizados para tratar la hiperfosfatemia. El aluminio precipita el fosfato en el tracto gastrointestinal, formando complejos no absorbibles. Aunque es eficaz en la reducción de las concentraciones plasmáticas de fosfato, este enfoque ha sido abandonado (excepto en los casos de hiperfosfatemia resistente) debido a la toxicidad del aluminio: con el transcurso de los años, el uso crónico de quelantes de fosfato basados en aluminio puede conducir a anemia crónica, osteomalacia y neurotoxicidad.

Las preparaciones orales de **carbonato de calcio** y de **acetato de calcio** pueden controlar el fosfato plasmático. Estos fármacos, cuando se administran con las comidas, se unen al fosfato de la dieta e inhiben su absorción. Sin embargo, a las dosis requeridas para la unión al fosfato, estos fármacos también pueden provocar hipercalcemia yatrógena y pueden aumentar el riesgo de calcificaciones vasculares.

El **sevelámero** es una resina de intercambio iónico no absorbible que se une al fosfato intestinal, lo que disminuye la absorción del fosfato de la dieta. El sevelámero también se une a los ácidos biliares, lo que conduce a la interrupción de la circulación enterohepática y disminuye la absorción de colesterol. Su principal desventaja es su elevado coste. El sevelámero se utiliza para tratar la hiperfosfatemia en pacientes con nefropatía crónica. También se utiliza para corregir la hiperfosfatemia en los pacientes con síndrome de hiperfosfatemia-hiperostosis (también conocido como calcinosis tumoral con hiperfosfatemia) que presentan una deficiencia de la secreción o acción del FGF-23 (v. tabla 31-2).

Calcitriol y análogos

Como la alteración de la síntesis de los derivados 1α de la vitamina D es uno de los principales trastornos homeostáticos que dan lugar a hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica, la vitamina D es un tratamiento de restitución lógico en esta enfermedad. Están autorizados tres congéneres activos (es decir, 1α-hidroxilados) de la vitamina D para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. *Todos estos fármacos evitan la necesidad de la 1α-hidroxilación en el riñón y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades óseas derivadas de la insuficiencia renal*. La vitamina D activa aumenta la absorción del calcio de la dieta, y el consiguiente aumento del calcio plasmático suprime la secreción de PTH por las células principales de las glándulas paratiroideas. Además, estos agentes se unen y

activan los receptores de vitamina D en las células principales, y de este modo suprimen la transcripción del gen de la PTH y la hiperplasia paratiroidea. Cuando se administra cualquiera de las formas activas de la vitamina D hay que tener la precaución de evitar la hipercalcemia.

El **calcitriol** [1,25$(OH)_2D_3$] es la forma dihidroxilada de la vitamina D_3. Está disponible en las formas oral e intravenosa; algunos datos sugieren que la formulación intravenosa puede ser más eficaz en los pacientes en hemodiálisis. El calcitriol no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal crónica hasta que se haya controlado la hiperfosfatemia con la dieta y/o fármacos, porque la adición de calcitriol puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato.

El **paricalcitol** [19-nor-1,25$(OH)_2D_2$] es un análogo sintético de la vitamina D. El **doxercalciferol** [1α-$(OH)D_2$] es la forma 1α-hidroxilada de la vitamina D_2; es 25-hidroxilado a la forma plenamente activa 1,25-dihidroxi en el hígado. Tanto el paricalcitol como el doxercalciferol pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de PTH sin aumentar de forma significativa las concentraciones de calcio plasmático.

Calcimiméticos

Aunque la vitamina D y sus análogos pueden ser eficaces en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, estos fármacos también pueden dar lugar a hipercalcemia e hiperfosfatemia indeseables. Los llamados calcimiméticos, fármacos que modulan la actividad del receptor de detección del calcio de las células principales, son tratamientos efectivos para el hiperparatiroidismo que no producen estos efectos no deseados. El **cinacalcet,** el primer calcimimético autorizado por la Food and Drug Administration (FDA), se une a la región transmembrana del receptor sensible al calcio y modula la actividad del receptor mediante el aumento de su sensibilidad al calcio. Debido a que el receptor unido al cinacalcet se activa a concentraciones de calcio más bajas, la síntesis y la secreción de PTH también están suprimidas a concentraciones de calcio más bajas. Como se observa en la figura 31-8, estos efectos interrumpen la secuencia fisiopatológica de acontecimientos que conducen desde la nefropatía crónica al hiperparatiroidismo secundario. El cinacalcet está autorizado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a carcinomas paratiroideos. De manera inesperada, el cinacalcet no detiene o revierte la pérdida ósea en pacientes con alguna de esas enfermedades, por razones no aclaradas.

Calcio

El calcio oral tiene utilidad tanto terapéutica como profiláctica. Se administra como tratamiento en los estados de hipocalcemia asociados a trastornos como el raquitismo dependiente de la vitamina D y el hipoparatiroidismo. En los casos graves de hipocalcemia, el calcio puede administrarse por vía intravenosa. Las formulaciones intravenosas de uso frecuente son el **gluconato de calcio** y el **cloruro de calcio.** Se prefiere el gluconato de calcio, ya que produce menos irritación tisular en caso de extravasación.

Para prevenir la osteoporosis o tratar la hipocalcemia leve, el calcio suele administrarse por vía oral en forma de **citrato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio** y **lactato de calcio.** El citrato de calcio es la forma de absorción más fácil, aunque el carbonato de calcio es el utilizado con mayor frecuencia debido a su menor coste, mayor proporción de calcio respecto al peso total, su amplia disponibilidad y sus propiedades como antiácido. En ensayos clínicos se ha observado que los complementos alimentarios de calcio reducen de forma modesta la pérdida de hueso vertebral en las mujeres posmenopáusicas, aunque sus efectos en la prevención de las fracturas son menos claros. Si M. S. hubiese tomado calcio de forma regular después de la menopausia y durante la fase final de la perimenopausia, la pérdida de hueso vertebral se habría enlentecido, reduciendo su riesgo de fractura vertebral. Ahora debería aconsejársele que tomara complemen-



tos de calcio (y vitamina D) diarios como parte de su tratamiento para la osteoporosis. Un amplio estudio patrocinado por el gobierno de Estados Unidos mostró que la ingesta total de calcio (alimentos + complementos) no precisa alcanzar los 1 100 mg de calcio/día ni debería superar ese valor.

Fosfato inorgánico

El fosfato inorgánico se administra como tratamiento para la hipofosfatemia producida por la pérdida renal de fosfato, malabsorción intestinal de fosfato, remineralización ósea rápida, sepsis y otros trastornos. Las preparaciones de uso frecuente son el fosfato de potasio neutro y el fosfato de sodio neutro. Suele preferirse la sal potásica, ya que el sodio puede aumentar el aclaramiento renal de fosfato al expandir el volumen de líquido extracelular. El término «neutro» hace referencia al pH de la sal cuando se disuelve (las sales ácidas de fosfato inorgánico complican el tratamiento de una forma no deseada). La proporción de fosfato en el peso total varía con las diferentes preparaciones, por lo que el fosfato inorgánico debe prescribirse en milimoles, no por peso. En las hipofosfatemias graves puede administrarse el fosfato de potasio o el fosfato de sodio por vía intravenosa, con un cuidadoso control del calcio sérico. Las sobredosis de fosfato oral producen diarrea, y las de fosfato intravenoso producen hipocalcemia (v. anteriormente).

Vitamina D

Las preparaciones de vitamina D incluyen el **colecalciferol** (vitamina D_3), el **ergocalciferol** (vitamina D_2), el **calfidiol** [25(OH) D] y el **calcitriol** [1,25$(OH)_2D_3$] (v. fig. 31-5). También se dispone de varios análogos sintéticos de la vitamina D, como hemos comentado anteriormente.

La vitamina D se utiliza en el tratamiento del hipoparatiroidismo, el raquitismo, la osteomalacia, la osteoporosis y la insuficiencia renal crónica. Se prefiere el calcitriol debido a su inicio y fin de acción rápidos (12 h) y porque alcanza de una forma más rápida las concentraciones del estado de equilibrio. La vitamina D aumenta las concentraciones plasmáticas de calcio y de fosfato, por lo que deben controlarse de forma cuidadosa las concentraciones de estos minerales.

En el caso del *hipoparatiroidismo*, el calcitriol se utiliza para aumentar la absorción intestinal del calcio; se emplea de manera concomitante un diurético tiazídico (preferiblemente clortalidona debido a su acción prolongada) para disminuir el aclaramiento renal del calcio. Una vez que se normalizan las concentraciones séricas de calcio, el aclaramiento renal del fosfato suele aumentar lo suficiente para disminuir el fosfato inorgánico sérico a la normalidad. En caso contrario, deben añadirse quelantes orales del fosfato. Una vez que el calcio y el fosfato inorgánico están próximos a la normalidad, hay que comprobar la excreción urinaria de calcio para protegerse frente a la hipercalciuria.

Para el *raquitismo dependiente de la vitamina D,* de tipo I (v. tabla 31-2), se utiliza el calcitriol. El raquitismo dependiente de la vitamina D (v. tabla 31-2), de tipo II, es resistente a las dosis convencionales de calcitriol, aunque en algunos pacientes con esta enfermedad han sido efectivas las dosis muy elevadas.

Para el *raquitismo nutricional* se utiliza la vitamina D a dosis bajas como medida preventiva y a dosis altas como tratamien-

to. En el raquitismo resistente a la vitamina D que se acompaña de hipofosfatemia, se administra fosfato de potasio neutro y calcitriol orales.

Se utilizan complementos dietéticos combinados de vitamina D y calcio para la prevención y el tratamiento de la *osteoporosis,* ya que muchos individuos de edad avanzada tienen una escasa ingesta de calcio y también presentan deficiencia de vitamina D. La combinación previene las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en algunos estudios pero no en otros; esta discordancia puede reflejar las diferencias entre los estudios en la incidencia de deficiencia de 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilasa renal no diagnosticada, que precisaría complementos de calcitriol en vez de vitamina D.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El hueso está formado por componentes orgánicos e inorgánicos. Los componentes orgánicos están constituidos por células (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos) y una matriz orgánica denominada osteoide (principalmente colágeno de tipo I). El componente inorgánico está formado principalmente por la sal de fosfato de calcio hidroxiapatita. La estructura dinámica del hueso depende del equilibrio relativo entre los procesos anabólicos y catabólicos y los reguladores fisiológicos de la homeostasis del calcio y del fosfato.

Los moduladores más importantes de la remodelación del hueso y de la homeostasis mineral del hueso son la PTH, el calcitriol y el FGF-23. Mediante sus acciones sobre el hueso, riñón e intestino, estas hormonas preservan la homeostasis mineral ósea, a veces a expensas de la integridad ósea. Las concentraciones anormales de estas hormonas pueden dar lugar a trastornos óseos (p. ej., valores altos de PTH en el hiperparatiroidismo, valores bajos de vitamina D en el raquitismo nutricional, elevación del FGF-23 en el raquitismo hipofosfatémico y la osteomalacia), aumento de las tasas de remodelación ósea (p. ej., desequilibrio de la resorción ósea en la osteoporosis, aumento de la formación de hueso desorganizado en la enfermedad de Paget) o a la insuficiencia de órganos importantes en el mantenimiento de la homeostasis mineral (p. ej., insuficiencia renal crónica). Los trastornos óseos suelen dar lugar a hueso debilitado estructuralmente, debido a: *1)* una reducción de la masa ósea debida al aumento de la resorción ósea o la disminución de la formación de hueso o *2)* la formación de hueso defectuoso desde el punto de vista de la arquitectura debido a la formación de hueso excesivamente rápida (hueso reticular) o a deficiencia de la mineralización ósea (raquitismo y osteomalacia). A su vez, el debilitamiento estructural del hueso predispone a fracturas o deformidades óseas.

Los trastornos de los huesos pueden tratarse mediante la corrección de los desequilibrios hormonales o minerales subyacentes (p. ej., vitamina D, calcio) o mediante la modulación de la remodelación ósea (p. ej., MSRE, BF, antagonistas del RANKL). Las intervenciones farmacológicas dirigidas a la fisiología de la remodelación ósea pueden dividirse en dos categorías principales: los fármacos antirresortivos y los fármacos anabólicos óseos. La mayoría de los fármacos autorizados por la FDA en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis son fármacos antirresortivos. Estos fármacos actúan inhibiendo la resorción ósea por los osteoclastos y, por lo tanto, disminuyendo la pérdida de masa ósea. Sin embargo, estos fármacos no estimulan la formación de hueso nuevo y *no aumentan la masa ósea real (matriz más mineral).* Por lo tanto, los fármacos antirresortivos no representan un tratamiento óptimo para individuos que ya han sufrido una pérdida de masa ósea grave. El único fármaco anabólico óseo autorizado por la FDA es la PTH en dosis única diaria, que actúa aumentando la formación ósea y es, por lo tanto, el fármaco más beneficioso para los pacientes con masa ósea muy baja. La proteína natural relacionada estructuralmente con la PTH (PTHrP) tiene efectos similares en los animales; se ha observado que un análogo sintético de la PTHrP aumenta la masa ósea en los seres humanos por lo que se están realizando nuevos ensayos clínicos. La mayoría de los fármacos que reducen la resorción ósea posteriormente reducen la formación de hueso. Dos excepciones importantes están actualmente sometidas a ensayos clínicos en humanos: un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que neutraliza la esclerostina y un inhibidor oral de la catepsina K. El primero aumenta la formación ósea sin aumentar la resorción ósea, y el segundo disminuye la resorción ósea sin disminuir la formación de hueso. La acción de estos fármacos sugiere que es posible desacoplar la resorción ósea de la formación de hueso y, por lo tanto, tratar efectivamente la osteoporosis.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Allen S. Liu y Ariel Weissmann sus valiosas contribuciones a este capítulo en la primera y segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315–321. (*Revisión sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica y las indicaciones del tratamiento con vitamina D.*)

Bergwitz C, Juppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation. *Endocr Dev* 2009;16:133–156. (*Conceptos actuales de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la homeostasis anormal del fosfato y de la mineralización de los tejidos.*)

Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 2009;122(Suppl 2):14S–21S. (*Resume los efectos sobre la incidencia de fracturas, efectos de dosis menos frecuentes y eficacia durante el tratamiento a largo plazo*.)

Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513S–519S. (*Evidencia clínica actualizada del uso de la vitamina D en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.*)

Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–1045. (*Revisión selectiva de la bibliografía médica a partir de la década precedente.*)

Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474–1482. (*Revisión sobre un problema de salud pública infravalorado.*)

Maclean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197–213, 423–425, 884–887. (*Excelente revisión de los efectos comparativos de diversos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.*)

Querfeld U. The therapeutic potential of novel phosphate binders. *Pediatr Nephrol* 2005;20:389–392. (*Revisión de los fármacos utilizados para disminuir los niveles séricos de fosfato.*)

Rahmani P, Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. *Can Med Assn J* 2009;181:815–820. (*Se centra en la prevención de las fracturas en vez de en la prevención de la pérdida ósea.*)

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318–3325. (*Conceptos actuales sobre la fisiopatología de la osteoporosis.*)

Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603. (*Revisión concisa del tratamiento clínico de la osteoporosis.*)

Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics—fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005;365:2237–2239. (*Nuevos enfoques de la modulación farmacológica del receptor de detección del calcio.*)

Golan3e_CH31_cast.indd 559

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la homeostasis mineral ósea

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
TRATAMIENTO DE RESTITUCIÓN HORMONAL *Mecanismo: disminuye la resorción ósea osteoclástica*				
Estrógeno + progestágeno	Prevención y tratamiento de la osteoporosis	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 29		
MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (MSRE) *Mecanismo: agonistas del receptor estrogénico (RE) en el hueso, antagonistas del RE en el endometrio y la mama*				
Raloxifeno	Prevención y tratamiento de la osteoporosis	*Oclusión vascular de la retina, tromboembolia venosa* Sofocos, calambres en las piernas	Embarazo Antecedentes o presencia de tromboembolia venosa	Disminuye la incidencia de cáncer de mama
BISFOSFONATOS *Mecanismo: disminuyen la resorción ósea de los osteoclastos*				
Alendronato **Risedronato** **Ibandronato** **Pamidronato** **Zoledronato**	Prevención y tratamiento de la osteoporosis (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) Lesiones osteolíticas del mieloma múltiple y del cáncer de mama (pamidronato, zoledronato) Hipercalcemia asociada a neoplasias malignas (pamidronato, zoledronato) Enfermedad de Paget (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato)	*Osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer; cese de la remodelación ósea* Dolor gastroesofágico	Patología esofágica Retraso del vaciamiento gástrico Incapacidad de poder sentarse o permanecer erguido durante 30 min tras tomar el fármaco por vía oral Hipocalcemia	Amplios efectos esqueléticos No está claro cómo definir la sobredosis Pamidronato y zoledronato sólo están disponibles por vía intravenosa La dosificación intravenosa corrige la hipercalcemia en días
ANTAGONISTAS DEL RANKL *Mecanismo: disminuyen la resorción ósea por los osteoclastos*				
Denosumab	Prevención y tratamiento de la osteoporosis Lesiones osteolíticas del mieloma múltiple y del cáncer de mama (en investigación)	*Osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer* Hipocalcemia	Hipocalcemia	Inyección subcutánea cada 6 meses (osteoporosis) o mensual (neoplasias malignas)
CALCITONINA *Mecanismo: disminuye la resorción ósea por los osteoclastos*				
Calcitonina de salmón	Hipercalcemia	Rubefacción, náuseas, diarrea	Alergia a la calcitonina de salmón	Espray nasal o vía subcutánea Las dosis subcutáneas disminuyen el calcio sérico durante horas

Continúa

18/03/12 20:05

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la homeostasis mineral ósea *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
FÁRMACOS ANABÓLICOS ÓSEOS *Mecanismo: aumentan la formación de hueso por los osteoblastos*				
hPTH 1-34 (teriparatida)	Osteoporosis grave	Calambres en las piernas	Epífisis abiertas Radioterapia previa Enfermedad de Paget Hipercalcemia	En roedores, el uso a largo plazo produce osteosclerosis y osteosarcomas
hPTH 1-84 (en investigación)	Osteoporosis grave	*Hipercalcemia* Calambres en las piernas, náuseas, cefalea	Epífisis abiertas Radioterapia previa Enfermedad de Paget Hipercalcemia	En roedores, el uso a largo plazo produce osteosclerosis y osteosarcomas
Flúor (en investigación)	Prevención y tratamiento de la osteoporosis	*Fracturas en las extremidades, osteomalacia*	Insuficiencia renal	
QUELANTES ORALES DEL FOSFATO *Mecanismo: disminuyen la absorción gastrointestinal del fosfato orgánico de la dieta*				
Hidróxido de aluminio	Nefropatía crónica Calcinosis tumoral Síndrome de hiperfosfatemia-hiperostosis	*Encefalopatía, osteomalacia*		Uso poco frecuente debido a los efectos adversos
Carbonato de calcio **Acetato de calcio**	Enfermedad renal crónica Calcinosis tumoral Síndrome de hiperfosfatemia-hiperostosis	*Cálculos renales, hipercalcemia* Estreñimiento	Hipercalcemia Hipercalciuria	La absorción de $CaCO_3$ precisa un pH ácido gástrico
Sevelámero	Nefropatía crónica Calcinosis tumoral Síndrome de hiperfosfatemia-hiperostosis	*Trombosis, hipertensión* Estreñimiento	Hipofosfatemia Obstrucción intestinal	Disminuye el colesterol sérico al unirse a los ácidos biliares
VITAMINA D Y ANÁLOGOS *Mecanismo: aumentan la absorción gastrointestinal del calcio de la dieta, disminuyen la transcripción del gen de la PTH*				
Colecalciferol (vit. D_3) **Ergocalciferol (vit. D_2)** **Calcifediol [$25(OH)D_3$]** **Calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$]** **Doxercalciferol [1α-$(OH)D_2$]** **Paricalcitol [19-nor-$1,25(OH)_2D_2$]**	Hiperparatiroidismo secundario Hipoparatiroidismo Raquitismo Osteomalacia Osteoporosis	*Hipercalcemia, cálculos renales* Edema (paricalcitol)	Hipercalcemia Hipercalciuria Cálculos renales	El calcitriol puede producir más hipercalcemia que paricalcitol o doxercalciferol

Golan3e_CH31_cast.indd 560 18/03/12 20:05

CALCIMIMÉTICOS *Mecanismo: aumentan la sensibilidad del receptor de detección del calcio en las células paratiroideas, produciendo una disminución de la secreción de PTH*				
Cinacalcet	Nefropatía crónica/hiperparatiroidismo secundario Hipercalcemia asociada al carcinoma de paratiroides	*Hipocalcemia, hipofosfatemia* Náuseas, vómitos, sensación de mareo	Hipocalcemia Hipercalciuria	Se utiliza en ocasiones en indicaciones no autorizadas para tratar otras formas de hiperparatiroidismo secundario
CALCIO *Mecanismo: esencial para la mineralización ósea*				
Gluconato de calcio (i.v.) **Carbonato de calcio (oral)** **Citrato-malato de calcio (oral)**	Hiperparatiroidismo secundario Hipoparatiroidismo Raquitismo Osteomalacia	*Hipercalcemia, cálculos renales* Estreñimiento, hipercalciuria	Hipercalcemia Hipercalciuria	El carbonato de calcio debe tomarse junto con los alimentos salvo que se tenga constancia de que el paciente tiene una secreción normal de ácido gástrico La infiltración subcutánea o la infusión intravenosa es menos tóxica con gluconato de calcio que con $CaCl_2$
FOSFATO INORGÁNICO *Mecanismo: esencial para la mineralización ósea*				
Fosfato de potasio (pH 7)	Hipofosfatemia grave	Diarrea	Hiperpotasemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia	El fosfato de potasio suele preferirse al fosfato de sodio para minimizar la excreción renal de fosfato y/o corregir la hipopotasemia concomitante

Golan3e_CH31_cast.indd 561 18/03/12 20:05

V

Principios de quimioterapia

32

Principios de farmacología antimicrobiana y antineoplásica

Quentin J. Baca, Donald M. Coen y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 563-564
MECANISMOS DE ACTUACIÓN SELECTIVA 564
Dianas farmacológicas específicas 565
Inhibición selectiva de dianas similares 565
Dianas comunes 566
AGENTES PATÓGENOS, BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER Y CLASES DE FÁRMACOS 566
Bacterias 566
Hongos y parásitos 567
Virus 568
Células cancerosas 568
Carcinogenia y proliferación celular 569
Quimioterapia 570
Modelo de muerte celular logarítmica 571
MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS 572
Causas genéticas de la resistencia a los fármacos 572
Disminución de la concentración intracelular de fármacos 573
Mecanismos basados en dianas 573
Insensibilidad a la apoptosis 574
Prácticas que favorecen la resistencia farmacológica . . . 574
MÉTODOS DE TRATAMIENTO 574
Quimioterapia combinada 574
Quimioterapia profiláctica 574
INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL FOLATO: EJEMPLOS DE DIANAS SELECTIVAS Y DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SINÉRGICAS 575
Metabolismo del folato 575
Inhibidores del metabolismo del folato 575
Dianas específicas de fármacos: antimicrobianos inhibidores de la dihidropteroato sintasa 576
Inhibición selectiva de dianas similares: antimicrobianos inhibidores de la dihidrofolato reductasa 576
Dianas comunes: antineoplásicos inhibidores de la dihidrofolato reductasa 577
Sinergia de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa y sulfamidas 578
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 578
Lecturas recomendadas 578

INTRODUCCIÓN

A pesar de que las enfermedades infecciosas y el cáncer tienen diferentes etiologías subyacentes, los principios generales de tratamiento son farmacológicamente similares. El hilo conductor de estas estrategias farmacológicas es la *selección de dianas que sean diferentes en los microorganismos o las células cancerosas y las células sanas del hospedador.* Debido a que tanto los primeros como los segundos pueden desarrollar resistencia a los fármacos terapéuticos, el desarrollo de nuevos tratamientos también es un proceso en continua evolución.

Las enfermedades infecciosas y el cáncer son algunas de las dolencias más mortales que azotan al género humano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que, en el año 2004, cinco enfermedades infecciosas principales causaron casi 11 millones de los 59 millones de muertes en todo el mundo, y los tumores malignos fueron responsables de 7,4 millones de muertes. Entre las enfermedades infecciosas, las causas más comunes de mortalidad a escala mundial son las infecciones del tracto respiratorio inferior (4,18 millones), las enfermedades diarreicas (2,16 millones), el VIH/sida (2,04 millones), la tuberculosis (1,46 millones) y el paludismo (1 millón). En el mundo desarrollado, aunque la mortalidad por enfermedades infecciosas va en aumento, el cáncer (junto con las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares) es la causa más importante de mortalidad. Los cánceres más mortales en Estados Unidos en la actualidad son el cáncer de pulmón (159 390 muertes estimadas en 2009), el cáncer de colon (49 920), el cáncer de mama (40 610), el cáncer de páncreas (35 240) y el cáncer de próstata (27 360). Es probable que los patrones de ambas enfermedades, infecciosas y neoplásicas, cambien a medida que se desarrollan y difunden tratamientos y medidas de prevención cada vez más eficaces.

Este capítulo se centra en los principios de la farmacología de los antimicrobianos y antineoplásicos, pero también hay muchas estrategias no farmacológicas importantes y eficaces para luchar contra los microorganismos y el cáncer. Entre estas estrategias se encuentran medidas de salud pública, vacunas y procedimientos de detección o cribado. La mayoría de los programas de salud pública y vacunación tienen por objeto prevenir las infecciones en lugar de tratar las ya existentes. La viruela, por ejemplo, se erradicó en todo el mundo en 1977 mediante agresivos programas de vacunación, aunque ha surgido la preocupación acerca del po-

Golan3e_CH32_cast.indd 563 18/03/12 20:06

CASO

Alemania año 1935. Hildegard, hija del Dr. Gerhard Domagk, está al borde de la muerte por una infección estreptocócica en una herida causada por un pinchazo. No ha respondido a ningún tratamiento. En su desesperación, el padre de Hildegard le inyecta prontosil, un colorante rojo con el que ha estado experimentando en el laboratorio. De forma milagrosa, su hija se recupera por completo.

La historia comienza en realidad 3 años antes, cuando el Dr. Domagk observó que el prontosil protegía a los ratones y conejos de dosis letales de estafilococos y estreptococos. Hizo este descubrimiento mediante el cribado de miles de colorantes (que, en realidad, son simplemente sustancias químicas que se unen a las proteínas) en busca de actividad antibacteriana. Sin embargo, cuando su hija enfermó, Domagk no estaba seguro de si la eficacia antibacteriana del prontosil en los ratones se trasladaría a las infecciones en humanos. Mantuvo en secreto su prueba personal con el fármaco hasta que los datos de otros médicos indicaron que el prontosil había curado satisfactoriamente a otros pacientes de sus infecciones. En 1939 se le otorgó en Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Gerhard Domagk por su descubrimiento de los beneficios terapéuticos del prontosil.

Preguntas

1. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la acción antibacteriana del prontosil?
2. ¿Por qué el prontosil mata las bacterias y no las células humanas?
3. ¿Qué ha causado la disminución de la utilidad de fármacos como el prontosil en los últimos 75 años?
4. ¿Por qué se utilizan en la actualidad fármacos de la misma clase que el prontosil en combinación con otros fármacos antibacterianos?

sible uso de este virus como agente bioterrorista. Hay campañas similares en marcha para erradicar la polio. La reducción del tabaquismo y otros carcinógenos ambientales ha tenido un impacto importante en la mortalidad por cáncer. Los programas de detección de cáncer, mediante mamografías regulares, colonoscopia y otras pruebas, se utilizan ampliamente para detectar cánceres en las etapas precoces y más tratables. La detección precoz mediante el uso extendido de pruebas de citología de Papanicolaou (frotis de Papanicolaou) ha dado lugar a una disminución en la mortalidad por cáncer cervical superior a los dos tercios en Estados Unidos; el cáncer cervical se ha desplazado desde la primera a la decimoquinta causa de mortalidad por cáncer en las mujeres. Se espera que la difusión de la vacunación frente a tipos específicos de virus del papiloma humano, la causa más frecuente de cáncer cervical, reduzca aún más la mortalidad por este tipo de cáncer. Las estrategias efectivas frente a la enfermedad, incluida la terapia farmacológica, también depende de factores socioeconómicos. En países ricos, el amplio uso de fármacos antimicrobianos y las mejoras en el saneamiento y la nutrición han reducido de forma importante la mortalidad por enfermedades infecciosas. Sin embargo, este progreso no se ha producido en los países en vías de desarrollo, donde las enfermedades infecciosas, por otra parte tratables, como las neumonías, las enfermedades diarreicas, el VIH/sida, la tuberculosis y el paludismo siguen siendo las causas predominantes de mortalidad.

A pesar de la importancia de las medidas de salud pública, las vacunaciones y los programas de detección, la terapia farmacológica sigue siendo una herramienta principal en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y el cáncer. El aparente inevitable desarrollo de resistencias a las intervenciones farmacológicas sugiere que debemos comprender los principios y mecanismos de la farmacología antiinfecciosa y antineoplásica para poder prescribir de forma eficaz los fármacos existentes y continuar descubriendo nuevos fármacos.

MECANISMOS DE ACTUACIÓN SELECTIVA

El objetivo de la terapia farmacológica antimicrobiana y antineoplásica es la **toxicidad selectiva,** es decir, inhibir vías o dianas que son fundamentales para la supervivencia y replicación de los agentes patógenos o las células cancerosas, con concentraciones de fármaco inferiores a las necesarias para que tengan efecto sobre las vías del hospedador. La selectividad puede producirse atacando: *1)* dianas exclusivas del patógeno o de las células cancerosas que no están presentes en el hospedador; *2)* dianas en el patógeno o la célula cancerosa que son similares pero no idénticas a las del hospedador, y *3)* dianas en el patógeno o célula cancerosa que están compartidas con el hospedador, pero que varían en cuanto a su importancia para los patógenos y para el hospedador, lo que, por tanto, confiere selectividad (tabla 32-1). Estas diferencias de dianas selectivas pueden ser tan grandes como una proteína que sea específica del patógeno o tan pequeñas como el cambio de un único aminoácido en una proteína común a las células cancerosas y las células sanas. En principio, los fármacos muestran la menor toxicidad para el hospedador cuando actúan sobre dianas específicas, y la mayor toxicidad cuando actúan sobre vías comunes. Por este motivo, muchos fármacos antineoplásicos son más tóxicos para el hospedador que la mayoría de los fármacos antimicrobianos.

La relación entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica de un fármaco se denomina **índice terapéutico** (v. cap. 2). El índice terapéutico es, por lo tanto, una indicación de la selectividad de un

TABLA 32-1. Mecanismos de actuación selectiva con fármacos quimioterápicos

TIPO DE DIANA	MECANISMO	EJEMPLO
Exclusiva	Fármacos dirigidos a vías genéticas o bioquímicas que son exclusivas del patógeno	Inhibidor de la síntesis de la pared celular bacteriana
Selectiva	Fármacos dirigidos a isoformas de proteínas específicas del patógeno	Inhibidor de la dihidrofolato reductasa
Común	Fármacos dirigidos a requisitos metabólicos específicos del patógeno	5-fluorouracilo

fármaco para producir el efecto deseado. Un fármaco muy selectivo, como la penicilina, puede prescribirse con seguridad debido a la amplia diferencia entre sus concentraciones terapéuticas y tóxicas. El margen de seguridad en un fármaco menos selectivo como el antineoplásico metotrexato (MTX), es mucho menor debido a su bajo índice terapéutico. A medida que se conoce más sobre la biología de los patógenos y de las células cancerosas, pueden diseñarse fármacos frente a dianas más selectivas. Por ejemplo, el imatinib es un fármaco antineoplásico que actúa sobre el producto de una nueva redistribución de genes en las células de la leucemia mielógena crónica pero no en las células sanas (v. cap. 1). Es importante reconocer, no obstante, que muchas dianas potenciales conocidas no se han explotado aún debido a efectos adversos inesperados, propiedades farmacocinéticas desfavorables, o al coste prohibitivo asociado a los fármacos experimentales que se han desarrollado hasta la fecha frente a esas dianas.

Dianas farmacológicas específicas

Las dianas farmacológicas específicas incluyen vías metabólicas, enzimas y mutaciones génicas, y productos génicos que están presentes en los patógenos o en las células cancerosas pero ausentes en el hospedador. Una diana atractiva para los fármacos antibacterianos es el peptidoglucano de la pared celular bacteriana (v. cap. 34). Esta estructura es bioquímicamente exclusiva y esencial para la supervivencia de la bacteria en desarrollo. La penicilina y otros antibióticos β-lactámicos inhiben las enzimas transpeptidasas que catalizan el paso final de entrecruzamiento en la síntesis de peptidoglucano. Sin los peptidoglucanos, la síntesis de la pared celular se ve comprometida y se produce la lisis celular. Debido a su especificidad única por las proteínas transpeptidasas bacterianas, las penicilinas tienen una toxicidad mínima sobre el hospedador; de hecho, las principales reacciones adversas son las alérgicas por hipersensibilidad.

Los hongos tienen dos dianas exclusivas de las que se aprovechan los fármacos antimicóticos actualmente disponibles. Al igual que la pared celular bacteriana, la pared celular de los hongos también es bioquímicamente exclusiva y esencial para su supervivencia. Las equinocandinas inhiben la síntesis de β-(1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. La alteración de la integridad de la pared celular produce la lisis de la célula fúngica. El ergosterol, un grupo esterol presente en la membrana de los hongos pero no de las células del hospedador, representa una segunda diana exclusiva para los fármacos antimicóticos (v. cap. 35). Hoy dia existen dos clases de fármacos que se dirigen al ergosterol: una clase (los azoles) que bloquea la biosíntesis de ergosterol en las células fúngicas, y otra (los polienos) que quela el ergosterol de las membranas fúngicas. Ambos tipos alteran la permeabilidad de la membrana y producen la muerte de las células fúngicas. Algunos de estos fármacos pueden afectar al metabolismo del colesterol en las células humanas así como al metabolismo del ergosterol en las células fúngicas; estos fármacos tienen un bajo índice terapéutico y su uso se asocia con importantes efectos adversos. Por ejemplo, la amfotericina, utilizada para tratar micosis sistémicas, produce con frecuencia fiebre, escalofríos y toxicidad renal. Así, incluso con una diana exclusiva, la selectividad puede suponer un desafío importante.

Inhibición selectiva de dianas similares

Muchos organismos tienen vías metabólicas similares a las de los humanos pero, debido a la divergencia evolutiva, poseen enzimas o isoformas de receptores específicos. Los fármacos pueden tener especificidades de unión cuantitativamente diferentes basadas en estas distinciones bioquímicas. Como estas dianas son diferentes pero no exclusivas, los índices terapéuticos resultantes suelen ser menores que con dianas exclusivas. Ejemplos de esta estrategia son los inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) y los inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas. La DHFR es una enzima fundamental en la síntesis de las purinas y pirimidinas, que son elementos constituyentes del ADN en muchos organismos (v. a continuación). Tanto los humanos, como las bacterias y los protozoos utilizan DHFR en la síntesis de ADN, aunque las isoformas de DHFR son genética y estructuralmente distintas y, por lo tanto, pueden abordarse mediante fármacos diferentes. El fármaco antineoplásico **metotrexato (MTX)** inhibe intensamente las isoformas de la DHFR de células humanas así como de las bacterias y los protozoos, y la baja selectividad de este fármaco produce una elevada toxicidad en las células del hospedador. La base de la selectividad del MTX en el tratamiento del cáncer se encuentra no en una diferencia en la isoforma de la enzima entre las células cancerosas y las células sanas, sino en la capacidad del fármaco de inducir apoptosis en las células cancerosas pero no en la mayoría de las células sanas. Por el contrario, el **trimetoprim** inhibe de forma selectiva la DHFR bacteriana, y la **pirimetamina** inhibe selectivamente la DHFR del agente causal del paludismo. Así, aunque todas estas isoformas de la DHFR se unen al mismo sustrato y catalizan la misma reacción, las diferencias bioquímicas en la estructura de la DHFR pueden aprovecharse para una inhibición selectiva. Determinar la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional de las isoformas de la DHFR de diferentes especies podría proporcionar una base molecular para el diseño racional de inhibidores más potentes y selectivos en el futuro (cuadro 32-1).

De forma similar a la síntesis de proteínas en humanos, la síntesis bacteriana de proteínas es un proceso con múltiples fases que implica la unión del ARNm al ribosoma, la traducción del

CUADRO 32-1. Futuro de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa

A pesar de la eficacia de los inhibidores de la DHRF disponibles, existe un gran interés en el desarrollo de nuevos compuestos. La resistencia a los fármacos es un problema y, para muchas especies, no se dispone de inhibidores selectivos. Los desarrollos recientes han permitido a los investigadores determinar las secuencias de aminoácidos y las estructuras tridimensionales de diversas isoformas de DHFR de diferentes organismos, tales como complejos de la enzima con inhibidores de pequeña molécula. Estos estudios han proporcionado una base molecular para la comprensión de la catálisis enzimática y de la inhibición (p. ej., por qué algunos inhibidores como el trimetoprim, inhiben de forma efectiva la DHFR bacteriana pero no la de los mamíferos). Y lo que es importante, estos estudios sugieren también cómo podría diseñarse un nuevo fármaco que sea capaz de una inhibición aún más potente o selectiva. Así, en vez de utilizar métodos de «cribado aleatorios» (que han sido satisfactorios, pero ineficientes, en el desarrollo de muchos inhibidores enzimáticos actuales), posiblemente en poco tiempo pueda aplicarse esta poderosa tecnología para el diseño más efectivo de fármacos más selectivos. El «diseño racional de fármacos» es una importante promesa para el futuro.

ARNm, la síntesis de enlaces peptídicos, la translocación de la cadena polipeptídica y la liberación del polipéptido del ribosoma. La maquinaria de síntesis de proteínas bacterianas difiere de la maquinaria humana en que se utilizan ribosomas de diferente tamaño y diferentes ARN ribosómicos y proteínas. Varias clases de fármacos, como los macrólidos y los aminoglucósidos, inhiben la síntesis bacteriana de proteínas (v. cap. 33). Los antibióticos macrólidos como la **eritromicina** se unen a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquean la translocación al evitar que la proteína salga del ribosoma. Los antibióticos aminoglucósidos como la **estreptomicina** y la **gentamicina** se unen a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y alteran la traducción del ARNm. Más genéricamente, los inhibidores de la síntesis bacteriana de proteínas incluyen una amplia variedad de fármacos individuales con diversos mecanismos, y la selectividad y las toxicidades que limitan la dosis de estos fármacos suelen ser específicos de clase y/o del fármaco. Por ejemplo, los macrólidos rara vez producen efectos adversos graves, mientras que algunos de los aminoglucósidos presentan ototoxicidad y nefrotoxicidad que limitan la dosis. Algunos efectos adversos parecen ser el resultado de la unión del fármaco a ribosomas mitocondriales humanos además de a los ribosomas bacterianos. Por lo tanto, la inhibición selectiva de dianas similares, de las que son ejemplos los inhibidores de la DHRF y los inhibidores de la síntesis de proteínas, puede dar lugar a efectos que se caracterizan por índices terapéuticos que van desde bajos a altos, dependiendo de cada fármaco en particular o de toda una clase de fármacos.

Dianas comunes

Cuando el hospedador y el patógeno o las células cancerosas comparten vías bioquímicas y fisiológicas comunes, puede encontrarse una base para la selectividad cuando el patógeno o el cáncer precisan una actividad metabólica o se ven afectados por la inhibición de esa actividad en mayor grado que el hospedador. Estas diferencias relativamente menores suelen aprovecharse en la farmacología del cáncer, lo que explica los estrechos índices terapéuticos de muchos de esos fármacos. Las células cancerosas se originan a partir de células sanas que han sido transformadas por mutaciones genéticas en células con alteración de la regulación del crecimiento. Estas células utilizan la misma maquinaria para el crecimiento y la replicación que las células sanas. Por lo tanto, la inhibición selectiva del crecimiento de las células cancerosas es un reto importante.

Descubrimientos recientes han identificado diversas proteínas mutantes o sobreexpresadas en las células cancerosas, y la inhibición selectiva de esas proteínas se está introduciendo cada vez más en el uso clínico (v. cap. 39). No obstante, la base de la selectividad de la mayoría de los fármacos antineoplásicos utilizados en la actualidad aún proviene no de diferencias bioquímicas, sino de variaciones en el comportamiento del crecimiento de las células cancerosas y del aumento de la predisposición de éstas a la inducción de apoptosis o senescencia. El cáncer, como enfermedad de proliferación persistente, precisa la división continua de las células. Por lo tanto, los fármacos que se dirigen a los procesos que participan en la síntesis de ADN, mitosis y progresión del ciclo celular pueden matar preferentemente las células cancerosas que tienen un ciclo celular rápido, en comparación con el ciclo más lento de sus homónimas sanas. (Una consecuencia importante de esta afirmación es que muchas estrategias quimioterápicas tienen mayor éxito frente a cánceres de crecimiento rápido que frente a tumores de crecimiento lento). Los antimetabolitos como el **5-fluorouracilo (5-FU)** inhiben la síntesis de ADN en las células en división (v. cap. 38). El 5-FU inhibe la timidilato sintasa, la enzima responsable de la conversión de monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de desoxitimidina (dTMP), un componente para la formación de ADN. Como análogo de la pirimidina, el 5-FU también se incorpora a las cadenas de ARN y ADN en crecimiento. Al producir la lesión en el ADN, el 5-FU induce la activación de la vía apoptótica de la célula, dando lugar a la muerte celular programada. El 5-FU es tóxico para todas las células humanas que están sintetizando ADN y, por tanto, es tóxico selectivamente para los tumores de ciclo de crecimiento rápido (efecto terapéutico) y para los tejidos del hospedador de alto recambio, como la médula ósea y la mucosa gastrointestinal (efectos adversos).

Estos ejemplos ilustran la importancia de estudiar la biología celular, la biología molecular y la bioquímica de los microorganismos y de las células cancerosas para identificar dianas específicas para la inhibición selectiva. Desde el punto de vista clínico, la comprensión de los mecanismos de los fármacos y de la base de la selectividad de éstos puede ayudar a explicar los índices terapéuticos amplios o estrechos que tienen un impacto sobre la dosificación del fármaco y las estrategias de tratamiento. La comprensión de la selectividad de los fármacos para sus dianas es importante también para poder combatir la resistencia a los fármacos. Así, los principios farmacológicos fundamentales de interacciones fármaco-receptor, efectos terapéuticos y adversos, y resistencia a los fármacos constituyen la base de la selección de dianas en la terapia antimicrobiana y antineoplásica.

AGENTES PATÓGENOS, BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER Y CLASES DE FÁRMACOS

Las intervenciones farmacológicas se dirigen a diferencias específicas entre las células del hospedador y el patógeno microbiano o las células cancerosas. En esta sección se examinan algunas de las características exclusivas que la evolución ha conferido a los organismos, y las clases principales de fármacos que actúan sobre esas diferencias moleculares entre las células del hospedador, los patógenos y las células cancerosas.

Bacterias

Las bacterias son organismos que suelen contener dianas exclusivas para la intervención farmacológica. Algunas de esta dianas ya se han comentado y se muestran en la figura 32-1. Los fármacos disponibles en la actualidad ejercen su acción interrumpiendo la replicación y reparación del ADN bacteriano (este capítulo y cap. 33), la transcripción y traducción del ADN bacteriano (cap. 33) y la síntesis de la pared celular (cap. 34).

Dependiendo de cual sea la función de la diana farmacológica en la fisiología bacteriana, los fármacos antibacterianos pueden producir efectos bacteriostáticos o bactericidas. Los fármacos que inhiben el crecimiento del patógeno sin producir la muerte celular se denominan **bacteriostáticos.** Estos fármacos se dirigen a vías metabólicas que son necesarias para el crecimiento bacteriano pero no para la supervivencia de la bacteria. La mayoría de los inhibidores de la síntesis de proteínas (los aminoglucósidos son una excepción) tienen un efecto bacteriostático. La eficacia clínica de estos fármacos depende de un sistema inmunitario intacto que elimine las bacterias que no pueden crecer pero son viables. En contraste, los fármacos **bactericidas** matan a las bacterias. Por ejemplo, los inhibidores de la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilinas y cefalosporinas) producen lisis bacteriana cuando la bacteria crece o se expone a un ambiente hipertónico o hipotónico. Por lo tanto, las infecciones bacterianas en los hospedadores inmunocompetentes pueden tratarse con

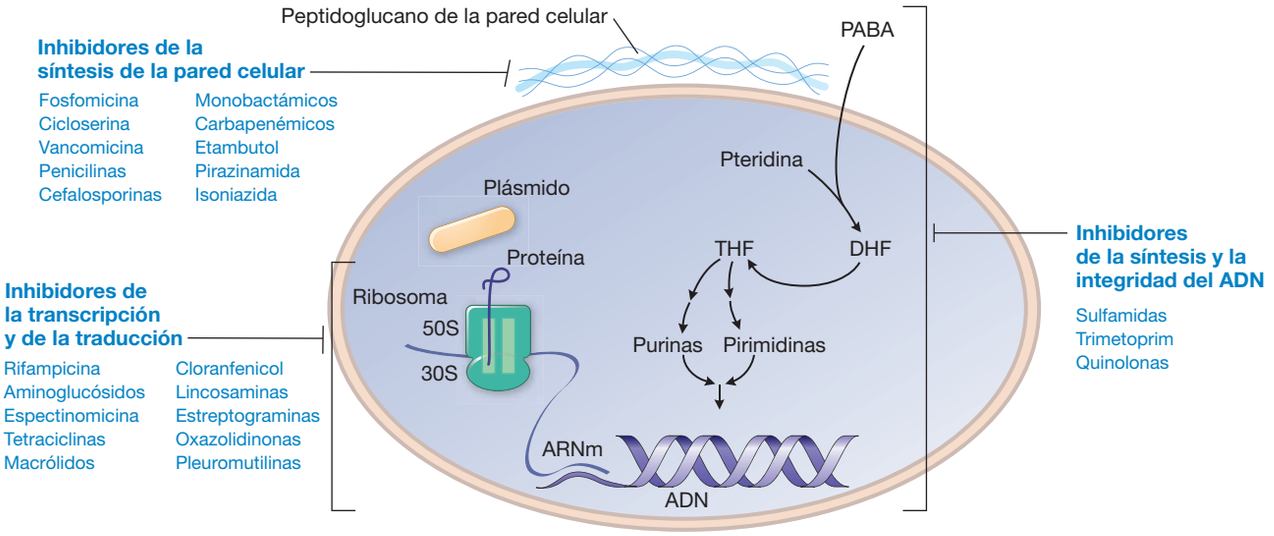


FIGURA 32-1. Sitios de acción de las diversas clases de fármacos antibacterianos. Las clases de fármacos antibacterianos se dividen a menudo en tres grupos generales. Los fármacos de un grupo inhiben enzimas específicas implicadas en la síntesis y la integridad del ADN: sulfamidas y trimetoprim inhiben la formación o la utilización de compuestos de ácido fólico que son necesarios para la síntesis de nucleótidos; las quinolonas inhiben las topoisomerasas bacterianas de tipo II. Los fármacos dirigidos a la transcripción y traducción inhiben procesos bacterianos que intervienen en la síntesis de ARN y de proteínas: la rifampicina inhibe la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN; los aminoglucósidos, espectinomicina y tetraciclinas inhiben la subunidad ribosómica 30S bacteriana; los macrólidos, el cloranfenicol, las lincosamidas, las estreptograminas, las oxazolidinonas y las pleuromutilinas inhiben la subunidad ribosómica 50S bacteriana. Un tercer grupo de fármacos inhibe pasos específicos de la síntesis de la pared celular bacteriana: la fosfomicina y la cicloserina inhiben los pasos iniciales de la síntesis del monómero de peptidoglucano; la vancomicina se une a intermediarios del peptidoglucano, inhibiendo su polimerización; las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos inhiben el entrecruzamiento del peptidoglucano, y el etambutol, la pirazinamida y la isoniazida inhiben los procesos necesarios para la síntesis de la pared celular y la membrana externa de *Mycobacterium tuberculosis*. Hay varios fármacos antibacterianos clínicamente útiles que no encajan en ninguno de estos tres grupos; un ejemplo reciente es la daptomicina. El desarrollo de resistencia es un problema para todos los fármacos antibacterianos. Muchas de las bacterias transportan plásmidos (pequeños segmentos de ADN circular) con genes que confieren resistencia a un fármaco antibacteriano o clase de fármacos. DHF, dihidrofolato; PABA, ácido paraaminobenzoico; THF, tetrahidrofolato.

fármacos bacteriostáticos, mientras que para el tratamiento de las infecciones bacterianas en hospedadores inmunodeprimidos suele ser preciso el uso de fármacos bactericidas.

Cuando se utilizan combinaciones de antibióticos en la clínica, también es importante tener en cuenta los efectos bacteriostáticos y bactericidas (v. cap. 40). *La combinación de un fármaco bacteriostático con otro bactericida puede dar lugar a efectos* ***antagónicos.*** Por ejemplo, la tetraciclina, un fármaco bacteriostático, inhibe la síntesis de proteínas y, por lo tanto, retarda el crecimiento y la división celular. La acción de este fármaco antagoniza el efecto de un inhibidor de la síntesis de la pared celular como la penicilina, que requiere el crecimiento bacteriano para ser eficaz. Por el contrario, *la combinación de dos fármacos bactericidas puede ser* ***sinérgica;*** es decir, el efecto de la combinación es mayor que la suma de los efectos de cada fármaco por separado (a las mismas dosis de ambos fármacos). Por ejemplo, una combinación de penicilina y aminoglucósido puede tener un efecto sinérgico, ya que la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por la penicilina permite una mayor penetración de los aminoglucósidos. La combinación de dos fármacos bacteriostáticos también puede ser sinérgica (v. Sinergia de los inhibidores de la DHFR y sulfamidas, más adelante).

Hongos y parásitos

Los eucariotas, que incluyen hongos patógenos (levaduras y mohos) y parásitos (protozoos y helmintos), así como todos los organismos multicelulares, son más complejos que las bacterias. Las células de estos organismos contienen un núcleo y orgánulos unidos a la membrana, así como una membrana plasmática. Las células eucariotas se reproducen por división mitótica en lugar de bipartición. Debido a las similitudes entre las células humanas, las de los hongos y las de los parásitos, las infecciones causadas por estos dos últimos pueden ser más difíciles de tratar que las infecciones bacterianas. Sin embargo, la carga de la enfermedad producida por estos microorganismos es enorme. Las infecciones parasitarias causadas por protozoos y helmintos (gusanos) afectan a unos tres mil millones de personas en todo el mundo, especialmente en los países menos desarrollados, donde la morbilidad y la mortalidad pueden ser devastadoras. Tanto en las regiones desarrolladas como en las menos desarrolladas del mundo, cada vez hay un mayor número de pacientes inmunodeprimidos debido al sida, la quimioterapia antineoplásica, el trasplante de órganos y la edad avanzada. Estos pacientes son especialmente susceptibles a las infecciones por hongos y parásitos, que son cada vez más importantes y requerirán una mayor atención en el futuro.

Los fármacos antimicóticos disponibles en la actualidad pueden dividirse en cuatro clases principales. Como se mencionó anteriormente, los polienos (p. ej., **amfotericina, nistatina**) y los azoles (p. ej., **miconazol, fluconazol**) se dirigen selectivamente al ergosterol de la membrana celular de los hongos, y las equinocandinas (p. ej., **caspofungina, micafungina**) inhiben la síntesis de β-(1,3)-D-glucanos de la pared celular del hongo. Las pirimidinas, como la 5-**fluorocitosina,** inhiben la síntesis de ADN. Otra clase de antimicóticos diversos, en su mayoría ácidos, sólo se utilizan por vía tópica, debido a su inaceptable toxicidad sistémica. Al igual que los antibacterianos, los antimicóticos pueden ser fungistáticos o fungicidas; esta distinción suele determinarse empíricamente. Por ejemplo, los azoles interfirieren en el metabolismo del ergosterol mediado por el citocromo P450 micótico. Muchos azoles (p. ej., **itraconazol** y **fluconazol**) son fungistáticos. Los azoles más nuevos (p. ej., **voriconazol** y

ravuconazol) pueden tener actividad fungicida frente a algunas especies de hongos. En comparación con los fármacos fungistáticos, los fármacos fungicidas son más eficaces y actúan más rápidamente, y permiten regímenes de dosificación más favorables. Los antimicóticos se analizan con más detalle en el capítulo 35.

Los parásitos presentan ciclos de vida y vías metabólicas complejos y diversos, y el tratamiento de las parasitosis se basa en una amplia variedad de fármacos antiparasitarios (v. cap. 36). El paludismo es un ejemplo de un parásito complejo que, aunque teóricamente susceptible a numerosas clases de fármacos, se está volviendo resistente a muchos de los tratamientos disponibles en la actualidad. El paludismo se transmite cuando la hembra del mosquito *Anopheles* deposita esporozoítos de *Plasmodium* en el torrente sanguíneo humano. Los parásitos abandonan la circulación y se convierten en esquizontes tisulares en el hígado. Los esquizontes de los tejidos se rompen, liberando merozoítos que de nuevo entran en la circulación para invadir los glóbulos rojos (eritrocitos). A continuación los parásitos maduran a trofozoítos y, finalmente, a esquizontes maduros. Cuando los eritrocitos se rompen, los esquizontes maduros se liberan al torrente sanguíneo, lo que ocasiona la fiebre cíclica típica asociada al paludismo. Los antipalúdicos actúan en las diferentes fases del ciclo de vida del protozoo; pueden utilizarse varias clases de fármacos, dependiendo del patrón local de resistencia. Las aminoquinolinas (como la **cloroquina,** antes de primera línea) inhiben la polimerización del hemo dentro de los eritrocitos; se cree que el hemo no polimerizado es tóxico para los plasmodios intraeritrocitarios. También se utilizan en el tratamiento del paludismo los inhibidores de la DHFR, los inhibidores de la síntesis de proteínas, las artemisininas, y otras clases de fármacos. Debido a que actualmente la resistencia a la cloroquina es habitual y a que la resistencia a la mayoría de los antipalúdicos ha aumentado, la OMS desaconseja los regímenes de tratamiento con un solo agente, como tratamiento de primera línea para el paludismo; en cambio, en la actualidad se recomiendan las terapias combinadas. Se ha observado resistencia a la artemisinina y a sus derivados, motivo por el cual la OMS recomienda tratamientos combinados basados en artemisinina para aumentar la eficacia del tratamiento y reducir la propagación del paludismo resistente a fármacos. Se recomiendan las combinaciones de un fármaco del tipo de la artemisinina con **amodiaquina, mefloquina** o **sulfadoxina-pirimetamina.** El paludismo es sólo un ejemplo que ilustra las complejidades tanto del ciclo de vida del parásito como del uso de medicamentos en el tratamiento de las parasitosis.

Virus

Los virus son organismos no celulares que normalmente están formados por un núcleo de ácido nucleico de ARN o ADN encerrado en una cápside proteica. Algunos virus poseen también una envoltura lipídica derivada del hospedador que contiene proteínas víricas. Los virus no tienen la capacidad de sintetizar proteínas por sí mismos, confiando en cambio en la maquinaria de la célula hospedadora. Sin embargo, la mayoría de los virus también codifican determinadas proteínas específicas, o incluso proteínas que no producen normalmente las células humanas. Muchas de estas proteínas están involucradas en el ciclo vital del virus, y median la fijación del virus y su entrada en la célula hospedadora, el denudamiento de la cápside vírica, la replicación del genoma vírico, el ensamblaje de partículas víricas y la maduración, y la liberación de la progenie vírica de la célula hospedadora. Estos procesos específicos de los virus son a menudo la diana de los fármacos antivíricos. Se presenta un diagrama esquemático del ciclo de vida general de los virus para ilustrar las etapas de la replicación vírica que pueden ser dianas de los fármacos antivíricos (fig. 32-2). Como estas dianas sólo están presentes durante la replicación vírica activa, los virus que presentan latencia no se controlan bien con los fármacos antivíricos.

Una proteína vírica exclusiva es la proteasa del VIH. Esta enzima escinde las proteínas precursoras víricas para generar las proteínas estructurales y enzimas necesarias para la maduración del virus. Sin la proteasa del VIH, sólo se producen viriones (partículas individuales de virus) inmaduros y no infecciosos. Los inhibidores de la proteasa del VIH mimetizan estructuralmente los sustratos naturales de la proteasa, pero contienen un enlace no escindible. Estos fármacos son inhibidores competitivos en el lugar activo de la enzima (v. cap. 37). En combinación con otras clases de fármacos anti-VIH, los inhibidores de la proteasa ayudaron a revolucionar el tratamiento de los pacientes con VIH/sida.

Existen varias clases de fármacos que se dirigen a distintas proteínas codificadas por el virus de la gripe. El **zanamivir** y el **oseltamivir** tienen como diana una neuraminidasa vírica que es vital para la liberación de viriones de las células hospedadoras. La **amantadina** y la **rimantadina** actúan sobre la proteína M2 de la membrana del virus de la gripe (un canal de protones) para inhibir el denudamiento de la cobertura vírica. Aunque estos fármacos contra la gripe son inhibidores muy efectivos de la neuraminidasa vírica y del canal de protones, respectivamente, no han revolucionado el tratamiento de la gripe en la medida que lo hicieron los fármacos anti-VIH con el VIH. Como la mayoría de las infecciones por gripe se identifican clínicamente cuando el sistema inmunológico ya ha comenzado a erradicar el virus, estos fármacos tienen un efecto limitado sobre los síntomas de la gripe. Este ejemplo ilustra el punto de que incluso inhibidores selectivos con índices terapéuticos elevados no necesariamente se convierten en fármacos muy eficaces en la clínica.

Actualmente, los fármacos antivíricos más importantes son los inhibidores de la polimerasa. La mayoría de los virus utilizan una polimerasa vírica, ya sea una polimerasa de ARN o de ADN, para replicar su material genético. Los inhibidores de la polimerasa son especialmente eficaces contra los herpesvirus humanos, el VIH y el virus de la hepatitis B. Los dos tipos de inhibidores de la polimerasa son los análogos nucleosídicos y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN). Los análogos nucleosídicos (como la **zidovudina ([**AZT o ZDV] y el **aciclovir**) se fosforilan y por lo tanto son activados por cinasas víricas o celulares (enzimas de fosforilación), momento en el que inhiben competitivamente la polimerasa vírica y, en algunos casos, se incorporan a la cadena de ADN en crecimiento. La selectividad depende de la afinidad relativa del análogo nucleosídico con las cinasas y polimerasas víricas y celulares. Los ITINN (p. ej., el **efavirenz**) inhiben la transcriptasa inversa vírica, evitando la replicación del ADN. Las mutaciones de los genes de la polimerasa vírica son un importante mecanismo de resistencia a los inhibidores de la polimerasa.

El capítulo 37 ofrece una descripción detallada de la farmacología de los fármacos antivíricos.

Células cancerosas

El cáncer es una enfermedad de la proliferación celular en la que las células sanas se transforman por una mutación genética en células con una alteración de la regulación del crecimiento. Las células neoplásicas compiten con las células sanas por la energía y los nutrientes, lo que da lugar a un deterioro de la función normal del órgano. Los cánceres también inciden en los órganos vitales por efecto de masa. A continuación se comentan la carcinogenia, la quimioterapia y el modelo de muerte celular

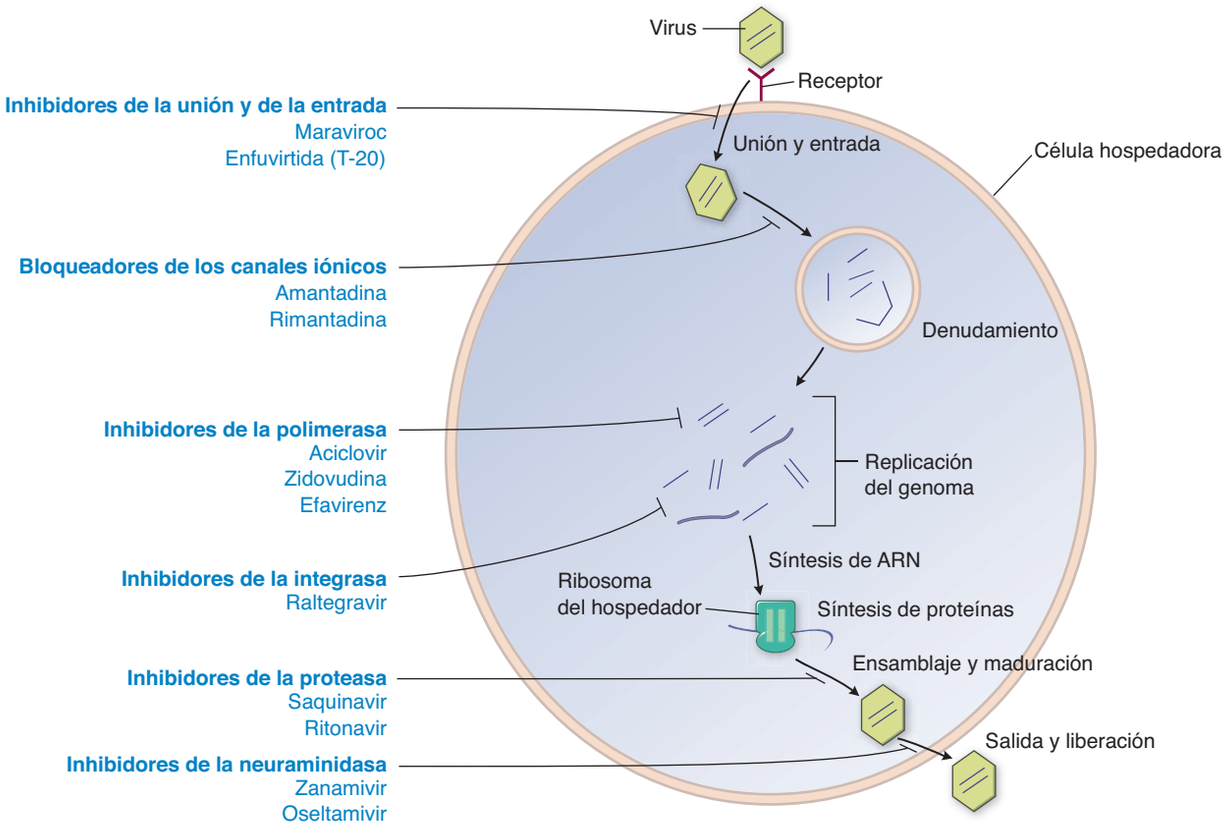


FIGURA 32-2. Fases del ciclo vital del virus que son dianas de diferentes clases de fármacos antivíricos. El ciclo vital vírico se inicia con la fijación del virus a un receptor de la célula hospedadora y la entrada del virus en la célula. A continuación el virus se denuda, a veces en un compartimento endosómico. El ácido nucleico del virus denudado procede a la replicación del genoma; los genes víricos se transcriben (síntesis de ARN), y el ARN codificado por el virus se traduce en proteínas en los ribosomas de la célula hospedadora. El genoma vírico replicado y proteínas víricas se ensamblan en un virión (partícula vírica) que a continuación se libera de la célula hospedadora. El proceso de ensamblaje del virión y/o la liberación suele acompañarse de la maduración del virus a un agente infeccioso que es capaz de repetir este ciclo de vida en una nueva célula hospedadora. Los fármacos anti-VIH maraviroc y enfuvirtida (T-20) bloquean la unión y entrada del VIH en las células hospedadoras. Los bloqueadores de los canales de iones amantadina y rimantadina inhiben el denudamiento de la cobertura del virus. Los inhibidores de la polimerasa son una amplia clase de agentes antivíricos entre los que se cuentan el aciclovir, la zidovudina (AZT) y el efavirenz; estos fármacos inhiben la replicación del genoma vírico al interferir con la ADN polimerasa vírica (aciclovir) y la transcriptasa inversa (AZT y efavirenz). El fármaco anti-VIH raltegravir inhibe la replicación del genoma vírico al interferir con la integrasa vírica. Los inhibidores de la proteasa, como los fármacos anti-VIH saquinavir y ritonavir, inhiben la maduración vírica. Los inhibidores de la neuraminidasa bloquean la liberación de partículas del virus de la gripe de la célula hospedadora.

logarítmica del tumor para ofrecer una visión general de la farmacología del cáncer. Los capítulos 38 y 39 deben ser leídos con estos principios en mente, y el capítulo 40 proporciona ejemplos integrados de las aplicaciones clínicas de la quimioterapia antineoplásica combinada.

Carcinogenia y proliferación celular

La carcinogenia se produce en tres fases principales: transformación, proliferación y metástasis. La **transformación** denota un cambio en el fenotipo de una célula con un control normal del crecimiento a una célula con un crecimiento desregulado. Los daños genéticos no letales (mutaciones) pueden heredarse en la línea germinal, pueden ocurrir espontáneamente o pueden estar causados por agentes ambientales, como productos químicos, radiaciones o virus. Si no se repara la lesión en el ADN, los genes mutados (p. ej., los genes implicados en la regulación del crecimiento y la reparación del ADN) pueden expresar productos génicos que permiten el crecimiento y la proliferación celular anormales. Las mutaciones pueden activar genes promotores del crecimiento, inactivar genes inhibidores del crecimiento, alterar los genes reguladores de la apoptosis, conferir inmortalidad e inactivar los genes de reparación del ADN. La expresión de los productos de genes alterados y/o la pérdida de proteínas reguladoras pueden producir inestabilidad genética y un crecimiento desregulado. La mayoría de los cánceres son inicialmente clonales (es decir, genéticamente idénticos a una única célula precursora), pero evolucionan hacia la heterogeneidad a medida que las nuevas mutaciones aumentan la variación genética entre las células hijas. Cuando se seleccionan las células de la progenie con una mayor capacidad de supervivencia, se produce un aumento de la proliferación celular y el tumor progresa hacia una heterogeneidad cada vez mayor. Por lo tanto, la carcinogenia es la progresión desde una célula sana a un tumor maligno, es un proceso con múltiples fases que precisa una acumulación de alteraciones genéticas múltiples. A medida que se conoce más sobre la base molecular de la carcinogenia, estas diferencias genéticas pueden ser dianas para una terapia farmacológica selectiva.

El crecimiento de las células transformadas hasta un tumor precisa la **proliferación,** o un aumento del número de células. Las células humanas en división pasan a través de un ciclo celular (o ciclo mitótico) que consta de distintas fases. Los dos acontecimientos clave en el ciclo celular son la síntesis de ADN durante la *fase S* y la división de la célula madre en dos células hijas durante la fase de la mitosis o *fase M*. La fase entre la di-

visión celular y la síntesis de ADN se denomina *gap 1 (G1)* y la fase entre la síntesis deADN y la mitosis se denomina *G2*. Las proteínas denominadas *ciclinas* y las *cinasas dependientes de ciclinas (CDK)* regulan la progresión a través de las fases del ciclo celular; las mutaciones de los genes de la ciclina y/o de las CDK pueden dar lugar a una transformación neoplásica.

Una célula cancerosa en proliferación tiene tres destinos posibles: la célula hija puede volverse quiescente, entrando en una fase de reposo llamada *G0;* la célula puede entrar en el ciclo celular y proliferar, o la célula puede morir. La relación entre el número de células que están proliferando y el número total de células del tumor se denomina **fracción de crecimiento.** La fracción de crecimiento promedio de un tumor es aproximadamente un 20%, porque sólo una de cada cinco células participa en el ciclo celular en un momento dado. La mayoría de los antineoplásicos actúan sobre células en división. Por tanto, las células tumorales en estado de reposo (G0), tales como las células privadas de nutrientes en el centro de un tumor de gran tamaño, no son fáciles de eliminar por la quimioterapia. Los tumores pequeños o de crecimiento rápido (es decir, el cáncer con altas fracciones de crecimiento, como las leucemias) a menudo responden más favorablemente a la quimioterapia que los tumores voluminosos grandes. Por desgracia, las células en los tejidos sanos con fracciones de crecimiento altas, como la médula ósea y la mucosa gastrointestinal, también son eliminadas por los fármacos antineoplásicos, lo que da lugar a la limitación de la dosis debido a la toxicidad.

Las células tumorales no proliferan de manera aislada. Las células cancerosas transformadas segregan e inducen diversos mediadores químicos para producir un entorno local especializado. Entre ellos se encuentran factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y se han desarrollado inhibidores de la señalización del factor de crecimiento para su uso clínico como fármacos quimioterápicos contra el cáncer. Algunos tumores producen un estroma de protección de tejido conjuntivo fibroso; por ejemplo, esta propiedad hace que los nódulos del cáncer de mama sean palpables. La mayoría de los tumores sólidos también requieren la inducción del crecimiento de los vasos sanguíneos (angiogenia) para poder llevar los alimentos al centro del tumor; por este motivo, los inhibidores de la angiogenia representan una clase valiosa de fármacos antineoplásicos.

Las células cancerosas pueden adquirir la capacidad de invadir tejidos y producir **metástasis** por todo el organismo. Para poder producir metástasis, las células tumorales deben adquirir mutaciones que permitan la invasión de los tejidos y los vasos, la siembra en las cavidades, la diseminación por vasos linfáticos o sanguíneos, y el crecimiento en un entorno nuevo. Los tumores primarios agresivos y de crecimiento rápido presentan generalmente mayor probabilidad de metástasis que los tumores indolentes, de crecimiento lento. En el proceso de aumentar el número de mutaciones, las células tumorales también pueden evolucionar a diferentes patrones de expresión de receptores y de sensibilidad a los fármacos. A menudo, aunque el tumor primario responda bien a la quimioterapia, las células metastásicas más indiferenciadas no responden tan bien. Por lo tanto, la diseminación metastásica suele representar un signo de mal pronóstico.

Quimioterapia

En el momento en que un tumor sólido típico se hace clínicamente evidente, contiene al menos 10^9 células, ha progresado a la heterogeneidad y ha desarrollado un estroma circundante. El tumor puede, o no, haber metastatizado desde su lugar de origen («localización primaria») a una o más localizaciones secundarias. Estos factores pueden hacer que el cáncer sea de difícil tratamiento farmacológico. Muchos de los quimioterápicos tradicionales interfieren en la proliferación celular y se basan en el ciclo celular rápido y/o la promoción de la apoptosis por su relativa selectividad frente a las células cancerosas (fig. 32-3). Como ya se ha señalado, los tumores son más sensibles a la quimioterapia cuando están cre-

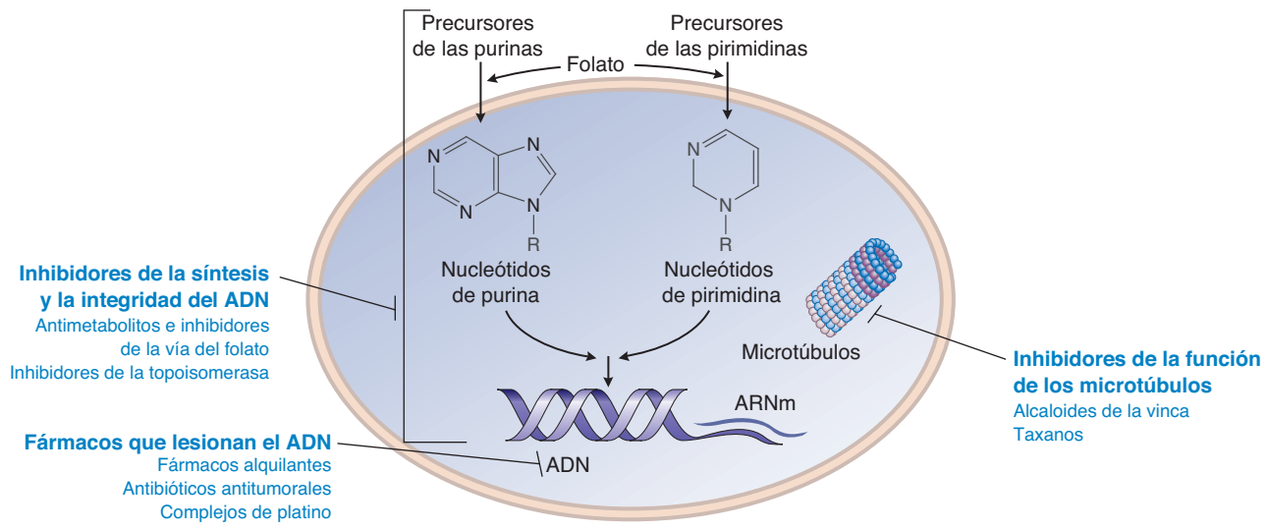


FIGURA 32-3. Clases de fármacos antineoplásicos. Muchas células cancerosas se dividen con mayor frecuencia que las células sanas, por lo que a menudo las células cancerosas pueden destruirse dirigiéndose preferentemente a tres procesos críticos en el crecimiento y división celular. Los fármacos que causan lesiones en el ADN alteran su estructura y, por lo tanto, favorecen la apoptosis de la célula. Estos fármacos son los agentes alquilantes (que se unen covalentemente a los grupos alquilo de zonas nucleofílicas del ADN), los antibióticos antitumorales (que causan lesión en el ADN por radicales libres) y los complejos de platino (que forman enlaces cruzados en el ADN). Los inhibidores de la síntesis e integridad del ADN bloquean los pasos intermedios en la síntesis de ADN; entre estos agentes están los antimetabolitos y los inhibidores de la vía del ácido fólico (que inhiben el metabolismo de las purinas y pirimidinas) y los inhibidores de la topoisomerasa (que inducen lesiones en el ADN durante el enrollamiento y desenrollamiento). Los inhibidores de la función de los microtúbulos interfieren con el huso mitótico preciso para la división celular. Este grupo de fármacos incluye a los alcaloides de la vinca, que inhiben la polimerización de los microtúbulos, y los taxanos, que estabilizan los microtúbulos polimerizados. No se muestran más clases de fármacos antineoplásicos, como las hormonas, anticuerpos monoclonales específicos para tumores, los antagonistas del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores de los proteasomas y los inhibidores de la angiogenia (v. cap. 39).

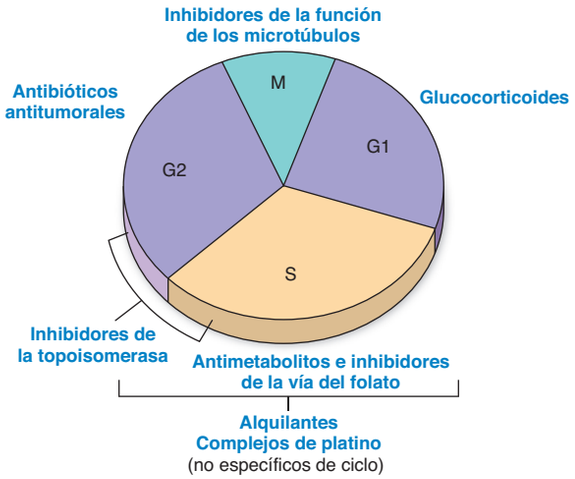


FIGURA 32-4. Especificidad del ciclo celular de algunas clases de fármacos antineoplásicos. El ciclo celular se divide en cuatro fases. La división celular en dos células hijas idénticas se produce durante la mitosis (fase M). A continuación las células entran en la fase *gap 1* (G1), que se caracteriza por un metabolismo activo en ausencia de síntesis de ADN. Las células replican su ADN durante la fase de síntesis (S). Después de finalizar la fase S, la célula se prepara para la mitosis durante la fase *gap 2* (G2). Algunos antineoplásicos muestran especificidad para diferentes fases del ciclo celular, en función de su mecanismo de acción. Los inhibidores de la función de los microtúbulos actúan sobre las células en fase M; los glucocorticoides, sobre las células en G1; los antimetabolitos y los inhibidores de la vía del ácido fólico actúan sobre las células en fase S; los antibióticos antitumorales, sobre las células en G2; los inhibidores de la topoisomerasa lo hacen sobre las células en fase S y G2. Los agentes alquilantes y los complejos de platino actúan sobre la función celular en todas las fases y, por lo tanto, son no específicos del ciclo celular. La diferente especificidad sobre el ciclo celular de las diversas clases de fármacos les permite ser utilizados en combinación para dirigirse a diferentes poblaciones de células. Por ejemplo, pueden administrarse fármacos específicos del ciclo celular para alcanzar las células neoplásicas en replicación activa, mientras que pueden utilizarse fármacos no específicos del ciclo celular para combatir a las células tumorales en reposo (que no están en replicación). No se muestran clases adicionales de fármacos antineoplásicos como las hormonas, anticuerpos monoclonales específicos de tumores, los antagonistas del receptor del factor de crecimiento, los inhibidores de la transducción de señales, los inhibidores de los proteasomas y los inhibidores de la angiogenia (v. cap. 39).

ciendo rápidamente, sobre todo debido a que están progresando a través del ciclo celular. *Estas células metabólicamente activas son, por lo tanto, susceptibles a los fármacos que interfieren en el crecimiento y la división celular* (la **hipótesis de la mitotoxicidad**). Muchos antineoplásicos interfieren en el ciclo celular en una fase en particular; tales fármacos se denominan **específicos del ciclo celular.** Otros fármacos antineoplásicos actúan de forma independiente del ciclo celular y se denominan **no específicos del ciclo celular** (fig. 32-4). Los inhibidores de la síntesis de ADN, como los antimetabolitos y los inhibidores de la vía del ácido fólico, son específicos de la fase S. Los tóxicos de los microtúbulos, como los taxanos y los alcaloides de la vinca, interfieren en la formación del huso durante la fase M. Los agentes alquilantes que dañan el ADN y otras macromoléculas celulares actúan en todas las fases del ciclo celular. Estas diversas clases de fármacos pueden administrarse en combinación, utilizando fármacos específicos del ciclo celular para dirigirse a las células mitóticamente activas, y fármacos no específicos del ciclo celular para matar las células tumorales que están en ciclo y las que no (v, cap. 40).

La hipótesis de la mitotoxicidad del tratamiento contra el cáncer deja, no obstante, algunos enigmas sin resolver. Aunque la quimioterapia antineoplásica a menudo es tóxica para la médula ósea, la mucosa gastrointestinal y los folículos pilosos, estos tejidos suelen recuperarse, mientras que (en los tratamientos exitosos) los cánceres con una cinética similar de crecimiento son erradicados. *Actualmente se sabe que casi todos los fármacos quimioterápicos pueden causar también apoptosis de las células cancerosas*. La lesión del ADN es detectada normalmente por moléculas como la p53, que detienen el ciclo celular con el fin de dar tiempo para que se repare el daño. Si no se repara, se activa una cascada de acontecimientos bioquímicos que puede dar lugar a la **apoptosis** (muerte celular programada). Por lo tanto, una célula cancerosa defectuosa en su capacidad de reparación del ADN puede sufrir apoptosis, mientras que una célula sana puede reparar su ADN y recuperarse. Los cánceres que expresan p53 de tipo natural, como la mayoría de las leucemias, los linfomas y el cáncer testicular, a menudo son muy sensibles a la quimioterapia. Por el contrario, los cánceres que adquieren una mutación en el gen de la p53 como muchos tumores de páncreas, pulmón y colon, a menudo presentan una respuesta mínima o incluso son resistentes a los fármacos que dañan el ADN, ya que no se activa la apoptosis en respuesta a ese daño.

Los avances en las últimas décadas en la biología de las células cancerosas han llevado al desarrollo de nuevas clases de fármacos dirigidos más específicamente a las vías moleculares responsables de la alteración de la regulación del crecimiento de las células cancerosas. Está emergiendo el concepto de que cánceres específicos pueden llegar a ser dependientes de un factor de crecimiento particular o una de vía de transducción de señales para su crecimiento y supervivencia, y que dirigirse selectivamente hacia estas vías puede proporcionar la base para la destrucción selectiva de las células cancerosas sin afectar a las células sanas (que son menos dependientes de una vía en particular). Este concepto y las muchas clases nuevas de fármacos antineoplásicos que se han desarrollado recientemente, entre ellos anticuerpos monoclonales específicos, antagonistas de los receptores de los factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores de los proteasomas e inhibidores de la angiogenia, se comentan en el capítulo 39.

Modelo de muerte celular logarítmica

El **modelo de muerte celular logarítmica** se basa en las tasas de crecimiento tumoral y de regresión tumoral en respuesta a la quimioterapia observadas experimentalmente. El crecimiento del tumor suele ser exponencial, con un tiempo de duplicación (es decir, el tiempo necesario para que se doble el número total de células cancerosas) que depende del tipo de cáncer. Por ejemplo, el cáncer testicular a menudo tiene un tiempo de duplicación de menos de 1 mes, mientras que el cáncer de colon tiende a duplicarse cada 3 meses. En los tumores sólidos, el cáncer puede crecer de forma exponencial hasta que se logra un tamaño del tumor observable clínicamente. *El modelo de muerte celular logarítmica establece que la destrucción celular causada por la quimioterapia antineoplásica es de primer orden;* es decir, que cada dosis de quimioterapia mata una fracción constante de las células. Si el tumor comienza con 10^{12} células y se mata un 99,99 %, permanecerán 10^{8} células malignas. La siguiente dosis de quimioterapia acabará entonces con el 99,99 % de las células restantes, y así sucesivamente. A diferencia de los fármacos antibacterianos, que a menudo pueden utilizarse en una dosis alta constante hasta que se erradican las bacterias, la mayoría de los antineoplásicos deben utilizarse de forma intermitente para reducir los efectos adversos tóxicos. La administración intermitente permite la recuperación parcial de las células sanas, pero también proporciona tiempo para la regeneración de las células cancerosas y para la evolución de la resistencia de las células

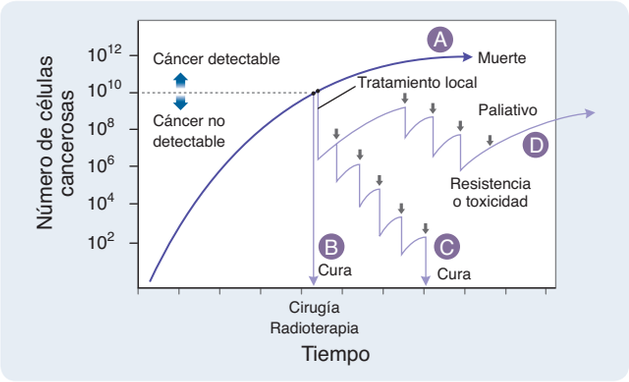


FIGURA 32-5. Modelo de muerte celular logarítmica de crecimiento y regresión tumoral. El modelo de muerte celular logarítmica predice que los efectos de la quimioterapia antineoplásica se ajustan a un modelo cinético de primer orden. Es decir, una determinada dosis de fármaco mata a una fracción constante de células tumorales, y el número de células muertas depende del número total de células restantes. Las cuatro curvas *(A-D)* representan cuatro posibles resultados del tratamiento antineoplásico. La *curva A* es la curva de crecimiento del cáncer no tratado. El cáncer sigue creciendo con el tiempo, ocasionando finalmente la muerte del paciente. La *curva B* representa el tratamiento curativo local (cirugía y/o radioterapia) antes de la diseminación metastásica del cáncer. La *curva C* representa el tratamiento local del tumor primario, seguido inmediatamente de quimioterapia sistémica administrada en ciclos *(flechas para abajo)* para erradicar las células cancerosas metastásicas restantes. Hay que tener en cuenta que cada ciclo de quimioterapia reduce el número de células cancerosas en una fracción constante (en este caso, en unos dos «logs», o alrededor del 99 %) y que se produce un cierto crecimiento tumoral cuando se da tiempo a los tejidos sanos para recuperarse entre ciclos de quimioterapia. La *curva D* representa el tratamiento local seguido de quimioterapia sistémica que fracasa cuando el tumor se hace resistente a los fármacos o cuando se producen efectos tóxicos de los fármacos que son intolerables para el paciente. Hay que tener en cuenta que para que un tumor sea detectable, por lo general han de estar presentes de 10^9 a 10^{10} células cancerosas; por esta razón se precisan varios ciclos de quimioterapia para erradicar el cáncer, incluso cuando no quede un tumor detectable.

cancerosas a los fármacos. Como se muestra en la figura 32-5, se administran «ciclos» intermitentes de quimioterapia hasta que se matan todas las células cancerosas o el tumor desarrolla resistencia. Las células resistentes a los fármacos continúan creciendo de manera exponencial a pesar del tratamiento, conduciendo al final a la muerte del hospedador. Es probable que las mejoras en las tasas de erradicación de las poblaciones de células malignas precisen dosis más altas de cualquiera de los quimioterápicos (que están limitadas por la toxicidad y la resistencia a los fármacos) o el inicio de la terapia en un momento en que el tumor contiene menos células (lo que implica una detección más temprana). Las terapias adyuvantes, como la cirugía y la radiación, son otras modalidades importantes que se utilizan para reducir el número de células tumorales antes de iniciar la quimioterapia. La cirugía y la radioterapia también pueden reclutar más células tumorales en el ciclo celular y, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad de estas células a fármacos específicos del ciclo celular.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

Tras presentar una introducción general a la farmacología de las dianas farmacológicas en las bacterias, los hongos, los parásitos, los virus y el cáncer, la discusión se centra ahora en los mecanismos de resistencia a los fármacos, que es un problema importante en la farmacología de los antimicrobianos y los antineoplásicos. Aunque la resistencia a los tratamientos farmacológicos actuales está emergiendo de una forma relativamente rápida, el ritmo de introducción de nuevos fármacos (especialmente antimicrobianos) es relativamente lento. Enfermedades antes curables, como la gonorrea y la fiebre tifoidea, son cada vez de tratamiento más difícil, y antiguos asesinos como la tuberculosis y el paludismo se están volviendo cada vez más resistentes en todo el mundo. En algunas partes de China, hasta el 99 % de las cepas aisladas de gonorrea son resistentes a múltiples fármacos. En Estados Unidos, el 60 % de las infecciones adquiridas en el hospital (nosocomiales) producidas por bacterias grampositivas están causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos. La tuberculosis, la cuarta causa principal de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo, tiene en la actualidad una tasa global estimada de resistencia a múltiples fármacos del 5 %, aunque la tasa de multirresistencia en los casos nuevos de tuberculosis oscila en algunos países asiáticos entre el 14,6 % (Uzbekistán) y el 22,3 % (Azerbaiyán). La aparición de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en Estados Unidos es especialmente preocupante debido a la propagación aérea de este microorganismo. A pesar de estas ominosas tendencias, en las últimas cuatro décadas sólo han entrado en uso clínico cinco clases nuevas de antibióticos: oxazolidinonas **(linezolid),** lipopéptidos **(daptomicina),** pleuromutilinas **(retapamulina),** estreptograminas **(quinupristina/dalfopristina)** y glicilciclinas **(tigeciclina).** Los numerosos ejemplos de rápida aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos sugieren que este problema ha de ser abordado con prontitud.

Puesto que los agentes patógenos y las células cancerosas son estimulados para evolucionar con rapidez en respuesta a la presión de adaptación, la resistencia puede aparecer con el tiempo con el uso de cualquier fármaco antimicrobiano o antineoplásico. En una población de microorganismos o de células transformadas, las células que contienen las mutaciones aleatorias que favorecen la adaptación sobrevivirán. Por consiguiente, tanto un elevado número de células como una rápida tasa de crecimiento y una elevada tasa de mutación favorecen el desarrollo de una población heterogénea de células que pueden adquirir resistencia a través de mutaciones de evasión. Como el uso de un fármaco selecciona de forma inherente a los organismos que pueden sobrevivir en presencia de concentraciones elevadas de esa sustancia, la resistencia es una consecuencia omnipresente del tratamiento con fármacos. En muchos casos, la aparición de resistencia a los fármacos complica un tratamiento eficaz.

Causas genéticas de la resistencia a los fármacos

La reciente explosión de la resistencia a los fármacos tiene causas tanto genéticas como no genéticas. Los mecanismos genéticos de resistencia surgen de mutaciones cromosómicas y por intercambio de material genético. En la tabla 32-2 se enumeran los principales mecanismos de resistencia genética a los fármacos que puede estar causada por una mutación cromosómica o por intercambio genético.

Las mutaciones cromosómicas generalmente se producen en los genes que codifican la diana del fármaco o en los genes que codifican los sistemas de transporte o de metabolismo del fármaco. Estas mutaciones pueden transmitirse a continuación a las células hijas **(transmisión vertical)** para producir agentes patógenos o células cancerosas resistentes a los fármacos. Por otra parte, las bacterias pueden adquirir resistencia mediante la obtención de material genético de otras bacterias **(transmisión horizontal).** Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a

meticilina y los enterococos resistentes a la vancomicina son capaces de producir infecciones nosocomiales muy temidas debido a que estas bacterias han adquirido genes de resistencia. Las bacterias adquieren material genético por tres mecanismos principales: conjugación, transducción y transformación. En la **conjugación,** se transfiere ADN cromosómico o plasmídico directamente entre las bacterias. También puede transferirse ADN de una célula a otra a través de un virus bacteriano, o bacteriófago, en un proceso llamado **transducción.** En la **transformación,** las bacterias captan ADN desnudo del medio ambiente.

La resistencia farmacológica en las bacterias se produce con mayor frecuencia por la transferencia de plásmidos, que son filamentos de ADN extracromosómico que contienen genes de resistencia a fármacos. La transferencia de un plásmido de ADN es especialmente importante para la resistencia a los fármacos porque este mecanismo se produce a gran escala, tanto dentro de como entre especies bacterianas, y porque pueden transferirse genes de resistencia a múltiples fármacos.

Disminución de la concentración intracelular de fármaco

Los fármacos deben alcanzar sus dianas con el fin de ser eficaces. Cuando a la diana llega una cantidad insuficiente de fármaco, se permite el crecimiento de patógenos o de células cancerosas y la aparición de cepas resistentes. Los microorganismos y las células cancerosas han desarrollado mecanismos para *inactivar los fármacos* antes de que éstos puedan unirse a sus dianas. Muchas bacterias son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas porque producen una enzima hidrolítica, la **β-lactamasa,** que escinde el anillo β-lactámico y desactiva el lugar activo del fármaco. Una única enzima β-lactamasa puede hidrolizar 10^3 moléculas de penicilina por segundo, reduciendo de forma importante la concentración de fármaco activo. Otro ejemplo, las células cancerosas que sobreexpresan una enzima desaminasa pueden inactivar rápidamente a los análogos de las purinas o pirimidinas (antimetabolitos), haciendo que esos fármacos sean menos efectivos.

Los patógenos y las células cancerosas también pueden adquirir mutaciones que *evitan la captación del fármaco* por la célula o impiden de otro modo el acceso del fármaco a la molécula diana. Por ejemplo, las células cancerosas con mutaciones del sistema de transporte de folato se vuelven resistentes a los análogos del folato, como el **MTX,** que precisan transporte activo hacia el interior de las células para inhibir la DHRF.

Por último, tanto las bacterias como las células cancerosas pueden adquirir la capacidad de *expulsar activamente el fármaco* de la célula. Las bacterias poseen normalmente bombas de membrana que transportan moléculas lipofílicas o anfipáticas (como los antibióticos) hacia dentro y hacia fuera de las células. La producción excesiva de esas proteínas de membrana o de sus variantes puede expulsar un antibiótico fuera de la célula con más rapidez que la que el fármaco puede entrar en ella. A pesar de conseguir concentraciones plasmáticas terapéuticas del antibiótico, este mecanismo activo de expulsión puede producir concentraciones intrabacterianas del fármaco bajas y no efectivas. De forma similar, la aparición de cánceres multirresistentes a fármacos se asocia con frecuencia con la sobreexpresión de proteínas de membrana, como la **glucoproteína P** (p170 o MDR1) que expulsa activamente los fármacos antineoplásicos fuera de la célula. Estas bombas de expulsión son especialmente importantes, ya que son capaces de expulsar más de un tipo de fármaco, permitiendo así a los patógenos o a las células cancerosas hacerse resistentes a múltiples fármacos de diferentes clases.

Mecanismos basados en dianas

Además de destruir los fármacos químicamente o de expulsarlos, las células también puede reprogramar o camuflar las dianas de los fármacos. La alteración de la diana de un fármaco mediante la mutación de los genes que codifican dicha diana es un mecanismo frecuente de resistencia a los fármacos. En los enterococos resistentes a la vancomicina, los genes *vanHAX* codifican una nueva ruta enzimática que reprograma al peptidoglucano de superficie de forma que la secuencia termina en D-Ala-D-lactato en vez de la normal D-Ala-D-Ala. Esta sustitución no afecta al proceso de entrecruzamiento del peptidoglucano en la síntesis de la pared celular bacteriana, pero disminuye la afinidad de unión de la **vancomicina** por el dipéptido unas 1 000 veces. Casi todos los ejemplos de resistencia a fármacos antivíricos son debidos a alteración de las dianas. En las células cancerosas, los cambios tanto cuantitativos como cualitativos de las dianas enzimáticas de los fármacos antineoplásicos, como DFHR, timidilato sintasa y topoisomerasa, pueden reducir la unión del fármaco (potencia) y, por lo tanto, conferir resistencia farmacológica.

Otro mecanismo de resistencia a los fármacos basado en las dianas es sortear los requerimientos metabólicos para la diana. Véanse ejemplos en la tabla 32-2.

TABLA 32-2. Mecanismos de resistencia genética farmacológica

MECANISMO	EJEMPLO: ANTIMICROBIANO	EJEMPLO: ANTINEOPLÁSICO
Concentración intracelular de fármaco disminuida		
Inactiva el fármaco	Inactivación de antibióticos β-lactámicos por β-lactamasa	Inactivación de antimetabolitos por desaminasa
Evita la captación del fármaco	Prevención de la entrada de aminoglucósidos por porinas alteradas	Disminución de la entrada de metotrexato (MTX) por la disminución de la expresión de transportador de folato reducido
Favorece la salida del fármaco	Expulsión de múltiples fármacos por bomba de expulsión de membrana MDR	Expulsión de múltiples fármacos por la bomba de expulsión de membrana p170 (MDR1)
Mecanismos basados en dianas		
Alteración de la diana del fármaco	Expresión de peptidoglucano alterado que ya no se une a la vancomicina	Expresión de DHFR mutante que ya no se une al MTX
Sortea el requisito metabólico de la diana	Se evita la inhibición de la timidilato sintasa por timidina exógena	La pérdida de crecimiento dependiente del receptor estrogénico da lugar a resistencia a tamoxifeno
Insensibilidad a la apoptosis	No se aplica	Pérdida de p53 activa

Insensibilidad a la apoptosis

La resistencia de las células cancerosas a los fármacos se produce a través de mutaciones cromosómicas que pasan después a las células hijas para producir un tumor resistente. Aunque los fármacos neoplásicos citotóxicos actúan sobre diversas dianas moleculares, la mayoría, si no todos, producen al final la muerte celular mediante la inducción de apoptosis. En general, las **lesiones moleculares** producidas por los fármacos pueden llevar a la detención del ciclo celular, a la activación del proceso de reparación o a la apoptosis. Las mutaciones en proteínas clave asociadas con el control de la apoptosis, como p53 y Bcl-2, pueden dar lugar al fracaso en la inducción de la respuesta apoptótica a la lesión del ADN y, por tanto, pueden reducir la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos anticancerosos. Como se ha comentado antes, los tumores con p53 de tipo natural, como muchas leucemias, linfomas y cánceres de testículo, suelen ser muy sensibles a la quimioterapia, Por el contrario, muchos cánceres de páncreas, pulmón y colon tienen una elevada incidencia de mutaciones p53 y son muy poco sensibles a la quimioterapia.

Por tanto, las causas genéticas de resistencia a los fármacos incluyen tanto mutaciones en el ADN cromosómico como la adquisición externa de material genético. La resistencia genética puede estar producida por inactivación, disminución de la captación, aumento de la expulsión del fármaco, reprogramación de la estructura o de las vías de la diana, reparación de las lesiones producidas por el fármaco y por insensibilidad a la apoptosis. La resistencia es, probablemente, el principal factor limitante en el tratamiento efectivo de las infecciones y del cáncer. La farmacoterapia es un equilibrio dinámico, una «carrera armamentística de la evolución» entre el diseño de nuevos fármacos y la evolución de los cambios que conducen a la resistencia farmacológica.

Prácticas que favorecen la resistencia farmacológica

Una de las causas más importantes de la resistencia a los fármacos es la prescripción excesiva de antibióticos que no están indicados para la situación clínica. La prescripción excesiva es un problema no sólo en humanos, sino también en el tratamiento y la profilaxis de las infecciones animales. Este uso tan amplio favorece la resistencia farmacológica, que a continuación se transfiere de una bacteria a otra por los mecanismos ya descritos. Otros mecanismos de resistencia consisten en barreras farmacológicas y anatómicas, como la cubierta de un absceso o la barrera hematoencefálica. La mala adherencia de los pacientes al tratamiento también puede favorecer la resistencia, igual que la irregular disponibilidad de los fármacos en partes del mundo en desarrollo (e incluso en algunas comunidades de los países desarrollados). Los viajes internacionales favorecen una comunidad de enfermedad global, lo que garantiza que la tuberculosis multirresistente que se encuentra en Rusia o Perú aparecerá al final en hospitales de Estados Unidos. Por último, los desplazamientos demográficos y otras tendencias han producido grandes poblaciones susceptibles a infecciones, como los pacientes con cáncer inmunodeprimidos, pacientes con sida y la población de edad avanzada.

► MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Quimioterapia combinada

El desarrollo de resistencia a los fármacos depende de factores como el número de microorganismos o de células cancerosas en la población de pretratamiento, la velocidad de replicación o «tiempo de generación» del microorganismo o célula, la velocidad intrínseca de mutación en la población, y la adaptabilidad del microorganismo o célula resistente. En comparación con el tratamiento con un único fármaco, el tratamiento con una combinación de fármacos puede disminuir de forma importante la resistencia que se va a desarrollar. La quimioterapia combinada es el tratamiento de referencia para la tuberculosis y el VIH y la mayoría de los regímenes de fármacos antineoplásicos. Existen varias razones principales para administrar simultáneamente varios fármacos en un régimen de quimioterapia combinada; la justificación se comenta con más detalle en el capítulo 40. En primer lugar, el uso de múltiples fármacos con mecanismos de acción diferentes actúa en múltiples etapas del crecimiento de los microorganismos o de las células cancerosas, lo que conduce a la máxima tasa posible de muerte celular. En segundo lugar, el uso de combinaciones de fármacos que actúan sobre diferentes vías o moléculas del patógeno o de la célula cancerosa hace más difícil que se desarrolle la resistencia. Incluso aunque la probabilidad de desarrollo de una mutación de resistencia a un fármaco sea relativamente alta, la aparición concomitante de mutaciones diferentes contra varios fármacos diferentes es menos probable. En tercer lugar, el uso de dosis menores de fármacos de acción sinérgica en la combinación puede reducir los efectos adversos propios de cada fármaco. Esto es especialmente importante en la quimioterapia antimicrobiana, donde se ha demostrado claramente la actividad sinérgica de combinaciones de fármacos. En cuarto lugar, puesto que muchos fármacos antineoplásicos tienen diferentes efectos adversos que limitan la dosis (toxicidad), a menudo es posible administrar cada fármaco a su dosis máxima tolerable y, por tanto, conseguir una mayor destrucción celular global. Por último, el concepto de quimioterapia combinada se está redefiniendo a medida que se va disponiendo de nuevos tratamientos. En el futuro, las inmunoterapias, las terapias hormonales y las bioterapias se integrarán cada vez más en los regímenes de quimioterapia combinada (v. cap. 53).

Quimioterapia profiláctica

En la mayoría de los casos, los antimicrobianos y los antineoplásicos se utilizan para tratar patologías francas. Estas clases de fármacos también pueden utilizarse para evitar que se produzcan enfermedades (quimioprofilaxis), tanto antes de una posible exposición como tras una exposición conocida. Siempre hay que sopesar el beneficio potencial de la quimioprofilaxis frente al riesgo de producir patógenos o células cancerosas resistentes al fármaco y la posible toxicidad atribuible al fármaco quimioprofiláctico. La quimioprofilaxis antibiótica se utiliza con frecuencia en pacientes de alto riesgo para evitar la infección. Los viajeros a áreas infectadas con paludismo, por ejemplo, suelen tomar fármacos antipalúdicos profilácticos como la mefloquina (v. cap. 36). La quimioprofilaxis se utiliza también en algunos tipos de cirugía para evitar las infecciones de las heridas quirúrgicas. Durante las intervenciones quirúrgicas que pueden liberar bacterias a la herida, como la colectomía, suelen administrarse antibióticos profilácticos. También se han utilizado los antibióticos de forma profiláctica antes de las intervenciones dentales en pacientes con alto riesgo de endocarditis, ya que en estos casos puede producirse una bacteriemia transitoria. En determinadas situaciones, se administra a los pacientes inmunodeprimidos antibióticos, antimicóticos, antivíricos y/o antiparasitarios de forma profiláctica para evitar infecciones oportunistas. Por ejemplo, el **aciclovir** puede proteger a los pacientes inmunodeprimidos previamente infectados frente a una enfermedad producida por la reactivación del virus del herpes simple latente.

También se puede utilizar la quimioprofilaxis o la terapia preventiva en personas sanas tras la exposición a determinados patógenos. A menudo, el tratamiento profiláctico tras una sospecha o confirmación de exposición a gonorrea, sífilis, meningitis bacteriana, VIH y otras infecciones puede evitar la enfermedad. El riesgo de seroconversión tras una exposición única a sangre infectada con VIH, por pinchazo con una aguja, es de cerca del 0,3 % (intervalo de confianza [IC] 95 % = 0,2-0,5 %). Aunque los datos disponibles sobre la reducción del riesgo que puede conseguirse con la profilaxis son limitados, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan en la actualidad un tratamiento tras exposición con un régimen de tratamiento antivírico de dos o tres fármacos (p. ej., **zidovudina [AZT]** y **lamivudina [3TC]** para tratamiento postexposición básico, o AZT, 3TC y **lopinavir/ritonavir** u otro inhibidor de la proteasa del VIH o ITINN para el tratamiento postexposición prolongado) durante 4 semanas. En las exposiciones de menor riesgo se recomiendan regímenes de dos fármacos (para minimizar los efectos adversos), siendo apropiado añadir un tercer fármaco tras exposiciones de alto riesgo (p. ej., pinchazo con aguja de gran calibre, herida punzante profunda, sangre visible en el dispositivo o pinchazo de aguja de un individuo con una alta carga vírica o con infección por VIH sintomática). La AZT también ha mostrado ser efectiva para reducir la transmisión materno-fetal del VIH, representando quimioprofilaxis para el feto (v. cap. 37).

INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL FOLATO: EJEMPLOS DE DIANAS SELECTIVAS Y DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS SINÉRGICAS

El **ácido fólico** es una vitamina que participa en diversas reacciones enzimáticas que implican la transferencia de unidades de un carbono. Estas reacciones son esenciales para: la biosíntesis de precursores del ADN y el ARN; los aminoácidos glicina, metionina y ácido glutámico; el iniciador de ARNt formilmetionina, y otros metabolitos esenciales. Debido a la importancia del metabolismo del folato en la bioquímica celular, no resulta sorprendente que se hayan utilizado ampliamente los inhibidores de la biosíntesis del folato y la interferencia con el ciclo del folato en el tratamiento de infecciones bacterianas, parasitosis y el cáncer.

Metabolismo del folato

La estructura del ácido fólico contiene tres grupos químicos (fig. 32-6 A): un anillo pteridina, el **ácido paraaminobenzoico (PABA)** y el aminoácido glutamato. (El PABA, por su capacidad de absorber la luz ultravioleta, es el ingrediente activo en muchos protectores solares de aplicación tópica.) En los humanos, el folato es una vitamina esencial que debe proporcionarse intacta en la dieta; sin embargo, en organismos inferiores, se sintetiza a partir de precursores, como se muestra en la figura 32-7.

Tanto el folato de la dieta como el sintetizado a partir de precursores, entra en el ciclo del folato (v. fig. 32-7). En este ciclo, el dihidrofolato (DHF) es reducido a tetrahidrofolato (THF) por la DHFR. A continuación, el THF entra en las diversas interconversiones metabólicas que implican transferencia de un carbono. Por ejemplo, el THF es un donante esencial de átomos de carbono en la síntesis de monofostato de inosina (IMP) (que conduce a la síntesis de monofostato de adenosina [AMP] y de monofosfato de guanosina [GMP]) y en la conversión de dUMP a dTMP (v. fig. 38-2). En todas esas reacciones, el THF dona un átomo de carbono y, en el proceso, se oxida a DHF. Para que se produzcan nuevas rondas de síntesis de nucleótidos, el DHF debe ser reducido a THF por la DHFR.

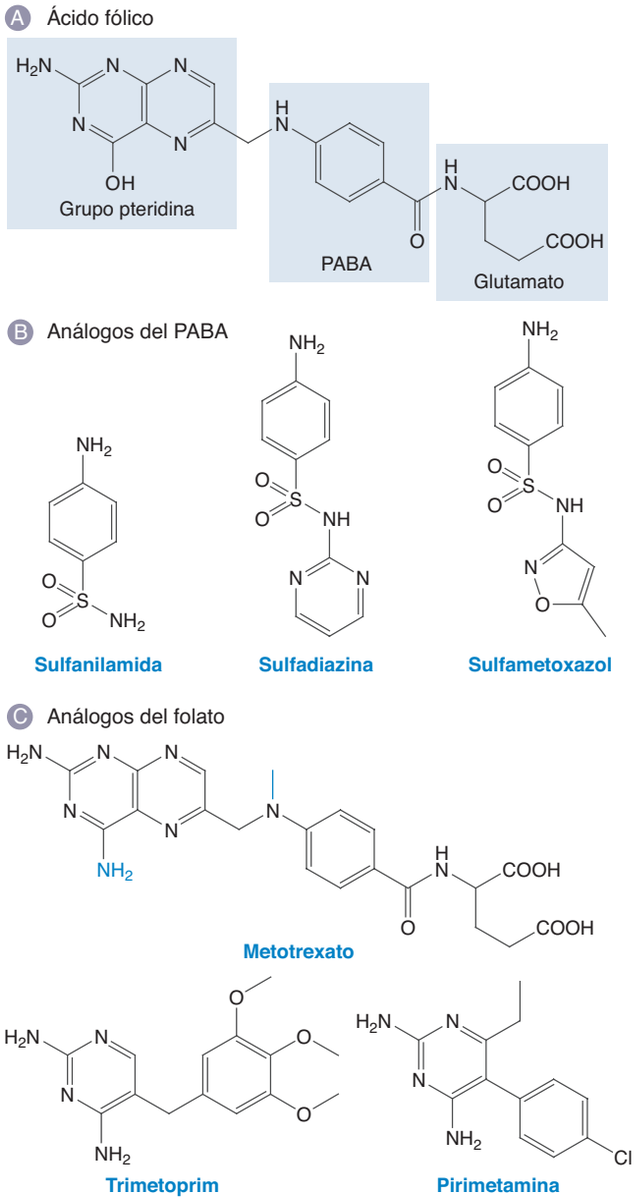


FIGURA 32-6. Estructuras del ácido fólico, análogos del ácido paraaminobenzoico (sulfamidas) y análogos del folato (inhibidores de la dihidrofolato reductasa). A) El ácido fólico se forma por la condensación de pteridina, ácido paraaminobenzoico (PABA) y glutamato (v. fig. 32-7). El folato es la forma desprotonada del ácido fólico. **B)** Los análogos del PABA (sulfamidas) se asemejan estructuralmente al PABA. Estos fármacos inhiben la dihidropteroato sintasa, la enzima que cataliza la formación de ácido dihidropteroico a partir del PABA y la pteridina (v. fig. 32-7). **C)** Los análogos del folato (inhibidores de la dihidrofolato reductasa, DHFR) se asemejan estructuralmente al ácido fólico. Estos fármacos inhiben la DHFR, la enzima que convierte dihidrofolato en tetrahidrofolato.

Inhibidores del metabolismo del folato

Los **antimetabolitos** pueden dividirse en inhibidores del metabolismo del folato, inhibidores del metabolismo de las purinas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, y análogos de los nucleótidos que se incorporan al ADN. En este capítulo se utilizan los **inhibidores del metabolismo del folato** para ejemplificar las bases de la selección de dianas de los fármacos antimicro-

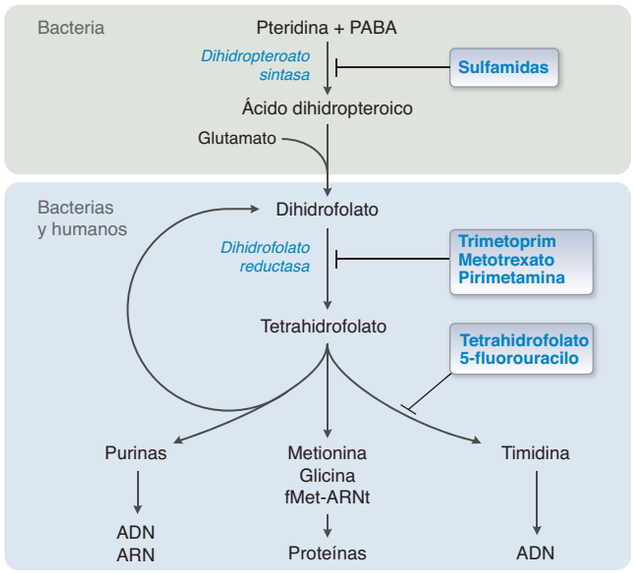


FIGURA 32-7. Síntesis y funciones del folato. La síntesis de folato se inicia con la formación de ácido dihidropteroico a partir de pteridina y ácido paraaminobenzoico (PABA); esta reacción está catalizada por la dihidropteroato sintasa. El glutamato y el ácido dihidropteroico se condensan para formar dihidrofolato (DHF). El DHF es reducido a tetrahidrofolato (THF) por la dihidrofolato reductasa (DHFR). El THF y sus congéneres *(no se muestran en la figura)* funcionan como donantes de un carbono en numerosas reacciones necesarias para la formación de ADN, ARN y proteínas. En cada una de estas reacciones, el folato reducido (THF) se oxida a DHF y, a continuación, el THF debe regenerarse mediante reducción por la DHFR. Los inhibidores del metabolismo del folato se dirigen a los tres pasos de la vía del folato. Las sulfamidas inhiben la dihidropteroato sintasa; trimetoprim, metotrexato y pirimetamina inhiben la DHFR, y el 5-fluorouracilo y la flucitosina inhiben la timidilato sintasa (v. fig. 38-4). Hay que tener en cuenta que las bacterias sintetizan ácido fólico *de novo* a partir de pteridina y PABA, mientras que los humanos precisan el folato en la dieta.

bianos y antineoplásicos de acuerdo con la especificidad de la diana del fármaco. (Las otras clases de fármacos antimetabolitos se comentan en el cap. 38). Como ya se ha descrito, la selectividad puede ser en forma de: *1)* una vía genética o bioquímica exclusiva del patógeno o la célula cancerosa; *2)* una estructura (isoforma) de una proteína que es específica del patógeno o de la célula cancerosa, o *3)* un requisito metabólico específico del patógeno o la célula cancerosa. Cuando sea relevante, la discusión hará énfasis en las bases de la selectividad de cada fármaco.

Entre los inhibidores del metabolismo del folato se encuentran los inhibidores de la dihidropteroato sintasa y los inhibidores de la DHFR. En ambos casos, fármacos que se asemejan estructuralmente al sustrato fisiológico de la enzima actúan como inhibidores de la enzima.

Dianas específicas de fármacos: antimicrobianos inhibidores de la dihidropteroato sintasa

Las bacterias son incapaces de captar el ácido fólico del entorno y, por lo tanto, tienen que sintetizar la vitamina *de novo* a partir de PABA, pteridina y glutamato (v. fig. 32-7). Las células de los mamíferos, por el contrario, utilizan receptores y transportadores de folato en la membrana plasmática para atrapar la vitamina intacta. Esta diferencia metabólica fundamental entre los patógenos y las células del hospedador hace de la hidridropteroato sintasa un diana ideal para el tratamiento antibacteriano. Los fármacos **sulfa,** como el **sulfametoxazol** y la **sulfadiazina,** son análogos del PABA que inhiben competitivamente la dihidropteroato sintasa y, por tanto, evitan la síntesis de ácido fólico en las bacterias. La falta de ácido fólico, a su vez, evita la síntesis bacteriana de purinas, pirimidinas y de algunos aminoácidos y, al final, da lugar al cese del crecimiento bacteriano. Las sulfamidas son habitualmente bacteriostáticas, es decir, suelen evitar el crecimiento de las bacterias, pero no las matan. Existen dos clases de fármacos sulfa, las sulfamidas y las sulfonas.

Sulfamidas y sulfonas

Como se demostró en el caso introductorio, las **sulfamidas** fueron los primeros fármacos modernos empleados en el tratamiento de las infecciones bacterianas (el prontosil es un precursor de las sulfamidas). La figura 32-6 muestra la similaridad estructural entre el PABA y los análogos de las sulfamidas **sulfanilamida,** **sulfadiazina** y **sulfametoxazol.** Las sulfamidas son fármacos muy selectivos, ya que el crecimiento de las bacterias precisa la actividad de la enzima inhibida por las sulfamidas, y las células de los mamíferos no expresan esta enzima. Por lo tanto, las células de los mamíferos fundamentalmente no se ven afectadas por las sulfamidas, y el uso de estos fármacos está relativamente libre de efectos adversos (excepto en el caso especial de los neonatos, como se comenta a continuación).

A pesar de la exquisita selectividad de las sulfamidas, el desarrollo de resistencia a estos fármacos ha dado lugar a la disminución de su uso. La resistencia a las sulfamidas puede desarrollarse debido a: *1)* sobreproducción del sustrato endógeno, PABA; *2)* una mutación del lugar de unión del PABA en la dihidropteroato sintasa, lo que produce una disminución de la afinidad de la enzima por las sulfamidas, o *3)* disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana a las sulfamidas. Algunos estreptococos resistentes producen cantidades de PABA 70 veces superiores a los valores normales. La disminución de la permeabilidad de la membrana a las sulfamidas puede provenir de la transferencia bacteriana de un plásmido de resistencia.

Debido a la elevada incidencia de resistencia a las sulfamidas en la población bacteriana, estos fármacos no suelen administrarse como agentes únicos, sino en combinación con un fármaco sinérgico como el **trimetoprim** o la **pirimetamina,** como se comenta a continuación.

Las sulfamidas compiten con la bilirrubina por los lugares de unión de la albúmina sérica y pueden producir ictericia nuclear en los recién nacidos. La **ictericia nuclear,** la patología caracterizada por concentraciones notablemente elevadas de bilirrubina no conjugada (libre) en la sangre de los neonatos, puede conducir a lesiones cerebrales graves. Por este motivo, no deben utilizarse sulfamidas en el tratamiento de los neonatos.

La **dapsona,** un miembro de la clase **sulfonas** de inhibidores de la dihidropteroato sintasa, se utiliza en el tratamiento de la lepra y de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci.* Como el mecanismo de acción de la dapsona es el mismo que el de las sulfamidas, también pueden utilizarse la dapsona y el trimetoprim o la pirimetamina como una combinación sinérgica de fármacos (v. discusión a continuación). Un efecto adverso relativamente frecuente de la daspsona es que aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan **metahemoglobinemia** tras la administración del fármaco. Los pacientes susceptibles suelen tener deficiencia de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que participa en la desintoxicación de fármacos oxidantes endógenos y exógenos (como la dapsona).

Inhibición selectiva de dianas similares: antimicrobianos inhibidores de la dihidrofolato reductasa

La DHFR es la enzima que reduce el DHF a THF. Varios fármacos, como el **trimetoprim,** la **pirimetamina** y el **metotrexato,**

son análogos del folato que inhiben competitivamente la DHFR y evitan la regeneración de THF a partir de DHF (v. figs. 32-6 y 32-7). Con esta acción, estos fármacos evitan la síntesis de nucleótidos de purinas y la metilación de dUMP a dTMP. La inhibición farmacológica de la DHFR se utiliza tanto en el tratamiento de infecciones como en la quimioterapia antineoplásica.

Se han desarrollado muchos inhibidores de la DHFR. Como se muestra en la tabla 32-3, el **MTX** es un potente (subnanomolar) inhibidor de la DHFR, aunque presenta baja selectividad entre las isoformas de mamíferos, bacterianas y protozoarias de la enzima. Por el contrario, los inhibidores con estructuras que difieren más del folato, como el **trimetoprim** y la **pirimetamina** (v. fig. 32-6) muestran una selectividad importante sobre las diversas isoformas de la enzima. Por lo tanto, el trimetoprim es un fármaco antibacteriano potente y selectivo, mientras que la pirimetamina es un fármaco antipalúdico potente y selectivo.

¿Por qué el trimetoprim y la pirimetamina son, cada uno de ellos, selectivos para una isoforma particular de DHFR, mientras que el MTX no lo es? Se han determinado las secuencias de aminoácidos de las enzimas DHFR de muchas especies, y estas secuencias varían en gran medida entre las bacterias, los protozoos y los humanos. Por el contrario, los sustratos de la DHFR, DHF y NADPH no han cambiado durante la evolución. Sin embargo, las diversas isoformas de las enzimas pueden catalizar de forma eficaz la reducción de DHF a THF. (Se han realizado observaciones similares para muchas enzimas, como las enzimas glucolíticas.) Esto implica que existen muchas formas de codificar una proteína que contiene los lugares de unión y la flexibilidad conformacional precisa para la catálisis. La base de la selectividad puede residir en diferencias en la estructura de la enzima que son muy irrelevantes para la unión de los sustratos naturales, pero que tienen una función importante en la unión de (fármacos) análogos. En correspondencia, la gran semejanza estructural entre el MTX y el sustrato normal DHF (v. fig. 32-6) podría explicar por qué aquél muestra poca selectividad por las isoformas de DHFR en una amplia variedad de especies, mientras que las estructuras más divergentes del trimetoprim y la pirimetamina se asocian a una mayor selectividad de unión e inhibición de las isoformas. La mayor comprensión de las bases moleculares de la inhibición de la DHFR podrá conducir al desarrollo de fármacos aún más selectivos (v. cuadro 32-1).

Trimetoprim

El **trimetoprim** es un análogo del folato que inhibe de forma selectiva la DHFR bacteriana (fig. 32-6 C; tabla 32-3) y, por tanto, evita la conversión de DHF a THF. Al igual que las sulfamidas, es bacteriostático. El trimetoprim se excreta por la orina sin cambios, por lo que puede utilizarse como fármaco único en las infecciones no complicadas del tracto urinario. Sin embargo, para la mayoría de las infecciones, se utiliza en combinación con sulfametoxazol. La justificación de esta combinación de quimioterapia antibacteriana se describe a continuación.

Pirimetamina

La **pirimetamina** es un análogo del folato que inhibe selectivamente la DHRF parasitaria (fig. 32-6 C; tabla 32-3). En la ctualidad es el único fármaco quimioterápico efectivo frente a la toxoplasmosis; para esta indicación suele administrarse en combinación con sulfadiazina. La pirimetamina se utiliza también para el tratamiento del paludismo, aunque en los últimos años la amplia resistencia ha limitado su efectividad. En el capítulo 36 el lector encontrará más información sobre las aplicaciones terapéuticas de la pirimetamina y la sulfadiazina.

TABLA 32-3. Valores de CI_{50} de tres inhibidores de la dihidrofolato reductasa

	ISOFORMA DHFR		
INHIBIDOR DE LA DHFR	**DHFR DE *E. COLI***	**DHFR DE *PLASMODIUM***	**DHFR DE MAMÍFERO**
Trimetoprim	7	1 800	350 000
Pirimetamina	2 500	0,5	1 800
Metotrexato	0,1	0,7	0,2

Todos los valores se expresan en unidades nM (10^{-9} M). Trimetoprim y pirimetamina son inhibidores selectivos de las isoformas de DHFR de *E. coli* y de *Plasmodium,* respectivamente. En contraste, el metotrexato es un inhibidor no selectivo de las tres isoformas de DHFR. DHFR, dihidrofolato reductasa. CI_{50}, concentración necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de la enzima.

Dianas comunes: antineoplásicos inhibidores de la dihidrofolato reductasa

Metotrexato

Como se ha comentado anteriormente, el **MTX** es un análogo del folato que inhibe reversiblemente la DHFR. En células de mamíferos, la inhibición de la DHFR causa una privación crítica del aporte intracelular de THF, lo que produce el cese de la síntesis *de novo* de purinas y de timidilato y, por tanto, el cese de la síntesis de ADN y ARN. Debido a que se detiene la síntesis de ADN, las células de mamíferos tratados con MTX quedan detenidas en la fase S del ciclo celular.

La base de la selectividad relativa del MTX por las células cancerosas en comparación con las sanas se considera que se debe a que, debido a su rápido crecimiento, las células cancerosas tienen una mayor necesidad de los diversos compuestos que dependen de los intermediarios del folato, especialmente aquellos (como las purinas y el timidilato) precisos para la síntesis de ADN. Además, las células malignas pueden ser más susceptibles que las células sanas a los efectos de inducción de apoptosis por el MTX (v. a continuación). La **profilaxis anticitotóxica con ácido folínico** ha permitido ampliar el uso de altas dosis de MTX en la quimioterapia contra el cáncer. En esta técnica, se administra al paciente ácido folínico (N-5 formiltetrahidrofolato, también llamado calcio folinato o **leucovorina**) varias horas después de una dosis de MTX que sería letal sin el ácido folínico. El fundamento de esta técnica es destruir de forma selectiva las células malignas, mientras que las células sanas son «rescatadas» por el ácido folínico. La explicación molecular de la efectividad del rescate o profilaxis con ácido folínico no está clara. Una hipótesis sugiere que las células normales (no malignas) son capaces de concentrar el ácido folínico (y, por tanto, de protegerse de los efectos del MTX), mientras que las células malignas tienen una tasa reducida de transporte de ácido folínico (y, por tanto, se dañan preferentemente por altas dosis del fármaco). Otra hipótesis sugiere que las altas dosis de MTX inducen la apoptosis de las células malignas pero detiene el ciclo celular de las células sanas; las células sanas son capaces de utilizar el ácido folínico para reanudar el crecimiento y la división celular, mientras que las células malignas ya se han comprometido a la muerte celular programada.

El MTX se usa para tratar muchos tipos de tumores, entre ellos carcinomas de mama, pulmón, cabeza y cuello, la leucemia linfoblástica aguda y el coriocarcinoma. El MTX también

está autorizado para tratar la psoriasis y ciertas enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide. La toxicidad del MTX se manifiesta principalmente en las células del hospedador que se dividen rápidamente, causando lesiones en la mucosa gastrointestinal y la médula ósea. Estos efectos suelen ser reversibles después de interrumpir el tratamiento. El MTX es extremadamente tóxico para el feto, ya que el ácido fólico es esencial para la diferenciación correcta de las células fetales y para el cierre del tubo neural. Se han realizado ensayos clínicos del MTX como un agente inductor del aborto, solo o en combinación con el análogo de las prostaglandinas **misoprostol,** y a veces se utiliza como indicación no autorizada para producir aborto en los embarazos ectópicos en etapas precoces.

Sinergia de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa y sulfamidas

Tanto el trimetoprim como la pirimetamina pueden utilizarse en combinación con sulfamidas para bloquear la secuencia de pasos en la vía biosintética que conduce al THF (v. fig. 32-7). Este tipo de quimioterapia combinada, denominada **bloqueo secuencial,** ha sido eficaz en el tratamiento de las parasitosis (pirimetamina y sulfadiazina) y de infecciones bacterianas (trimetoprim y sulfametoxazol). Una de las razones para el uso de la combinación de un inhibidor de la DHFR y una sulfamida es la notable interacción sinérgica entre estas dos clases de fármacos (v. cap. 40). La sulfamida disminuye la concentración intracelular de DHF; esto aumenta la efectividad del inhibidor de la DHFR que compite con el DHF por la unión a la enzima. La combinación de sulfa/inhibidor de la DHFR también puede ser eficaz en el tratamiento de cepas de bacterias y parásitos que muestran resistencia a la monoterapia con un inhibidor de la DHFR. Normalmente, este fenotipo de resistencia farmacológica está producido por la expresión de una DHFR estructuralmente alterada que tiene una menor afinidad por el inhibidor. La contrapartida para la bacteria o el parásito es a menudo que la DHFR alterada tiene también una baja afinidad por el ligando natural del DHF. En estas cepas, el tratamiento con sulfamidas puede disminuir la concentración intracelular de DHF hasta el punto de que la DHFR alterada no puede cumplir con los requerimientos metabólicos de la célula.

Otra razón importante para el uso de una combinación, como trimetoprim/sulfametoxazol, es que la resistencia al trimetoprim o al sulfametoxazol solos se desarrolla con bastante rapidez, mientras que la resistencia a la combinación de ambos se desarrolla mucho más lentamente. Debido a que los dos actúan sobre enzimas diferentes, tendrían que producirse al mismo tiempo dos mutaciones diferentes para que las bacterias desarrollasen resistencia a la combinación de fármacos. En comparación con la tasa de desarrollo de una única mutación, la probabilidad de que se produzcan dos mutaciones al mismo tiempo es mucho menor (v. cap. 40).

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Muchos de los principios subyacentes en el tratamiento farmacológico de las enfermedades infecciosas y el cáncer son similares. Los tratamientos farmacológicos de las infecciones y el cáncer se basan en la inhibición selectiva de patógenos o de células cancerosas para evitar su crecimiento o supervivencia, con un mínimo de efectos adversos que pudiesen interferir en las funciones del hospedador. Lo ideal sería la inhibición selectiva de una diana exclusiva, como la pared celular bacteriana. A menudo, deben utilizarse tratamientos menos selectivos, dirigidos a una molécula o una vía que es similar o incluso idéntica en el patógeno o la célula cancerosa y en el hospedador. Incluso fármacos muy selectivos dirigidos a una diana completamente exclusiva pueden ser ineficaces si el microorganismo o la célula cancerosa sufren una mutación para convertirse en resistentes. Tanto los microorganismos como las células cancerosas crecen rápidamente, con la posibilidad de desarrollar o adquirir mutaciones que les confieren resistencia. Los médicos intentan evitar la aparición de resistencias iniciando el tratamiento de forma precoz, utilizando las dosis máximas toleradas de los fármacos y administrando varios fármacos en combinación. A pesar de estas estrategias, sin embargo, las resistencias se han convertido en un obstáculo importante para un tratamiento satisfactorio. Conforme se va conociendo la biología de los microorganismos y las células cancerosas y se descubren más dianas exclusivas, se espera que los tratamientos sean más selectivos, menos tóxicos y menos propensos al desarrollo de resistencia a los medicamentos.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Heidi Harbison y S. Harris Rose su valiosa contribución a este capítulo en la primera y segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

American Cancer Society Statistics. Available at http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. *(Origen de las estadísticas de cáncer que se proporcionan en este capítulo.)*

Antimicrobial Resistance Prevention Initiative: proceedings of an expert panel on resistance. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S1–S76. *(Serie de siete artículos y discusión sobre el estado actual y los mecanismos de la resistencia a los fármacos antimicrobianos.)*

Coen DM, Richman DD. Antiviral agents. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. *(Revisión detallada de los mecanismos y usos de los fármacos antivíricos.)*

Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science* 2009;325:1089–1093. (*Revisión de la necesidad de nuevos antibióticos para tratar infecciones con microorganismos multirresistentes y discusión de los enfoques para identificar nuevas clases de antibióticos*.)

LaFemina R, ed. *Antiviral research: strategies in antiviral drug discovery*. Washington, DC: ASM Press; 2009. *(Revisión actual de las estrategias utilizadas para descubrir fármacos antivíricos.)*

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc.; 2009. *(Libro de texto de expertos sobre el manejo clínico de las enfermedades infecciosas.)*

Moscow J, Morrow CS, Cowan KH. Drug resistance and its clinical circumvention. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait W, et al., eds. *Holland-Frei cancer medicine*. 7th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker and American Association for Cancer Research; 2005. *(Se comentan los mecanismos de resistencia a fármacos antineoplásicos.)*

Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 2005;5:481–493. *(Documenta el aumento de la resistencia a los fármacos antimicrobianos en los países en desarrollo.)*

Su X, Jiang F, Qimuge S, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999-2006. *Sex Transm Dis* 2007;34:995–999. *(Datos principales que describen los cambios en los perfiles de resistencia de* N. gonorrhoeae *a los fármacos con el tiempo.)*

Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell* 2009;137:413–431. *(Revisión actual de los mecanismos, funciones y farmacología de p53.)*

Walsh CT. *Antibiotics: actions, origins, resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003. *(Revisión de las bases estructurales y químicas de la resistencia a los fármacos.)*

WHO Statistical Information System. Available at http://www.who.int/whosis/. *(Origen de las estadísticas de salud mundial que se ofrecen en este capítulo.)*

Golan3e_CH32_cast.indd 579

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Principios de farmacología antimicrobiana y antineoplásica

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIMICROBIANOS INHIBIDORES DE LA DIHIDROPTEROATO SINTASA *Mecanismo: análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA) que inhiben de forma competitiva la dihidropteroato sintasa y por lo tanto impiden la síntesis de ácido fólico*				
Sulfamidas: **Sulfanilamida** **Sulfadiazina** **Sulfametoxazol** **Sulfadoxina (v. cap. 36)** **Sulfaleno (v. cap. 36)**	Infecciones vaginales sensibles (sulfanilamida) Toxoplasmosis (sulfadiazina) Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, shigelosis, diarrea del viajero, infección del tracto urinario, granuloma inguinal, otitis media aguda (sulfametoxazol/trimetoprim)	*Ictericia nuclear en recién nacidos, cristaluria, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, insuficiencia hepática* Molestias gastrointestinales, exantema	Lactantes de menos de 2 meses de edad Mujeres embarazadas a término Lactancia materna Anemia megaloblástica debida a déficit de folatos	Debido a la elevada incidencia de resistencia a las sulfamidas, éstas suelen administrarse en combinación con un fármaco sinérgico como el trimetoprim o la pirimetamina Las sulfamidas compiten con la bilirrubina por los lugares de unión de la albúmina sérica y pueden producir ictericia nuclear en recién nacidos Evitar la coadministración con PABA, que es el sustrato natural de la dihidropteroato sintasa
Sulfonas: dapsona	Lepra Dermatitis herpetiforme Neumonía por *Pneumocyistis jiroveci*	*Anemia hemolítica, metahemoglobinemia, necrólisis epidérmica tóxica, eritema nudoso, pancreatitis, hepatitis tóxica, neuropatía periférica* Dolor abdominal	Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	La dapsona y el trimetoprim o la pirimetamina pueden utilizarse como combinación sinérgica de fármacos Los pacientes susceptibles a anemia hemolítica y metahemoglobinemia suelen ser deficitarios en la enzima eritrocitaria G6PD
ANTIMICROBIANOS INHIBIDORES DE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA *Mecanismo: análogos del folato que inhiben competitivamente la dihidrofolato reductasa (DHFR) microbiana y, por tanto, impiden la regeneración de tetrahidrofolatoa partir de dihidrofolato*				
Trimetoprim	Infecciones del tracto urinario V. anteriormente las aplicaciones del tratamiento combinado trimetoprim/sulfametoxazol	*Síndrome de Stevens-Johnson, leucocitopenia, anemia megaloblástica* Exantema, prurito	Anemia megaloblástica debida a déficit de folatos	Inhibe de forma selectiva la DHFR bacteriana El trimetoprim es bacteriostático y puede utilizarse como fármaco único para tratar infecciones no complicadas del tracto urinario Generalmente se utiliza en combinación con el sulfametoxazol
Pirimetamina (v. cap. 36)	Toxoplasmosis Paludismo	*Síndrome de Stevens-Johnson, leucocitopenia, anemia megaloblástica* Exantema	Anemia megaloblástica debida a déficit de folatos	Inhibe de forma selectiva la DHFR parasitaria Generalmente se utiliza en combinación con la sulfadiazina para el tratamiento de la toxoplasmosis El ácido fólico puede interferir en la eficacia de la pirimetamina

Continúa

18/03/12 20:06

Golan3e_CH32_cast.indd 580

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Principios de farmacología antimicrobiana y antineoplásica *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTINEOPLÁSICO INHIBIDOR DE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA *Mecanismo: análogo del folato que inhibe competitivamente la DHFR de mamíferos, impidiendo la regeneración del tetrahidrofolato a partir del dihidrofolato*				
Metotrexato	Muchos tipos de tumores, como carcinomas de mama, pulmón, cabeza y cuello; leucemia linfoblástica aguda; coriocarcinoma Enfermedades autoinmunitarias tales como la psoriasis y la artritis reumatoide Embarazo ectópico en fase precoz	*Mielodepresión, insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, inflamación de las membranas mucosas, cirrosis hepática, enfermedad renal, enfermedad pulmonar intersticial, hiperuricemia* Molestias gastrointestinales, estomatitis, alopecia, fotosensibilidad, exantema	Embarazo Lactancia materna Pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que presenten también alcoholismo, hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica, discrasia sanguínea previa, o evidencia de laboratorio de síndrome de inmunodeficiencia	El uso de dosis altas de metotrexato (MTX) en la quimioterapia antineoplásica se ha ampliado con la aplicación de la profilaxis anticitotóxica con ácido folínico La toxicidad por MTX de la mucosa gastrointestinal y de la médula ósea suele ser reversible una vez se suspende el tratamiento Extremadamente tóxica para el feto, ya que el ácido fólico es esencial para la diferenciación de las células fetales y para el cierre del tubo neural En investigación como fármaco inductor del aborto, solo o en combinación con el análogo de las prostaglandinas misoprostol Evitar la coadministración de vacuna de la polio en pacientes inmunodeprimidos que reciben MTX como componente de la quimioterapia Evitar la ingesta concomitante de alcohol Se debe utilizar con máxima precaución con la coadministración de naproxeno y fenilbutazona debido a la comunicación de casos esporádicos de muerte La coadministración con trimetoprim puede dar lugar a una toxicidad grave del MTX La absorción oral del MTX puede disminuirse hasta un 50 % en los pacientes que reciben mezclas de antibióticos orales que contienen paromomicina, neomicina, nistatina y vancomicina

18/03/12 20:06

33

Farmacología de las infecciones bacterianas: replicación, transcripción y traducción del ADN

Marvin Ryou y Donald M. Coen

INTRODUCCIÓN Y CASO 581-582
BIOQUÍMICA DE LA REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN DEL ADN BACTERIANO 581
Estructura del ADN 581
Replicación del ADN, segregación y topoisomerasas 582
Transcripción bacteriana 583
Síntesis de proteínas bacterianas 585
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 586
Inhibidores de las topoisomerasas: quinolonas 587
Inhibidores de la transcripción: derivados de la rifamicina 587
Inhibidores de la traducción 588
Fármacos antimicrobianos dirigidos a la subunidad 30S del ribosoma 589
Fármacos antimicrobianos dirigidos a la subunidad 50S del ribosoma 592
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 595
Lecturas recomendadas 595

INTRODUCCIÓN

Los procesos centrales del denominado dogma de la biología molecular, es decir replicación, transcripción y traducción del ADN, son, por regla general, similares en las bacterias y en los seres humanos. El ADN se replica y se transcribe en ARN, y el ARN mensajero se traduce en proteínas. Sin embargo, existen diferencias importantes en la bioquímica de los procesos centrales del dogma bacteriano y humano, y estas diferencias pueden aprovecharse para el desarrollo y uso clínico de los antibióticos. Los fármacos quimioterápicos antibacterianos disponibles en la actualidad se dirigen a tres de estas diferencias: *1)* las *topoisomerasas,* que regulan el superenrollamiento del ADN y median en la separación de las cadenas o hebras de ADN replicado; *2)* las *ARN polimerasas,* que transcriben el ADN en ARN, y *3)* los *ribosomas,* que traducen el ARN mensajero (ARNm) en proteínas.

En este capítulo se pasa revista brevemente a la bioquímica de los procesos centrales del dogma en las bacterias y se analizan algunas diferencias relevantes entre estos procesos en las bacterias y los seres humanos. Con estos antecedentes, el capítulo analiza los mecanismos mediante los cuales los inhibidores farmacológicos interrumpen la replicación, transcripción y traducción del ADN bacteriano.

BIOQUÍMICA DE LA REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN DEL ADN BACTERIANO

El dogma central de la biología molecular comienza con la estructura del ADN, que es la macromolécula que lleva la información genética. Para transmitir toda la información genética de una célula a dos células hijas, el ADN parental debe copiarse en su totalidad (replicar) y las dos copias resultantes han de separarse; una copia va a cada célula de la progenie. Para expresar los genes que están incrustados en el ADN, estas partes específicas del ADN han de copiarse (transcripción) en el ARN. Algunos ARN (ARNm) son leídos (se traducen) por la maquinaria de síntesis de proteínas con el fin de producir proteínas. Otros ARN, como los de transferencia (ARNt) y los ribosómicos (ARNr), realizan funciones complejas esenciales para la síntesis de proteínas. Es importante tener en cuenta que el análisis de estos procesos bacterianos que sigue a continuación está muy simplificado para enfatizar los pasos que son inhibidos por los antibióticos.

Estructura del ADN

El ADN está compuesto por dos cadenas de desoxirribonucleótidos polimerizados que se enrollan una alrededor de la otra en

Golan3e_CH33_cast.indd 581 18/03/12 20:06

CASO

Es el verano de 1976. Los participantes que regresan de una convención de la American Legion celebrada en Filadelfia están cayendo gravemente enfermos con un tipo misterioso de neumonía. El brote se centra en el Hotel Bellevue Stratford, donde 150 ocupantes del hotel y 32 transeúntes contraen la «enfermedad del legionario». Al final, mueren veintinueve personas. Las tinciones convencionales de esputo, los cultivos e incluso las muestras de autopsias no muestran patógenos concordantes. El terror ante una enfermedad epidémica desconocida dispara rumores y las noticias hablan de gases venenosos, de fuentes de agua contaminada, de terroristas y de virus mortales.

Varios meses más tarde, los equipos de laboratorio y de investigación de campo de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) identificaron el agente causal, una bacteria aerobia gramnegativa, y la denominaron *Legionella pneumophila.* Se observó que los casos tratados con eritromicina y tetraciclina tenían mejores resultados que los tratados con otros fármacos. Hoy en día, la eritromicina y los también macrólidos, claritromicina y azitromicina, se utilizan a menudo para tratar las legionelosis, así como también muchas otras infecciones por clamidia, estreptococos y estafilococos.

Preguntas

1. ¿Por qué algunos antibióticos como las quinolonas y aminoglucósidos son bactericidas, mientras que otros antibióticos, como las tetraciclinas y los macrólidos son bacteriostáticos?
2. ¿Qué paso de la traducción es bloqueado por las tetraciclinas y cuál por los macrólidos?
3. ¿Cómo desarrollan las bacterias la resistencia a la eritromicina y a otros antibióticos macrólidos?

una conformación de «doble hélice». El grupo 5'-hidroxilo del anillo desoxirribosa de cada nucleótido se une mediante un grupo fosfato al grupo 3'-hidroxilo del siguiente nucleótido, formando la columna vertebral fosfodiéster de cada lado de la «escalera» de doble hélice (figs. 33-1 y 33-2). Las purinas **adenina (A)** y **guanina (G)** y la pirimidinas **timina (T)** y **citosina (C),** que se unen covalentemente al anillo de desoxirribosa, se asocian una con otra (*A* con *T*, *G* con *C*) por medio de enlaces de hidrógeno para formar los «peldaños» de la escalera (v. fig. 33-2). Ésta es la secuencia lineal de bases que codifica la información genética de una célula. En el capítulo 38 se revisa cómo se sintetizan los precursores nucleótidos de estas bases. La estructura del ADN es esencialmente la misma para las bacterias y los organismos eucariotas. Sin embargo, los cromosomas bacterianos están constituidos por ADN circular, mientras que los cromosomas de los eucariotas, incluido el nuestro, están formados por moléculas lineales.

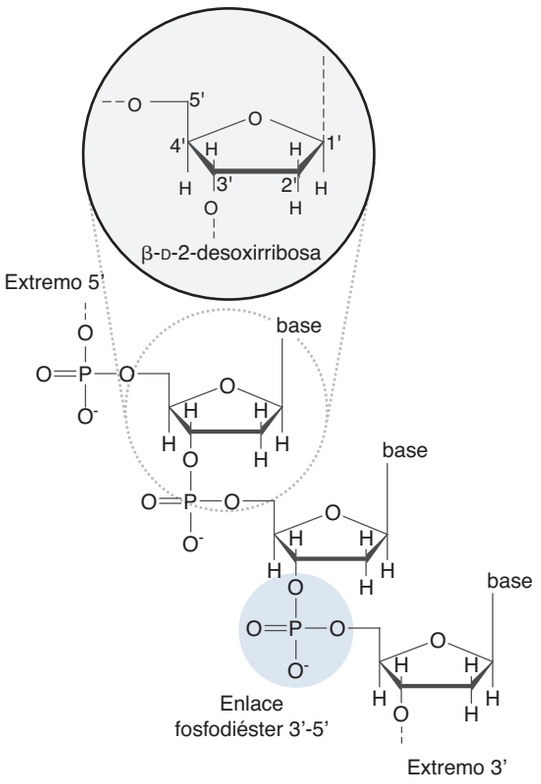


FIGURA 33-1. Estructura central del ADN. El ADN es un polímero de nucleótidos en el que un enlace fosfodiéster conecta los azúcares 2'-desoxirribosa de cada nucleótido vecino. El enlace fosfodiéster une el 3'-OH de una desoxirribosa con el 5'-OH de la desoxirribosa siguiente, formando el esqueleto de la cadena de ADN.

Replicación del ADN, segregación y topoisomerasas

La replicación fiel y la segregación del ADN bacteriano a las células de la progenie implica numerosos pasos, muchos de los cuales podrían ser buenas dianas para los fármacos antibacterianos. Hasta la fecha, las enzimas de este proceso que se han utilizado con más éxito como diana son las **topoisomerasas.** Estas enzimas desempeñan varias funciones durante la replicación y segregación del ADN. Durante la replicación, se sintetizan cadenas complementarias de ADN en ambas direcciones, formando dos «horquillas de replicación». Para iniciar este proceso, las dos hebras de ADN que forman la doble hélice deben desenrollarse y separarse. Al hacer esto, las cadenas de ADN forman **«superenrollamientos»** en los que el polímero helicoidal sobregira, ya que gira en la misma dirección de la vuelta de la hélice. (Esto es similar a lo que ocurre con el cable del teléfono durante su uso.) Los superenrollamientos aumentan la tensión en las hebras de ADN y, por tanto, interfieren en su desenrollamiento posterior. En ausencia de un proceso que alivie la tensión creada por los superenrollamientos, el cromosoma entero tendría que girar; este proceso sería complejo y consumiría energía y podría enredar toda la molécula.

Cuando se ha completado la replicación del ADN, las dos copias de la progenie del ADN se enrollan una alrededor de la otra. En las bacterias, como los cromosomas son circulares, las copias entrecruzadas de la progenie forman anillos entrelazados (catenanos). Antes de poder segregarlos a las copias de la progenie, estos anillos entrelazados deben separarse.

Las topoisomerasas realizan ambas funciones: eliminación del exceso de superenrollamiento del ADN durante la replicación, y la separación del ADN entrelazado de la progenie. *Las topoisome-*

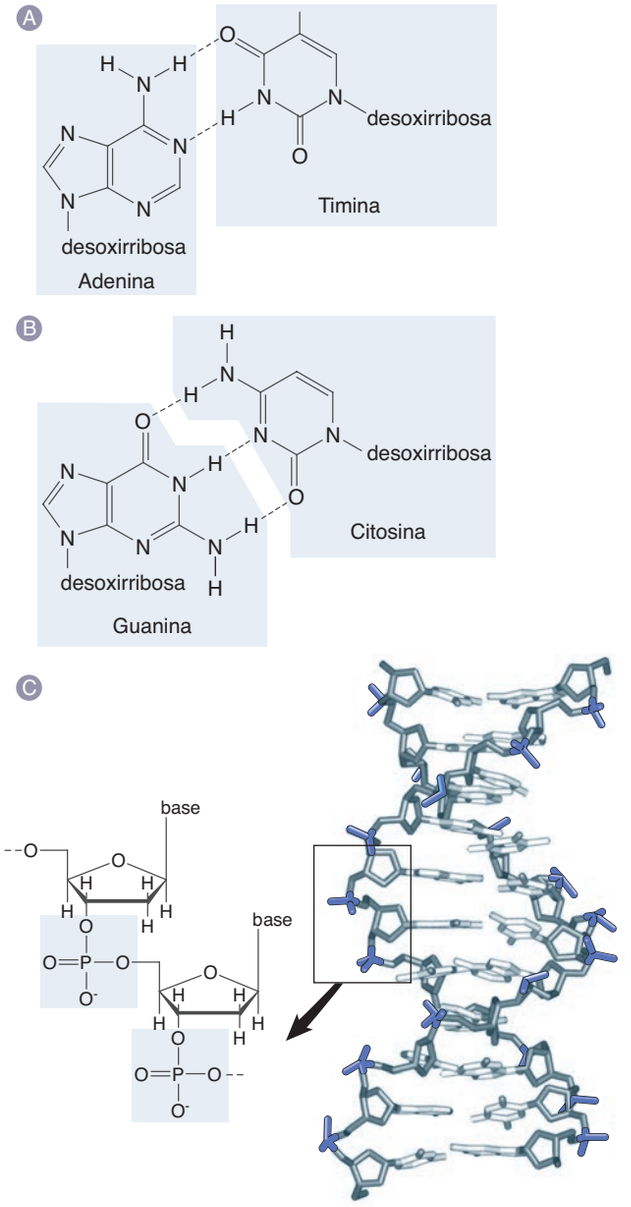


FIGURA 33-2. Enlaces de hidrógeno entre las cadenas de ADN. A y **B)** Las *líneas discontinuas* señalan los enlaces hidrógeno entre las bases complementarias de cadenas opuestas del ADN. La adenina (A) y la timina (T) forman dos enlaces hidrógeno, mientras que la guanina (G) y la citosina (C) forman tres enlaces hidrógeno. **C)** Estos pares de bases A-T y G-C forman los «escalones» de la «escalera» del ADN de doble hélice. Obsérvese que los grupos desoxirribosa y los enlaces fosfodiéster se sitúan en la parte externa de la doble hélice de ADN, mientras que las bases purinas y pirimidinas se apilan en el centro de la molécula de ADN.

rasas catalizan estas actividades mediante la rotura, la rotación y la unión de nuevo de las cadenas de ADN. Hay dos tipos de topoisomerasas. Las **topoisomerasas de tipo I** producen y vuelven a unir las roturas de una sola cadena del ADN para disminuir el superenrollamiento positivo (fig. 33-3). Las **topoisomerasas de tipo II** realizan estas operaciones nucleasa y ligasa en las dos cadenas de ADN (fig. 33-4). Los dos tipos de topoisomerasas pueden eliminar el exceso de superenrollamiento del ADN durante la replicación del mismo. Sin embargo, sólo las topoisomerasas de tipo II pueden separar copias entrelazadas de ADN de doble cadena para permitir la segregación del ADN a las células hijas. Las enzimas de tipo II son más complejas y más versátiles que las topoisomerasas de tipo I, y la enzima de tipo II funciona más a menudo como diana molecular para los agentes quimioterápicos.

El mecanismo de acción de una topoisomerasa de tipo II tiene lugar en dos pasos. En primer lugar, la enzima se une a un segmento de ADN y forma enlaces covalentes con los fosfatos de cada cadena, con lo que corta las dos cadenas. En segundo lugar, la enzima hace que un segundo tramo de ADN de la misma molécula pase por la rotura, aliviando el superenrollamiento (v. fig. 33-4). El paso de la doble cadena de ADN a través de una rotura de la doble cadena es lo que permite la separación de las copias entrelazadas de ADN tras la replicación y, por lo tanto, la segregación del ADN en las células de la progenie.

Existen dos tipos principales de topoisomerasas de tipo II bacterianas. La primera en ser identificada, la **ADN girasa,** es una topoisomerasa de tipo II bacteriana inusual ya que puede introducir superenrollamientos negativos antes de que se separen las cadenas de ADN y, de este modo, neutralizar el superenrollamiento positivo que se forma cuando se desenrollan las cadenas. El segundo tipo principal de la topoisomerasa II es la **topoisomerasa IV.** La ADN girasa es particularmente importante para la segregación en algunas bacterias, mientras que la topoisomerasa IV es la enzima crítica en otras bacterias.

Como el superenrollamiento es importante para la transcripción así como para la segregación, las topoisomerasas también influyen en este proceso del dogma central. Teniendo en cuenta sus múltiples funciones, las topoisomerasas suelen estar vinculadas al ADN, y esto es importante por su función como dianas farmacológicas. Estas enzimas son importantes no sólo como dianas de los fármacos antibacterianos, sino también como dianas para la quimioterapia antineoplásica (v. cap. 38).

Transcripción bacteriana

La expresión de los genes comienza con la transcripción, lo que implica la síntesis de transcritos de una sola cadena de ARN a partir de un patrón de ADN. La transcripción es catalizada por la enzima **ARN polimerasa.** En las bacterias, se asocian cinco subunidades (2 α, 1 β, 1 β' y 1 σ) para formar la holoenzima. Como veremos más adelante, la subunidad σ es fundamental para iniciar la transcripción, mientras que el resto de la enzima ARN polimerasa, también conocida como la enzima nuclear, contiene la maquinaria catalítica para la síntesis de ARN.

El proceso de la transcripción se produce en tres etapas: iniciación, elongación y terminación (fig. 33-5). Durante la iniciación, la holoenzima ARN polimerasa separa las cadenas de un segmento corto de ADN de doble hélice después de que su subunidad σ haya reconocido un sitio hacia 5'. Una vez que la doble hélice se desenrolla para formar una plantilla de una sola cadena, la ARN polimerasa inicia la síntesis de ARN en un sitio de inicio del ADN. Durante la elongación, la ARN polimerasa sintetiza una cadena de ARN complementaria mediante la unión de ribonucleósidos trifosfato mediante enlaces fosfodiéster. En el proceso, la subunidad σ se disocia de la holoenzima. La síntesis de ARN se realiza en sentido 5' → 3', con la cadena naciente de ARN saliendo de la enzima, hasta que se alcanza una secuencia de terminación.

La ARN polimerasa de las bacterias y los seres humanos es diferente y, por tanto, pueden servir como diana de una acción selectiva de fármacos antibacterianos. En las bacterias, una ARN polimerasa sintetiza todo el ARN de la célula (a excepción de los cebadores cortos de ARN necesarios para la replicación del ADN, que son producidos por la **primasa**). Además, la ARN polimerasa bacteriana sólo está formada por cinco subunidades. Por el contrario, los eucariotas expresan tres ARN polimerasas nucleares

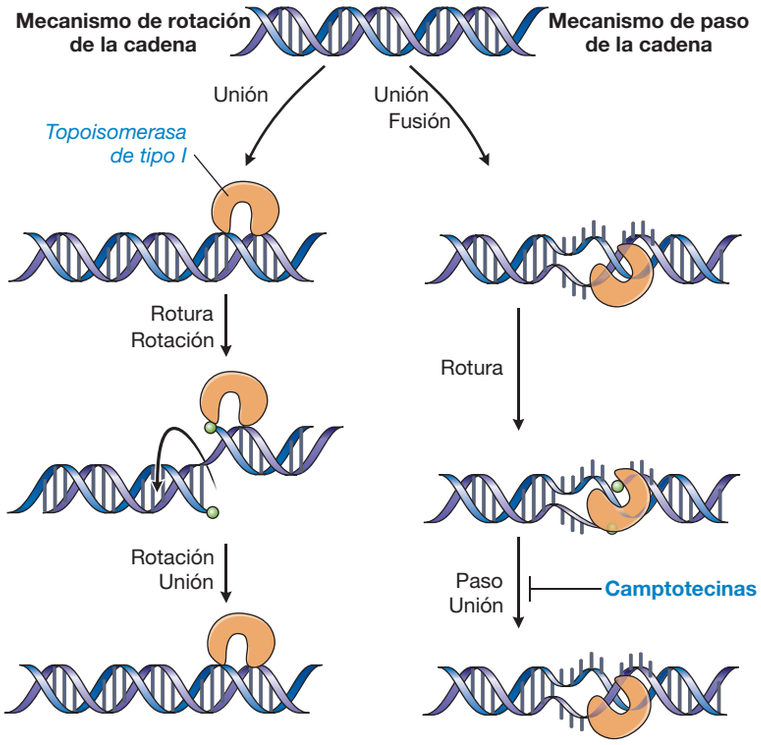


FIGURA 33-3. Regulación del superenrollamiento del ADN por las topoisomerasas de tipo I. Se han propuesto dos mecanismos para la acción de las topoisomerasas de tipo I. En el modelo de rotación de la cadena, la topoisomerasa de tipo I se une a cadenas opuestas de la doble hélice de ADN. A continuación hace un corte en una de las cadenas y permanece unida a uno de los extremos cortados *(círculo verde sólido).* El extremo no unido de la cadena escindida es capaz de desenrollarse en una o más vueltas y a continuación se vuelve a unir (religado) a su pareja catenaria. En el modelo de paso de cadena, la unión de la topoisomerasa de tipo I a la doble hélice del ADN da lugar a la fusión (separación) de las dos cadenas de ADN. A continuación la topoisomerasa unida al ADN hace un corte en una cadena, mientras permanece unida a ambos extremos de la cadena de ADN rota *(círculos verdes sólidos).* Después la cadena rota pasa a través de la hélice y se une (religado), dando lugar a un desenrollamiento neto del ADN. Las camptotecinas, que se utilizan en la quimioterapia antineoplásica (v. cap. 38), inhiben la unión de la cadena rota de ADN después del paso de la cadena.

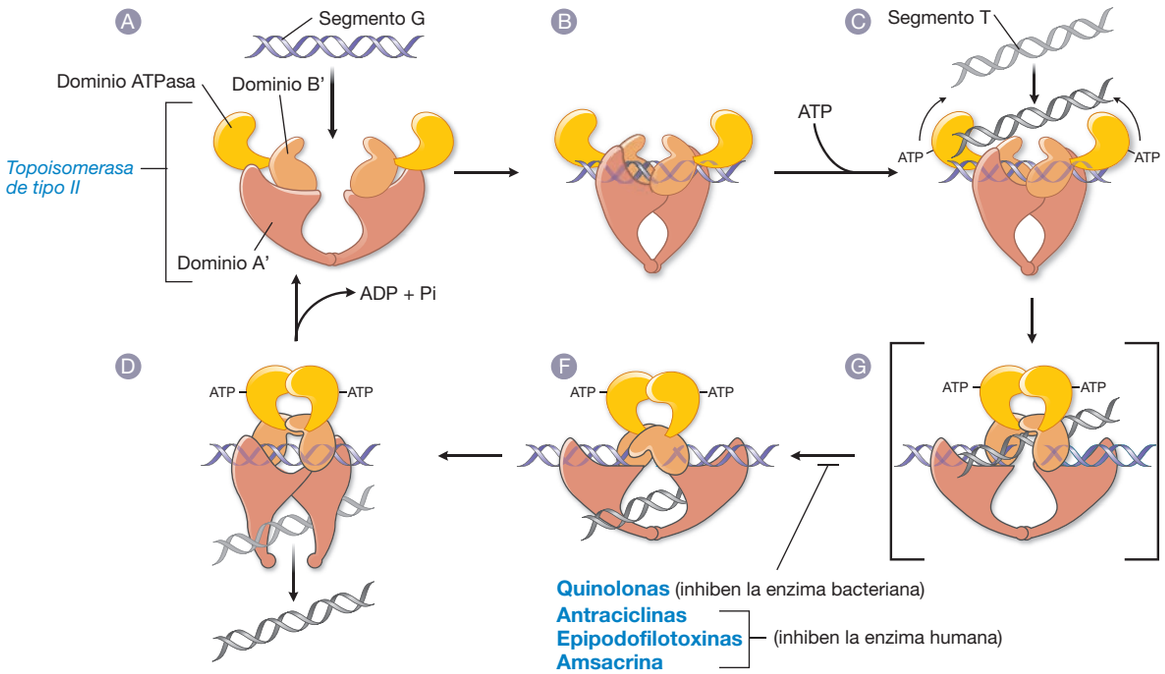


FIGURA 33-4. Regulación del superenrollamiento del ADN por las topoisomerasas de tipo II. A) La topoisomerasa de tipo II contiene dominios A', B' y ATPasa. Los dominios A' y B' atrapan un segmento de la doble hélice del ADN (segmento G). **B)** La interacción con el segmento G induce un cambio conformacional en la isomerasa de tipo II, haciendo que se «cierre» alrededor del segmento G de ADN. **C)** El ATP se une a los dominios ATPasa de la topoisomerasa y entra un segundo segmento de la doble hélice del ADN (segmento T) que se «bloquea» en los dominios B'. **D)** Una vez que la enzima se ha unido con ambos segmentos de ADN, la topoisomerasa corta ambas cadenas del segmento G de ADN. **E)** Esta rotura de doble cadena del segmento G permite que el segmento T pase a través del segmento G al lado opuesto de la topoisomerasa. **F)** El segmento T se libera de la topoisomerasa y el corte del segmento G es religado. El ATP se hidroliza a ADP, el ADP se disocia de la topoisomerasa, y el ciclo comienza de nuevo. El resultado de cada ciclo es un cambio de la espiral de ADN o, cuando están implicadas dos moléculas separadas de ADN circular, separar los catenanos. Los antibióticos quinolonas inhiben el paso del segmento T y la religación del segmento G por topoisomerasas de tipo II bacterianas. A concentraciones terapéuticas, las quinolonas también favorecen la disociación de las subunidades de la topoisomerasa, lo que da lugar a roturas de doble cadena en el ADN y a la muerte de las bacterias. Varias clases de fármacos quimioterápicos antineoplásicos, tales como las antraciclinas, las epipodofilotoxinas y la amsacrina, inhiben el paso del segmento T y la religación del segmento G por las topoisomerasas de tipo II humanas, lo que produce roturas de doble cadena de ADN y la inducción de la apoptosis de las células cancerosas (v. cap. 38).

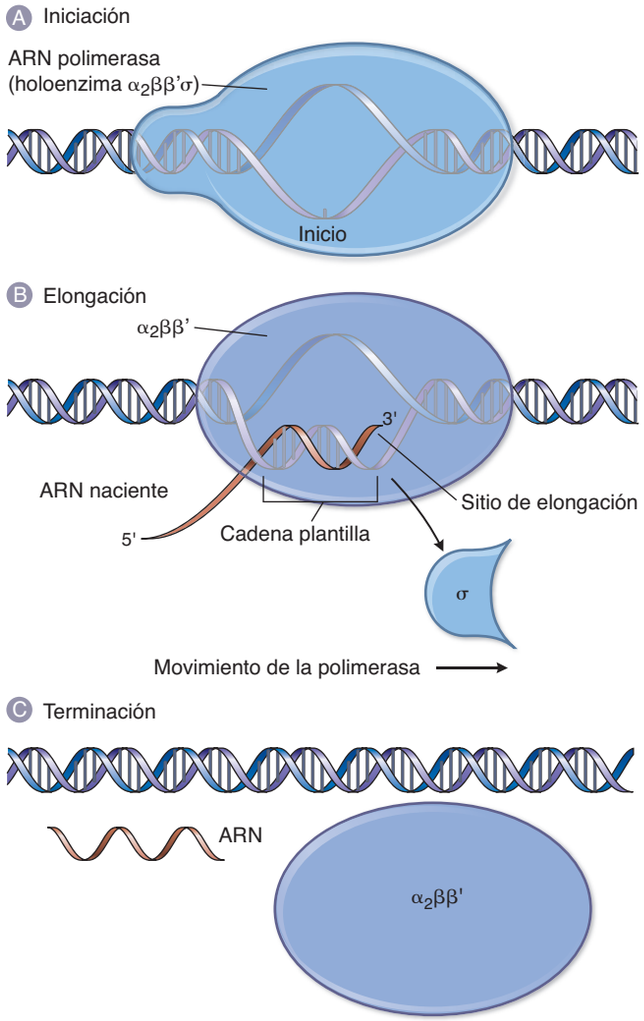


FIGURA 33-5. Transcripción bacteriana. A) Durante la iniciación, la holoenzima ARN polimerasa ($\alpha_2\beta\beta'\sigma$) busca y reconoce las secuencias promotoras del ADN. A continuación separa las hebras de la doble hélice de ADN, dejando al descubierto el lugar de inicio de la transcripción y comienza la síntesis de la nueva cadena de ARN. **B)** Durante la elongación, la enzima nuclear (sin la subunidad σ) prolonga la nueva cadena de ARN en el sentido 5'→3', utilizando la cadena de ADN desenrollada como plantilla. A medida que avanza a lo largo de la cadena plantilla, la ARN polimerasa separa las cadenas de la doble hélice del ADN, expulsando el extremo 5' del transcrito detrás de él. La rifampicina bloquea la elongación al formar complejos con la subunidad β de la ARN polimerasa *(no se muestra en la figura).* **C)** Al llegar a una secuencia de terminación, el ADN, el núcleo de la enzima, y el ARN recién sintetizado se separan el uno del otro.

diferentes, y cada enzima es considerablemente más compleja en la estructura de sus subunidades que la equivalente bacteriana. Por ejemplo, la ARN polimerasa II eucariótica, que sintetiza los precursores del ARNm, está formada por 12 subunidades.

Síntesis de proteínas bacterianas

Una vez sintetizados los transcritos de ARNm, son traducidos por la maquinaria de traducción bacteriana. Aunque el proceso general de la traducción es similar entre las bacterias y los organismos superiores, existen diversas diferencias farmacológicamente explotables en los detalles de estos mecanismos. En particular, el número y la composición de las moléculas de ARNr de los ribosomas bacterianos y humanos son diferentes. Por lo tanto, los ribosomas bacterianos también pueden funcionar como dianas selectivas de los antibióticos.

El ribosoma de una bacteria representativa, *Escherichia coli*, tiene un coeficiente de sedimentación de **70S** y está compuesto por una **subunidad 30S** y una **subunidad 50S.** La subunidad 30S contiene una única molécula de **ARNr 16S** y 21 proteínas diferentes, mientras que la subunidad 50S contiene dos moléculas de ARNr, **ARNr 23S** y **ARNr 5S,** y más de 30 proteínas diferentes. *Resulta importante destacar que es el ARNr y no los componentes proteicos de los ribosomas el responsable de las actividades fundamentales del ribosoma, es decir, descifrar el ARNm, unir aminoácidos y la translocación de la maquinaria de traducción.* El ribosoma 70S contiene dos sitios que se unen al ARNt durante la traducción: el **sitio P** o **«peptidil»,** que contiene la cadena peptídica en crecimiento, y el **sitio A** o **«aminoacil»** (también conocido como el sitio «aceptor»), que se une a las moléculas entrantes de ARNt que transportan los diversos aminoácidos (fig. 33-6). (También existe un sitio E o «salida», que se une el ARNt que se ha utilizado durante la traducción antes de ser expulsado del ribosoma.)

La traducción, al igual que la transcripción, puede dividirse en tres etapas (fig. 33-7). Durante la **iniciación,** se ensamblan los componentes del sistema de traducción. En primer lugar, el ARNm se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y con una molécula de ARNt específico unida a **metionina formilada (fMet),** el primer aminoácido codificado por todos los ARNm bacterianos. La molécula de ARNt-metionina formilada (fMet-$ARNt_f$) se une a su codón de iniciación (AUG) del ARNm. A continuación, la subunidad 50S se une a la subunidad 30S para formar el ribosoma completo 70S. Ahora el fMet-$ARNt_f$ ocupa el sitio P del ribosoma 70S.

La **elongación** implica la adición de aminoácidos al extremo carboxilo de la cadena polipeptídica en crecimiento, a medida que el ribosoma se mueve desde el extremo 5 'al extremo 3' del ARNm que se está traduciendo. Las moléculas de ARNt que por-

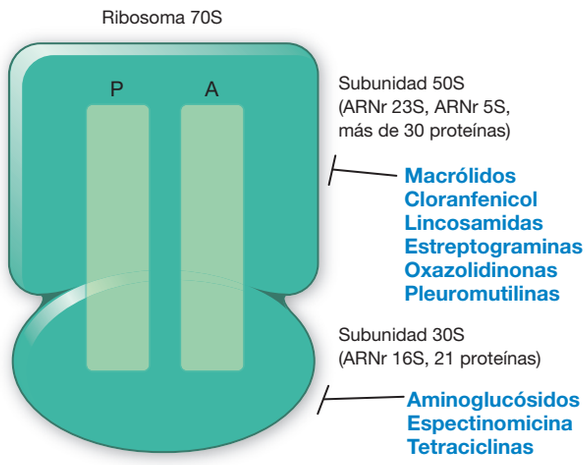


FIGURA 33-6. El ribosoma 70S bacteriano. El ribosoma 70S bacteriano está formado por una subunidad 30S y una subunidad 50S. Cada subunidad está formada por ARN ribosómico (ARNr) y diversas proteínas. Los ARNr son responsables de la mayor parte de las actividades importantes de los ribosomas y son la diana de los antibióticos que inhiben la traducción. Los aminoglucósidos, la espectinomicina y las tetraciclinas se unen e inhiben la actividad del ARNr 16S en la subunidad 30S. Los macrólidos, el cloranfenicol, las lincosamidas, las estreptograminas, las oxazolidinonas y las pleuromutilinas se unen e inhiben la actividad del ARNr 23S en la subunidad 50S. *A,* sitio aminoacil (sitio de unión del aminoacil ARNt); *P,* sitio peptidil (sitio de unión del ARNt que se une de forma covalente a la cadena peptídica en elongación).

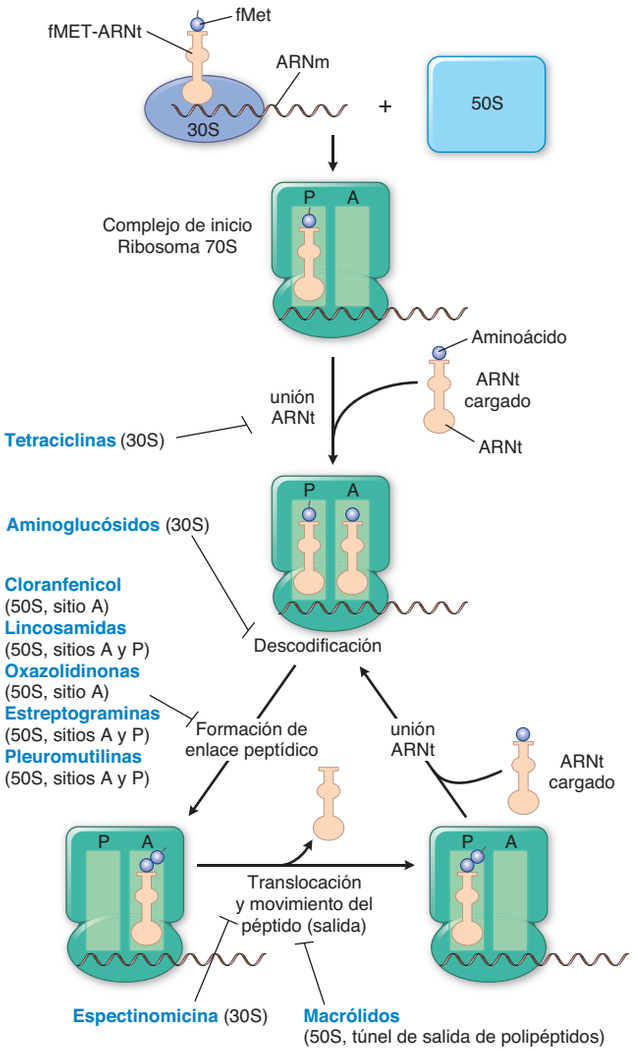


FIGURA 33-7. Traducción bacteriana. La traducción bacteriana comienza con el ensamblaje de un complejo que contiene una subunidad ribosómica 30S, ARNm, ARNt unido a formilmetionina y una subunidad ribosómica 50S. Esta fase de ensamblaje es dependiente de la unión de fMet-ARNt$_f$ a un codón de iniciación en el ARNm. El ribosoma 70S ensamblado contiene los sitios aminoacil (A) y peptidil (P). El sitio A acepta los tripletes de codones entrantes del ARNm y permite que el ARNt unido al aminoácido correspondiente (es decir, ARNt cargado) se una a su triplete correspondiente. La función de descodificación del ARNr 16S ayuda a asegurar que el codón de ARNm se une al ARNt correcto. Una vez que el ARNt cargado ha entrado en el sitio A, la actividad peptidil transferasa del ARNr 23S cataliza la formación de un enlace peptídico entre el aminoácido que ocupa el sitio A y el extremo carboxi del péptido naciente que se encuentran en el sitio P. Después de formarse el enlace peptídico, el complejo ARNt-ARNm se traslada desde el sitio A al sitio P, la molécula de ARNt que había ocupado el sitio P se disocia del sitio P, y la cadena polipeptídica que se está elongando se desplaza a través del túnel de salida. Ahora, el sitio A está vacío y la introducción de la siguiente molécula de ARNt cargado en el sitio A completa el ciclo. La traducción continúa hasta que se encuentra un codón de parada en el ARNm, momento en el que la proteína recién sintetizada se libera del ribosoma.

Los fármacos que inhiben la traducción interfieren en las actividades de los ribosomas bacterianos. Los aminoglucósidos se unen al ARNr en la subunidad 30S y permiten la unión de ARNt incorrectos al ARNm; las tetraciclinas bloquean la unión del aminoacil ARNt al sitio A; el cloranfenicol, las lincosamidas, las oxazolidinonas, las estreptograminas y las pleuromutilinas inhiben la actividad de formación de enlaces peptídicos de la subunidad 50S. La espectinomicina y los macrólidos inhiben la translocación de péptidos. El sitio de unión de un segundo componente de las estreptograminas se superpone con el de los macrólidos *(no se muestra en la figura).*

tan aminoácidos específicos (aminoacil ARNt) entran en el sitio A ribosómico y sus pares de bases se unen a sus codones complementarios del ARNm. El uso del ARNt correcto requiere no sólo el reconocimiento anticodón-codón entre ARNt y ARNm, respectivamente, sino también funciones de **descodificación** proporcionadas por el ARNr 16S de la subunidad 30S del ribosoma. La **peptidil transferasa,** una enzima cuya actividad deriva del ARNr 23S de la subunidad 50S (es decir, la peptidil transferasa es una ribozima), cataliza la formación de un enlace peptídico entre fMet y el siguiente aminoácido. El enlace peptídico une fMet al siguiente aminoácido que, a su vez, está relacionado con el ARNt en el sitio A (es decir, el ARNt en el sitio A ha «aceptado» la fMet). Tras formarse el enlace peptídico, el ribosoma avanza tres nucleótidos hacia el extremo 3' del ARNm. En el proceso, el ARNt$_f$ que estaba vinculado originalmente a la fMet es expulsado del sitio P (y se une al sitio E), el ARNt que actualmente está vinculado a dos aminoácidos se desplaza del sitio A al sitio P libre, el sitio A queda disponible, y el péptido creciente emerge por el túnel de salida del ribosoma. Este proceso se conoce como **translocación.** De esta forma, se produce la elongación de la cadena polipeptídica a partir de múltiples ciclos de unión del aminoacil ARNt al sitio A, formación de enlaces peptídicos y translocación.

Durante la **terminación,** las proteínas llamadas **factores de liberación** reconocen el codón de terminación en el sitio A y activan la descarga de la proteína recién sintetizada y su disociación del complejo ribosoma-ARNm. Al menos en algunos casos, este proceso parece implicar mimetismo estructural de los ARNt por los factores de liberación.

En la traducción bacteriana merece la pena mencionar tres puntos generales. En primer lugar, *las dos subunidades del ribosoma muestran funciones separadas:* la subunidad 30S es responsable de la descodificación fiel del mensaje del ARNm, mientras que la subunidad 50S cataliza la formación del enlace peptídico. La translocación, sin embargo, parece involucrar a las dos subunidades. En segundo lugar, *la maquinaria catalítica reside en el componente de ARN de los ribosomas, no en las proteínas ribosómicas.* En otras palabras, el ARNr es el que «hace el trabajo». *En tercer lugar, los inhibidores de la síntesis de proteínas bloquean el proceso de traducción en diferentes fases.*

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Existen tres categorías generales de fármacos que actúan sobre la replicación, transcripción y traducción del ADN bacteriano: *1)* las quinolonas, *2)* los derivados de la rifamicina y *3)* los fármacos dirigidos a los ribosomas bacterianos. Los antibióticos quinolónicos son antibióticos de amplio espectro; no sólo inhiben determinadas topoisomerasas, sino que también convierten estas enzimas en fármacos que lesionan el ADN. Los derivados de la rifamicina se unen a la ARN polimerasa bacteriana y la inhiben. Uno de estos derivados, la rifampicina, es un pilar fundamental en el tratamiento de la tuberculosis. Varias clases de fármacos se unen a los ribosomas bacterianos para inhibir la síntesis de proteínas. En concreto, los aminoglucósidos, la espectinomicina y las tetraciclinas se unen a la subunidad 30S del ribosoma, mientras que los macrólidos, el cloranfenicol, las lincosamidas, las estreptograminas, las oxazolidinonas y las pleuromutilinas se dirigen a la subunidad 50S ribosómica. Estos inhibidores de la síntesis de proteínas actúan por lo general tanto sobre microorganismos grampositivos como gramnegativos y, por lo tanto, tienen un amplio uso en clínica (v. en el cap. 34 el comentario sobre las bacterias grampositivas y gramnegativas).

La comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos que se comentan a continuación ha dependido fundamentalmen-

te del campo de la genética bacteriana. En particular, las dianas moleculares de los antibióticos se han identificado mediante el aislamiento de bacterias que son resistentes a determinados antibióticos (p. ej., la rifampicina), demostrando a continuación que la molécula diana (p. ej, la ARN polimerasa) presenta una resistencia bioquímica a los antibióticos y, finalmente, demostrando que la mutación de resistencia a los fármacos se encuentra dentro del gen que codifica el objetivo. Un trabajo más reciente, que utilizaba la espectroscopia de resonancia magnética y la cristalografía de rayos X, ha aclarado aún más las estructuras de las dianas, así como la naturaleza molecular de las diversas interacciones fármaco-diana. De hecho, el Premio Nobel 2009 de Química fue concedido por los análisis cristalográficos de los ribosomas y su unión a ciertos antibióticos.

Inhibidores de las topoisomerasas: quinolonas

Las **quinolonas** son una clase importante de antibióticos bactericidas que actúan mediante la inhibición de las topoisomerasas de tipo II bacterianas. Una de las primeras quinolonas que se introdujo para uso clínico fue el **ácido nalidíxico** (fig. 33-8), y la comprensión del mecanismo de acción de las quinolonas proviene en gran medida del estudio de este fármaco. La mayoría de las quinolonas de introducción más reciente son fluoradas, como el **ciprofloxacino,** el **ofloxacino** y el **levofloxacino.** Éstas y otras quinolonas fluoradas **(fluoroquinolonas)** son identificables por sus nombres genéricos que por lo general terminan en «-floxacino» (v. fig. 33-8). Las fluoroquinolonas son ampliamente utilizadas para tratar infecciones urogenitales, respiratorias y gastrointestinales frecuentes causadas por microorganismos gramnegativos, tales como *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Campylobacter jejuni, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae y especies de Enterobacter, Salmonella* y *Shigella.* Las bacterias suelen desarrollar resistencia a las quinolonas a través de mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de tipo II, o por alteraciones en la expresión de las porinas y las bombas de expulsión de membrana que determinan la concentración de fármaco dentro de la bacteria. Los efectos adversos son poco frecuentes, pero pueden incluir náuseas, vómitos y diarrea.

Las quinolonas actúan inhibiendo una o ambas topoisomerasas de tipo II en las bacterias sensibles, la **ADN girasa** (topoisomerasa II) y la **topoisomerasa IV.** La selectividad de la acción es debida a las diferencias estructurales entre las formas bacterianas y eucarióticas de esas enzimas. Las quinolonas inhiben principalmente la ADN girasa en bacterias gramnegativas, e inhiben la topoisomerasa IV en microorganismos grampositivos como *Staphylococcus aureus.* Como *S. aureus* es omnipresente, las quinolonas son menos eficaces en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria. Por lo tanto, esta clase de fármacos se utiliza con mayor frecuencia para tratar infecciones por microorganismos gramnegativos.

El mecanismo de acción de las quinolonas implica alterar la función de las topoisomerasas de tipo II bacterianas. Normalmente, las topoisomerasas de tipo II se unen a las dos cadenas de la molécula de ADN y las cortan, permitiendo que otro segmento de la misma molécula pase a través de la rotura de la doble cadena del ADN (v. fig. 33-4). Las quinolonas inhiben estas enzimas antes de que el segundo segmento de ADN pueda pasar a través, por lo que estabilizan el complejo en la forma en la que el polímero de ADN está roto. A concentraciones bajas, las quinolonas inhiben las topoisomerasas de tipo II de forma reversible y su acción es bacteriostática. Sin embargo, a concentraciones más altas, que se consiguen fácilmente en los pacientes, las quinolonas convierten las topoisomerasas en agentes que lesionan el ADN al estimular la disociación de las subunidades de la enzima del ADN roto. El ADN doblemente seccionado no puede replicarse, y la transcripción no puede continuar a través de estos cortes. La propia rotura de la doble cadena en sí y/o la respuesta bacteriana a la rotura conduce finalmente a la muerte celular. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, los antibióticos quinolónicos son bactericidas.

Inhibidores de la transcripción: derivados de la rifamicina

La **rifampicina** y su congénere de estructura similar, **rifabutina,** son dos derivados semisintéticos del antibiótico natural **rifamicina B** (v. fig. 33-8). Aunque la rifampicina puede utilizar-

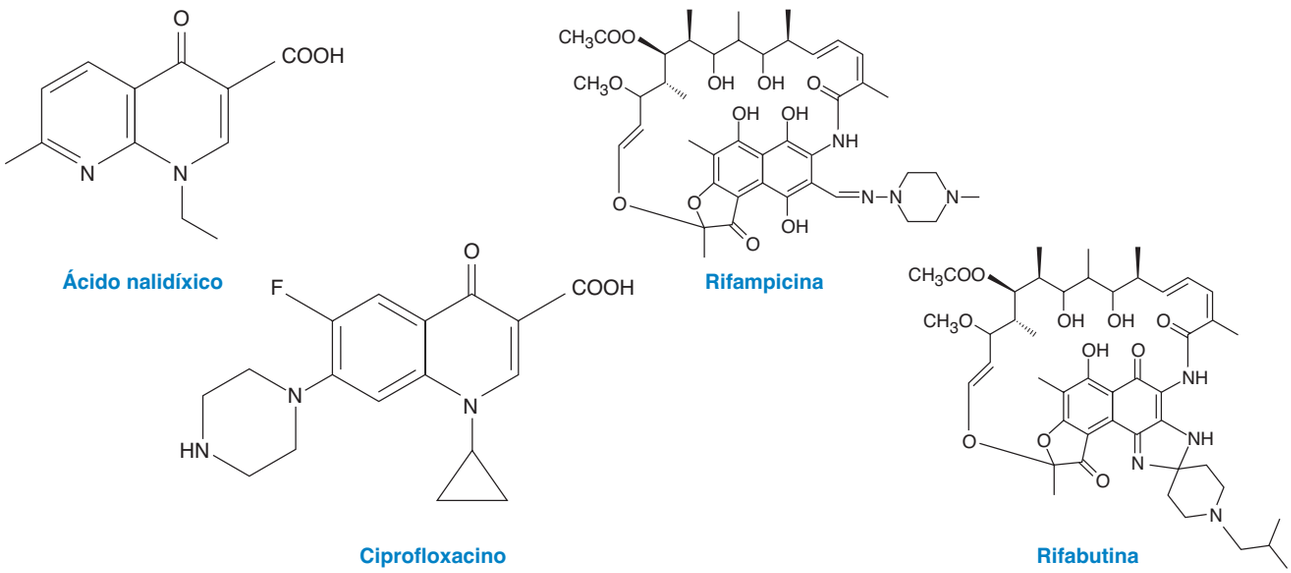


FIGURA 33-8. Estructuras de los fármacos antimicrobianos que actúan sobre las topoisomerasas y la transcripción bacterianas. El ácido nalidíxico y el ciprofloxacino son antibióticos quinolónicos que inhiben las topoisomerasas de tipo II bacterianas. La rifampicina y la rifabutina inhiben la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN.

se para la profilaxis de las infecciones meningocócicas y para el tratamiento de algunas otras infecciones bacterianas, su uso principal es en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. La rifampicina es particularmente efectiva contra las micobacterias residentes en los fagosomas, ya que es bactericida para las bacterias tanto intracelulares como extracelulares. Además, la rifampicina aumenta la actividad *in vitro* de la **isoniazida,** otro fármaco de primera línea que se utiliza en la terapia de combinación de la tuberculosis (v. caps. 34 y 40).

Las rifamicinas ejercen su actividad bactericida frente a micobacterias formando un complejo muy estable con la ARN polimerasa dependiente de ADN, inhibiendo de este modo la síntesis de ARN. Los fármacos se dirigen a la subunidad β de la ARN polimerasa bacteriana. La rifampicina permite la iniciación de la transcripción, pero a continuación bloquea la elongación una vez que la longitud del ARN naciente llega a dos o tres nucleótidos. Aún no se ha aclarado exactamente cómo se produce este proceso con las rifamicinas y todas las ARN polimerasas bacterianas; sin embargo, en el caso de una ARN polimerasa bacteriana, existe evidencia cristalográfica de que la rifampicina obstruye el camino por el que el ARN naciente emerge de la enzima. La rifampicina muestra una elevada selectividad para las bacterias, ya que las polimerasas de los mamíferos (incluso las de las mitocondrias, que se consideran similares a las bacterias) sólo se inhiben por la rifampicina a concentraciones mucho más altas. Por lo tanto, la rifampicina suele ser bien tolerada y la incidencia de efectos adversos (normalmente, exantema, fiebre, náuseas, vómitos e ictericia) es baja.

Debido a que la rápida aparición de resistencias hace que la monoterapia de la tuberculosis sea no sólo ineficaz sino también contraproducente, la rifampicina se administra en combinación con otros fármacos antituberculosos. Los ensayos *in vitro* muestran que 1 de cada 10^6 a 10^8 bacilos de la tuberculosis pueden desarrollar resistencia a la rifampicina a través de un proceso de mutación de un solo paso que parece afectar al lugar de unión del fármaco en la polimerasa. Sin embargo, como componente de un régimen terapéutico de múltiples fármacos, la rifampicina puede enlentecer notablemente el ciclo vital de reactivación de una tuberculosis latente (v. cap. 40).

Inhibidores de la traducción

Tres consideraciones generales se aplican a los inhibidores de la traducción bacteriana. En primer lugar, *los inhibidores de la traducción se dirigen a la subunidad 30S o a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.* A continuación se comentan los inhibidores de la traducción comparando la inhibición 30S frente a la inhibición 50S (tabla 33-1).

La segunda consideración se refiere a la selectividad. *Además de sus efectos inhibidores sobre los ribosomas bacterianos, los inhibidores de la síntesis de proteínas pueden afectar a los ribosomas mitocondriales de los mamíferos, a los ribosomas citosólicos o a ambos.* La inhibición de los ribosomas del hospedador es un mecanismo frecuente por el que estos fármacos pueden producir efectos adversos. En el caso de algunos antibióticos, como el cloranfenicol, la inhibición de los ribosomas de los mamíferos representa un gran inconveniente y puede conducir a efectos graves, incluso letales. Las tetraciclinas también pueden inhibir los ribosomas de mamíferos *in vitro;* por fortuna, sin embargo, esta clase de fármacos se concentra selectivamente en las bacterias. Algunos de los otros inhibidores de la traducción presentan poca o ninguna inhibición de los ribosomas de mamíferos a concentraciones clínicamente relevantes; para estos fármacos, la toxicidad limitante de la dosis parece ser atribuible a otros mecanismos. Al igual que con la mayoría de los antibióticos de amplio espectro disponibles por vía oral, los efectos adversos gastrointestinales parecen ser debidos a la eliminación de la flora intestinal normal.

Un giro interesante en el tema de la selectividad surgió en la década de 1990. Se descubrió que algunos antibióticos aminoglucósidos, macrólidos y lincosamidas muestran cierta eficacia contra los microorganismos eucariotas (p. ej., protozoos parásitos) que producen infecciones oportunistas en pacientes con si-

TABLA 33-1. Lugares y mecanismos de acción de los antibióticos inhibidores de la traducción

FÁRMACO O CLASE	SITIO DE ACCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN
Fármacos que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma		
Aminoglucósidos	ARNr 16S	Provocan error de lectura; a concentraciones más altas, detienen la síntesis de proteínas
Espectinomicina	ARNr 16S	Inhibe la translocación
Tetraciclinas	ARNr 16S	Bloquean la unión del aminoacil ARNt en el sitio A
Fármacos que actúan sobre la subunidad 50S ribosómica		
Macrólidos	ARNr 23S	Inhiben la translocación mediante el bloqueo de la cadena polipeptídica en formación
Cloranfenicol	ARNr 23S	Inhibe la formación del enlace peptídico, al interferir con el posicionamiento del ARNt
Lincosamidas	ARNr 23S	Inhiben la formación del enlace peptídico mediante el bloqueo de la cadena creciente de polipéptidos e inhibiendo los sitios A y P
Estreptograminas	ARNr 23S	Inhiben la formación del enlace peptídico inhibiendo los sitios A y P; un segundo componente se superpone con el mecanismo de acción de los macrólidos
Oxazolidinonas	ARNr 23S	Inhiben la formación del enlace peptídico mediante el bloqueo de la unión del grupo aminoacil al sitio A
Pleuromutilinas	ARNr 23S	Inhiben la formación del enlace peptídico mediante la inhibición de los sitios A y P

da y en otros individuos inmunodeprimidos. En estos microorganismos, parece ser que la actividad de los antibióticos puede atribuirse a la inhibición de la síntesis de proteínas en los orgánulos del microorganismo (v. cap. 36).

La tercera consideración es que *la inhibición completa de la síntesis de proteínas no es suficiente para matar la bacteria*. Las bacterias pueden generar diversas respuestas a los distintos tratamientos que reprimen el crecimiento, lo que les permite permanecer en estado latente hasta que se interrumpe el tratamiento. Una de estas respuestas permite que las bacterias sobrevivan a la inhibición completa de la síntesis de proteínas. Como resultado, la mayoría de los inhibidores de la síntesis de proteínas son bacteriostáticos. Los aminoglucósidos son la excepción principal a esta regla.

Fármacos antimicrobianos dirigidos a la subunidad 30S del ribosoma

Aminoglucósidos

Los **aminoglucósidos** se utilizan principalmente para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Estos fármacos son moléculas cargadas que no tienen biodisponibilidad por vía oral, por lo que deben administrarse por vía parenteral. Los aminoglucósidos son la **estreptomicina** (primer aminoglucósido, descubierto en 1944), la **neomicina,** la **kanamicina,** la **tobramicina,** la **paromomicina,** la **gentamicina,** la **netilmicina** y la **amikacina** (fig. 33-9). De éstos, la gentamicina, la tobramicina y la amikacina son los fármacos más utilizados debido a su menor toxicidad y mayor espectro de cobertura contra los microorganismos. (Aun a pesar de que estos fármacos no son activos frente a bacterias anaerobias y muchas bacterias grampositivas.)

Los aminoglucósidos se unen al ARNr 16S de la subunidad 30S y provocan efectos dependientes de la concentración sobre la síntesis de proteínas. A bajas concentraciones, los aminoglucósidos inducen a los ribosomas a una interpretación incorrecta del ARNm durante la elongación, lo que conduce a una síntesis de proteínas que contiene aminoácidos incorrectos. Es lógico inferir, a partir de este efecto, que los aminoglucósidos interfieren en la función de la subunidad 30S de descodificar de ARNm. La cristalografía de complejos 30S-aminoglucósidos ha ayudado en gran medida a nuestro conocimiento del proceso de descodificación. La mejor comprensión del proceso por el que los aminoglucósidos afectan a la descodificación se tiene de la paromomicina, cuya unión a la subunidad 30S provoca un cambio conformacional en el ARNr 16S, que imita el cambio producido por la unión del ARNt anticodón correcto (análogo) a un codón de ARNm. Se cree que este cambio conformacional hace que la subunidad 30S señalice a la subunidad 50S para formar un enlace peptídico, aun cuando en el sitio A esté presente un ARNt incorrecto (fig. 33-10). (La estreptomicina también induce un error de lectura, pero el mecanismo exacto no está claro, ya que se une a una localización diferente pero próxima.) A concentraciones más altas, los aminoglucósidos inhiben por completo la síntesis de proteínas. No se conoce con exactitud cómo se produce esto, aunque *in vitro* existe evidencia de que al menos algunos aminoglucósidos inhiben la translocación y, de hecho, estimulan el movimiento de ARNt en la dirección opuesta (translocación inversa). En las bacterias tratadas, los ribosomas quedan atrapados en los codones de inicio AUG del ARNm. Finalmente, la acumulación de estos complejos de iniciación anormales detiene la traducción, a pesar de la presencia de ribosomas que no están unidos al fármaco.

A diferencia de otros inhibidores de la síntesis de proteínas, los aminoglucósidos son **bactericidas.** Ésta es una característica importante en el tratamiento de las infecciones graves. Aunque no se conoce el mecanismo preciso de la actividad bactericida, ha ganado cierta aceptación un atractivo modelo desarrollado por el difunto Bernard Davis (v. fig. 33-10). El **modelo**

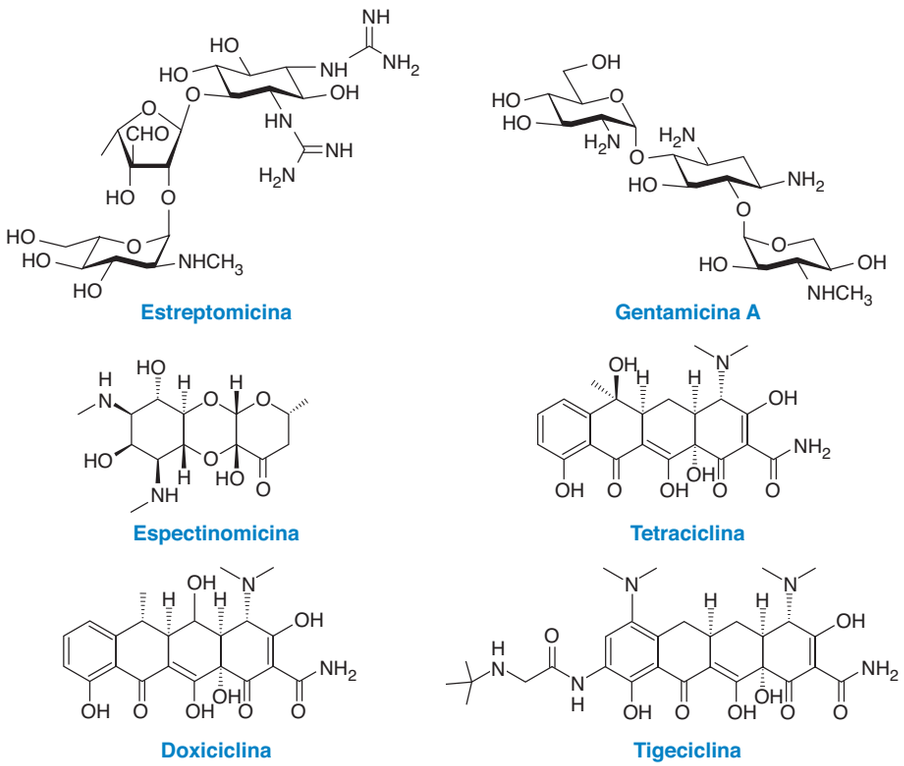


FIGURA 33-9. Estructuras de los fármacos antimicrobianos dirigidos a la subunidad 30S del ribosoma. La estreptomicina y la gentamicina son aminoglucósidos. La espectinomicina está relacionada estructuralmente con los aminoglucósidos. La tetraciclina y la doxiciclina son tetraciclinas. La tigeciclina es una glicilciclina.

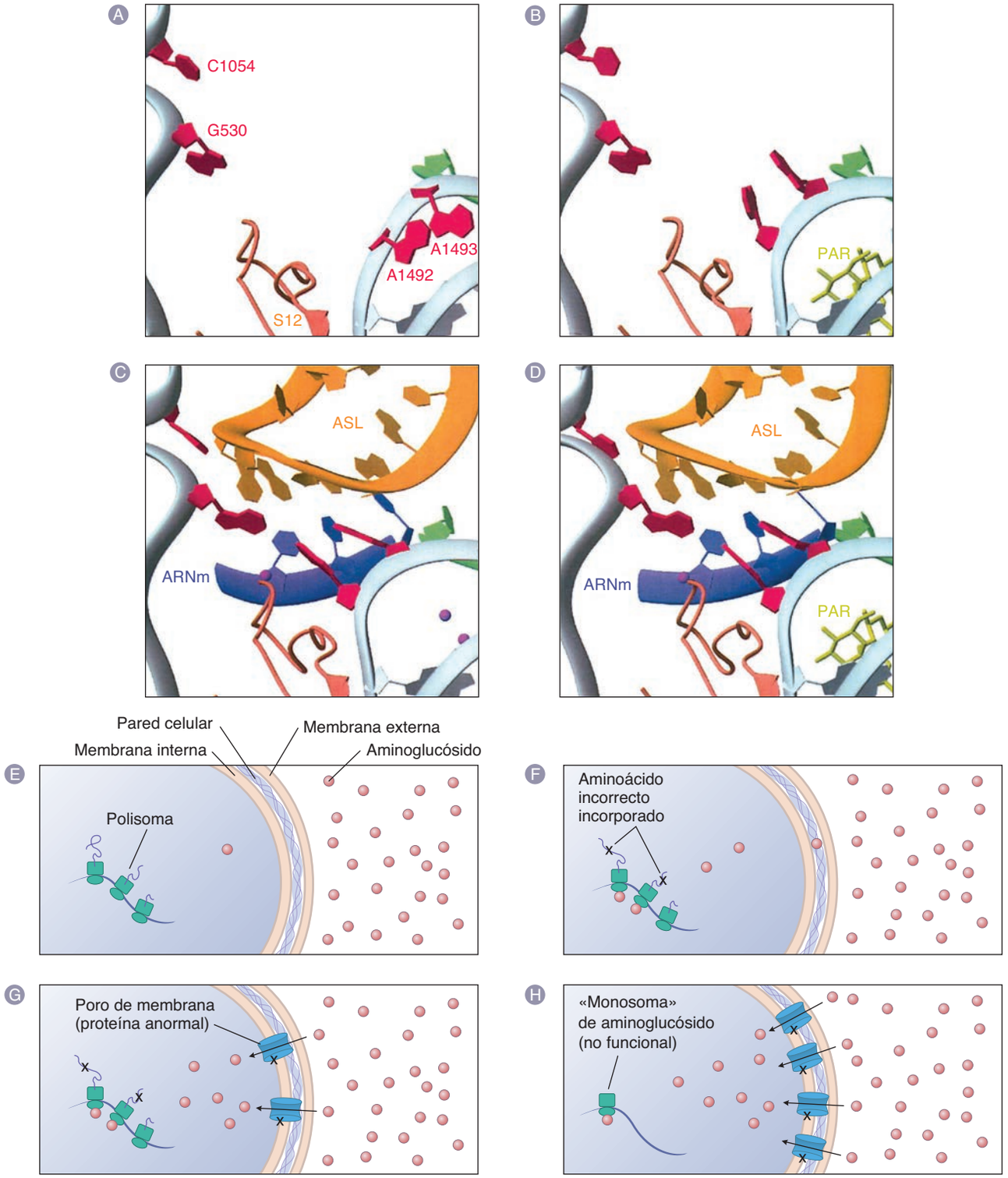


FIGURA 33-10. En conjunto, la alteración de la función de descodificación de la subunidad ribosómica 30S y el modelo de Davis de los efectos dependientes de la concentración de los aminoglucósidos pueden explicar la actividad bactericida de estos fármacos. *Gráficos superiores.* Los análisis cristalográficos muestran que la unión de la paromomicina (un aminoglucósido) a la subunidad 30S del ribosoma provoca un cambio conformacional en el ARNr 16S que imita el cambio causado por la unión de un anticodón ARNt correcto (análogo) a un codón de ARNm. **A)** Un sitio de la subunidad 30S ribosómica natural. Obsérvese que las bases A1492 y A1493 del ARNr 16S se apilan fuera de la bolsa del sitio A. **B)** Sitio A en presencia de paromomicina (PAR). Obsérvese que las bases A1492 y A1493 son desplazadas a la bolsa del sitio A por la unión del fármaco. **C)** Sitio A de la subunidad 30S natural del ribosoma ocupada por ARNm y el bucle anticodón-raíz (ASL) del ARNt. Obsérvese que la ocupación del sitio A por el ARNm y el ARNt «da la vuelta» a A1492 y A1493 para controlar (descodificar) la interacción codón-anticodón. También está involucrado en la descodificación un cambio conformacional en G530. **D)** La paromomicina no altera de forma significativa las conformaciones de A1492 y A1493 en las bolsas ocupadas del sitio A. Sin embargo, al desplazar A1492 y A1493 a sus conformaciones activas (descodificadoras), la paromomicina (y, presumiblemente, otros aminoglucósidos) facilita el emparejamiento de un anticodón ARNt incorrecto (casi análogo) con el codón de ARNm, dando lugar a una interpretación incorrecta del ARNm. →

Davis enmarca el proceso de la muerte celular en términos de efectos dependientes de la concentración de los aminoglucósidos. Cuando el fármaco entra por primera vez en la célula, no se transporta bien a través de las membranas bacterianas. A estas bajas concentraciones iniciales, se produce un error de lectura que conduce a la síntesis de proteínas aberrantes. Algunas de estas proteínas se insertan en las membranas y producen la formación de poros en la membrana que permiten que los aminoglucósidos inunden la célula y detengan por completo la síntesis de proteínas. Como resultado, no se puede reparar el daño a la membrana, y la pérdida de iones y, más tarde, de moléculas más grandes conduce a la muerte celular. En un modelo alternativo también se invoca un error de lectura y un plegamiento incorrecto de las proteínas como pasos clave en la acción bactericida, pero dicho modelo postula que las proteínas mal plegadas son translocadas a través de la membrana bacteriana interna donde activan un sensor de respuesta al estrés. La activación del sensor provoca a continuación la activación de vías de estrés oxidativo, dando lugar al final a la formación de radicales hidroxilo, daño al ADN, proteínas y lípidos, y muerte celular.

Otro aspecto importante de la actividad de los aminoglucósidos es que estos fármacos actúan de forma **sinérgica** con otros fármacos, como los β-lactámicos, que inhiben la síntesis de la pared celular. Por lo tanto, los aminoglucósidos y los β-lactámicos se utilizan a menudo en combinación (v. cap. 40). La explicación que se sugiere con mayor frecuencia para esta sinergia es que la inhibición de la síntesis de la pared celular aumenta la entrada de los aminoglucósidos en la bacteria. La sinergia entre los β-lactámicos y los aminoglucósidos contrasta fuertemente con el antagonismo entre los β-lactámicos y los bacteriostáticos inhibidores de la síntesis de proteínas comentados más adelante.

Se han establecido tres mecanismos generales de resistencia a los aminoglucósidos. En primer lugar, y el más habitual desde el punto de vista clínico, es la producción codificada por plásmidos de una enzima transferasa o de enzimas que inactivan a los aminoglucósidos por adenilación, acetilación, o fosforilación. En segundo lugar, la entrada del fármaco en la célula puede alterarse, quizá por la modificación o eliminación de porinas o de otras proteínas implicadas en el transporte de fármacos. En tercer lugar, la diana del fármaco en la subunidad 30S del ribosoma puede hacerse resistente a la unión del fármaco en virtud de una mutación o por la actividad de alguna enzima codificada por plásmidos.

Además de los distintos tipos generales de toxicidad, como las reacciones de hipersensibilidad y de fiebre inducida por fármacos, los aminoglucósidos pueden producir tres efectos adversos específicos: ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. De estos, la **ototoxicidad** (manifestada como daño acústico o vestibular) es el factor individual más importante que limita el uso de los aminoglucósidos. Existe una gran evidencia de que la ototoxicidad se produce por la inhibición de los ribosomas mitocondriales del hospedador. Se sabe que los aminoglucósidos se acumulan en la perilinfa y endolinfa del oído interno y, en concentraciones elevadas, lesionan las células ciliadas altamente sensibles. Los aminoglucósidos también pueden producir **insuficiencia renal aguda,** al parecer como resultado de la acumulación del fármaco en las células del túbulo proximal. La bioquímica involucrada en esta toxicidad es poco conocida, aunque se sospecha tanto la toxicidad mitocondrial como la perturbación de la membrana plasmática. En concentraciones muy altas, los aminoglucósidos pueden producir bloqueo neuromuscular no despolarizante, que puede causar parálisis respiratoria. Se cree que este efecto es debido a la competición del fármaco con el calcio en los lugares presinápticos, lo que conduce a una reducción de la liberación de acetilcolina, a la ausencia de despolarización de la placa terminal postsináptica y a la parálisis muscular.

Espectinomicina

La **espectinomicina** se une también al ARNr 16S de la subunidad 30S del ribosoma (aunque en un lugar diferente al sitio de unión de los aminoglucósidos) (v. fig. 33-9). Este fármaco permite la formación del complejo 70S pero inhibe la translocación. A diferencia de los aminoglucósidos, la espectinomicina no induce la lectura incorrecta de los codones y no es bactericida. Se administra por vía parenteral y se utiliza clínicamente sólo como una alternativa terapéutica para las infecciones gonocócicas.

Tetraciclinas y glicilciclinas

Las tetraciclinas se han utilizado en clínica durante muchos años. En Estados Unidos se dispone de siete **tetraciclinas: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina** y **minociclina.** Todas ellas son estructuralmente similares y pueden considerarse como un grupo (v. fig. 33-9). Las diferencias en cuanto a eficacia clínica son escasas y se refieren sobre todo a la farmacocinética de la absorción, distribución y excreción de cada una de ellas. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que se utilizan ampliamente.

Las tetraciclinas se unen de forma reversible al ARNr 16S de la subunidad 30S e inhiben la síntesis de proteínas mediante el bloqueo de la unión del aminoacil ARNt al sitio A en el complejo ARNm-ribosoma. Esta acción impide la unión de otros aminoácidos al péptido naciente. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de proteínas no explica totalmente la elevada selectividad bacteriana de las tetraciclinas, ya que estos fármacos también pueden detener *in vitro* la síntesis de proteínas eucarióticas a concentraciones no mucho más altas. *Más bien, la elevada selectividad de las tetraciclinas deriva de la acumulación activa de estos fármacos en las bacterias y no en las células de los mamíferos.* Las tetraciclinas entran en bacterias gramnegativas por difusión pasiva a través de proteínas porinas de la membrana externa, y a continuación por transporte activo (dependiente de energía) a través de la membrana citoplásmica interna. La captación en bacterias grampositivas, tales como *Bacillus anthracis* (el agente causal del carbunco), se produce de manera similar a través de un sistema de transporte dependiente de energía. En cambio, las células de mamíferos carecen del sistema de transporte activo que se encuentra en las bacterias susceptibles.

Gráficos inferiores. El modelo de Davis de la acción de los aminoglucósidos propone que las bajas concentraciones de aminoglucósidos inducen un error de lectura de las proteínas y que las proteínas malinterpretadas (anormales) permiten la entrada de una mayor cantidad de aminoglucósidos en la célula y la detención de la síntesis de proteínas. **E)** Inicialmente, los aminoglucósidos están presentes a bajas concentraciones dentro de la bacteria, a pesar de haber concentraciones extracelulares terapéuticas (altas) de fármaco, porque las bacterias captan escasamente las moléculas de estos fármacos. **F)** Los aminoglucósidos a concentraciones intracelulares bajas se unen a los ribosomas bacterianos y producen la incorporación de aminoácidos incorrectos (lectura incorrecta) en los polipéptidos nacientes. **G)** Las proteínas anormales se insertan en las membranas bacterianas, formando poros y lesionando la membrana. **H)** Las membranas dañadas permiten que nuevas moléculas de aminoglucósido inunden la célula, provocando la inhibición completa de la actividad de los ribosomas. El efecto es irreversible, tal vez debido al atrapamiento de fármacos dentro de la célula («enjaulado»). La lesión de la membrana no puede ser reparada porque no pueden sintetizarse nuevas proteínas, y se produce la muerte celular.

Dado que la selectividad de las tetraciclinas por las bacterias se produce por mecanismos de concentración del fármaco, la resistencia puede producirse a través de un aumento del flujo de salida o disminución de la entrada del fármaco. De hecho, las **bombas de expulsión** codificadas por plásmidos representan el mecanismo más generalizado empleado por los microorganismos resistentes a la tetraciclina. Una segunda forma de resistencia surge por la producción de proteínas que interfieren en la unión de las tetraciclinas a los ribosomas. Y un tercer mecanismo sería la inactivación enzimática de las tetraciclinas.

Una característica farmacocinética importante de las tetraciclinas es la interacción de estos fármacos con los alimentos ricos en calcio, como los productos lácteos, y con medicamentos que contienen cationes divalentes y trivalentes, como los antiácidos. Estos productos y medicamentos alteran la absorción de las tetraciclinas, por lo que éstas suelen tomarse con el estómago vacío. No obstante, una vez que las tetraciclinas están en la circulación, la misma interacción con los cationes, en particular con el calcio, puede provocar el secuestro del antibiótico en los huesos y los dientes, lo que puede conducir a anomalías del desarrollo en pacientes pediátricos. Los dientes también pueden colorearse debido a que las tetraciclinas absorben la radiación ultravioleta y, además, estos fármacos pueden provocar una importante fotosensibilidad cutánea.

La toxicidad renal y las molestias gastrointestinales son los dos efectos adversos más problemáticos de las tetraciclinas, y las náuseas y los vómitos son las razones más comunes para la interrupción prematura de un tratamiento con tetraciclinas. Todas las tetraciclinas se excretan en la orina y la bilis, siendo la orina la principal vía para la mayoría de los fármacos de esta clase. En comparación con las otras tetraciclinas, la **doxiciclina** se excreta escasamente por vía renal, por lo que este fármaco es más seguro para su uso en pacientes con enfermedad renal. Además, la doxiciclina se excreta en las heces en gran parte en forma inactiva, por lo que tiene la ventaja adicional de alterar mínimamente la flora intestinal. Por lo tanto, el uso de doxiciclina se asocia con una menor incidencia de náuseas, vómitos y de sobreinfección por microorganismos patógenos que las otras tetraciclinas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

La **tigeciclina** es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las **glicilciclinas.** Este antibiótico fue autorizado en 2005. La estructura de cuatro anillos de la tigeciclina se asemeja a la de las tetraciclinas (v. fig. 33-9). La tigeciclina tiene un amplio espectro de actividad y ha sido autorizada para administrar por vía intravenosa en el tratamiento de infecciones graves de la piel y abdominales y para la neumonía adquirida en la comunidad producida por microorganismos susceptibles.

Fármacos antimicrobianos dirigidos a la subunidad 50S del ribosoma

Los antibióticos dirigidos a la subunidad 50S disponibles en clínica (es decir, los macrólidos, el cloranfenicol, las lincosamidas, las estreptograminas, las oxazolidinonas y las pleuromutilinas) se unen a una pequeña región del ARNr 23S cerca del centro activo de la peptidil transferasa. Las pequeñas diferencias en sus sitios de unión pueden ser responsables de las diferencias en los detalles de sus mecanismos de acción.

Macrólidos y cetólidos

Los macrólidos se denominan así por sus grandes anillos lactona. Unidos a estos anillos se encuentran uno o más desoxiazúcares (fig. 33-11). La **eritromicina** es el miembro mejor conocido de este grupo. Dos derivados semisintéticos de la eritromicina, la **azitromicina** y la **claritromicina,** tienen un espectro más amplio y se toleran mejor que la eritromicina, por lo que se utilizan cada vez más. Las macrólidos han demostrado ser especialmente importantes en el tratamiento de las infecciones pulmonares, incluida la legionelosis neumófila. Estos fármacos presentan una excelente penetración en el tejido pulmonar y, lo que es igualmente importante, tienen actividad intracelular frente a *Legionella.*

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos que bloquean el paso de translocación de la síntesis de proteínas dirigiéndose al ARNr 23S de la subunidad 50S. Los macrólidos se unen a un determinado segmento del ARNr 23S y bloquean el túnel de salida por el que emergen los péptidos nacientes, como se ilustra claramente mediante la cristalografía de la eritromicina ligada a la subunidad 50S (fig. 33-12).

El uso de macrólidos se complica por el problema de la resistencia, que normalmente es codificada por plásmidos. Uno de los mecanismos empleados por las cepas resistentes (p. ej., *Enterobacteriaceae*) es la producción de esterasas que hidrolizan los macrólidos. La modificación del sitio de unión en los ribosomas por mutaciones cromosómicas representa un segundo mecanismo de resistencia. Algunas bacterias reducen la permeabilidad de la membrana a los macrólidos o (con más frecuencia) aumentan el transporte activo de expulsión del fármaco. La producción de metilasa explica la gran mayoría de la resistencia a los macrólidos en los organismos grampositivos. La metilasa modifica la diana ribosómica de los macrólidos, lo que conduce a una disminución de la unión del fármaco. La producción constitutiva de metilasa también confiere resistencia a otros fármacos con mecanismos de acción similares, aunque no estén estructuralmente relacionados, como la **clindamicina** y la **estreptogramina B** (v. a continuación).

Las reacciones adversas a la eritromicina por lo general afectan al tracto gastrointestinal o al hígado. La intolerancia gastrointestinal representa la causa más frecuente de interrupción de la eritromicina, ya que el fármaco puede estimular directamente la motilidad intestinal y producir náuseas, vómitos, diarrea y, a veces, anorexia. La eritromicina también puede producir hepatitis colestásica aguda (con fiebre, ictericia e insuficiencia hepática), probablemente por una reacción de hipersensibilidad. Los metabolitos de la eritromicina pueden inhibir ciertas isoenzimas hepáticas del citocromo P450 y, por lo tanto, aumentar la concentración plasmática de muchos fármacos que también son metabolizados por estas enzimas hepáticas. La azitromicina y la claritromicina son generalmente bien toleradas, aunque estos fármacos también pueden causar insuficiencia hepática.

La **telitromicina,** un tercer derivado semisintético de la eritromicina, fue autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2004. Formalmente conocido como **cetólido** en lugar de macrólido, la telitromicina tiene un mecanismo de acción similar a la de los macrólidos, pero con una mayor afinidad por la subunidad 50S ribosómica debido a su capacidad de unirse a un sitio adicional del 23S ARNr. Esta mayor afinidad permite el uso de telitromicina en el tratamiento de infecciones causadas por ciertas cepas de bacterias resistentes a los macrólidos. Al igual que la eritromicina, la telitromicina puede participar en numerosas interacciones farmacológicas, y se han comunicado casos poco frecuentes de necrosis hepática fulminante.

Cloranfenicol

El **cloranfenicol** es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro activo frente a microorganismos tanto aerobios como anaerobios grampositivos y gramnegativos. Los microorganismos más sensibles son *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* y algunas cepas de *Bacteroides.* Sin embargo, el potencial de toxicidad grave ha limitado el uso sistémico de cloranfenicol.

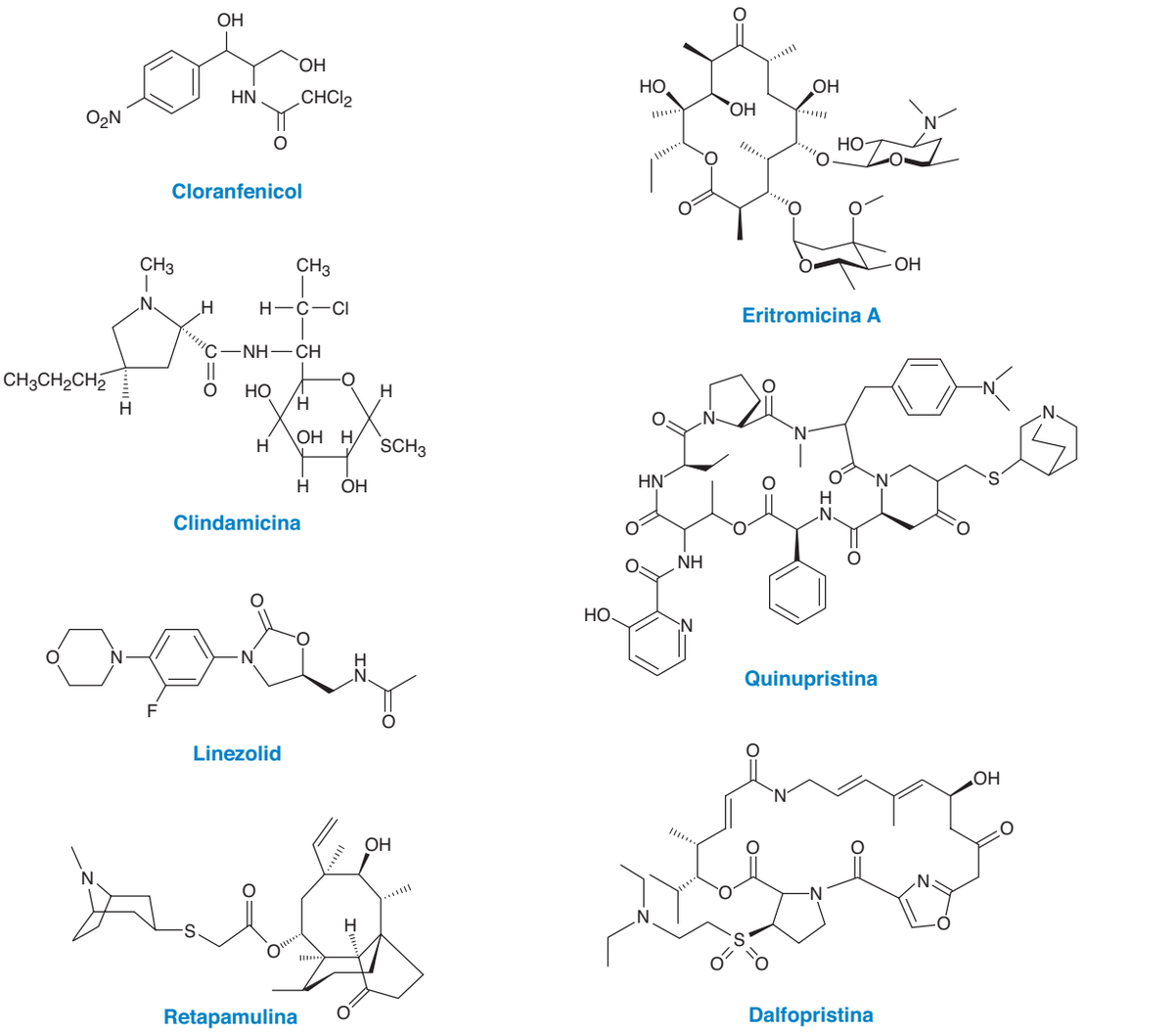


FIGURA 33-11. Estructuras de los fármacos antimicrobianos que se dirigen a la subunidad 50S del ribosoma. Cloranfenicol, eritromicina (un macrólido), clindamicina (una lincosamida), quinupristina (una estreptogramina), dalfopristina (una estreptogramina), linezolid (una oxazolidinona) y retapamulina (una pleuromutilina) inhiben la traducción bacteriana actuando sobre la subunidad 50S del ribosoma.

El fármaco aún se utiliza en algunas ocasiones en el tratamiento de la fiebre tifoidea, la meningitis bacteriana y las ricketsiosis, pero sólo cuando no existen alternativas más seguras, como en el caso de resistencia o de alergias graves a otros fármacos.

El cloranfenicol se une al ARNr 23S e inhibe la formación de enlaces peptídicos. Al parecer, la ocupación de un sitio concreto interfiere en el posicionamiento adecuado del grupo aminoacil del ARNt en el sitio A (fig. 33-12 B).

Los microorganismos han desarrollado resistencia al cloranfenicol por dos mecanismos principales. En amplias poblaciones sensibles al cloranfenicol ha aparecido resistencia de baja intensidad por la selección de mutantes con permeabilidad disminuida al fármaco. El tipo clínicamente más trascendente de resistencia al cloranfenicol ha surgido a partir de la difusión de **acetiltransferasas** específicas codificadas por plásmidos (de las cuales se han caracterizado por lo menos tres tipos) que inactivan el fármaco.

El mecanismo fundamental subyacente en la toxicidad del cloranfenicol parece implicar la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales. Una manifestación de esta toxicidad es la **insuficiencia circulatoria aguda** por cloranfenicol (conocida con el nombre de **síndrome del recién nacido gris),** que puede producirse cuando se administra cloranfenicol en altas dosis a los recién nacidos. Los recién nacidos carecen de un mecanismo eficaz de conjugación con ácido glucurónico para la degradación y desintoxicación de cloranfenicol, por lo que el fármaco puede acumularse hasta valores tóxicos y producir vómitos, flacidez, hipotermia, color gris, dificultad respiratoria y acidosis metabólica. Con mayor frecuencia, el cloranfenicol produce depresión reversible de la eritropoyesis relacionada con la dosis y molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). La **anemia aplásica,** una toxicidad poco frecuente pero potencialmente mortal, se produce por un mecanismo idiopático independiente de la dosis.

De especial interés son los efectos adversos que el cloranfenicol puede producir cuando se administra junto con otros fármacos. Al igual que los macrólidos, el cloranfenicol aumenta la semivida de algunos fármacos como la fenitoína y la warfarina, por inhibición de las enzimas del citocromo P450 que metabolizan estos fármacos. El cloranfenicol también antagoniza los efectos bactericidas de las penicilinas y los aminoglucósidos, al igual que otros inhibidores bacteriostáticos de las síntesis de proteínas de los microorganismos.

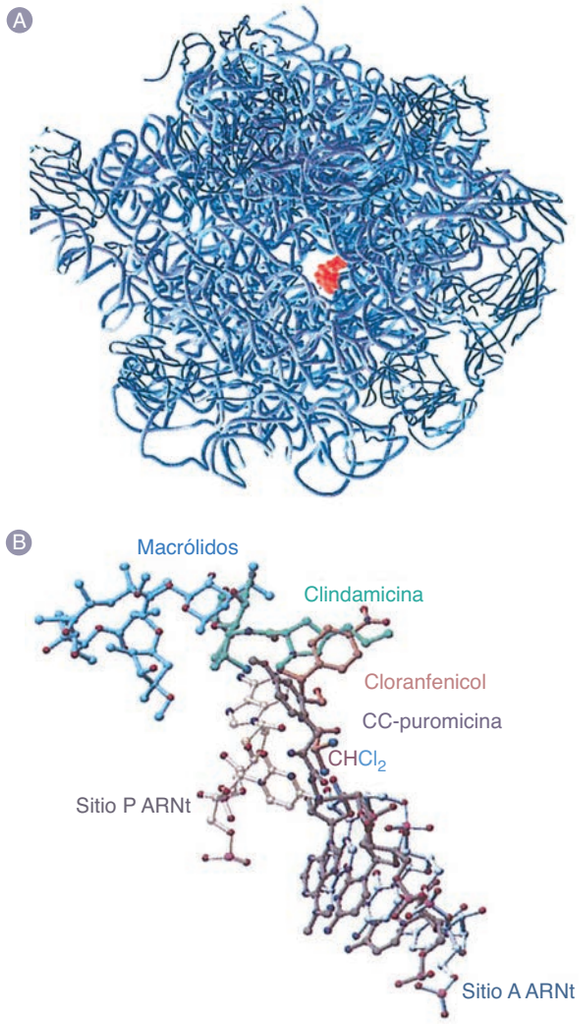


FIGURA 33-12. Mecanismo de acción de la eritromicina, la clindamicina y el cloranfenicol mediante análisis cristalográfico de fármacos unidos a la subunidad 50S del ribosoma. A) La eritromicina se une a un segmento específico del ARNr 23S y bloquea el túnel de salida por el que emergen los péptidos nacientes. **B)** La clindamicina y el cloranfenicol tienen sitios de unión que se superponen parcialmente en la subunidad 50S del ribosoma. Estos sitios se encuentran cerca del sitio de unión de los macrólidos. También se muestran las posiciones del sitio A y del sitio P del ARNt.

Lincosamidas

La principal **lincosamida** de uso clínico es la **clindamicina** (v. fig. 33-11). La clindamicina bloquea la formación de enlaces peptídicos, al parecer, a través de interacciones tanto con el sitio A (al igual que el cloranfenicol) como con el sitio P (fig. 33-12 B).

Las indicaciones más importantes de la clindamicina son el tratamiento de infecciones anaerobias graves causadas por *Bacteroides* y el tratamiento de infecciones mixtas con participación de otros anaerobios. La clindamicina ha sido implicada como una posible causa de **colitis seudomembranosa** causada por sobreinfección por *Clostridium difficile*. Durante la administración de clindamicina o de otros antibióticos orales de amplio espectro, se selecciona *C. difficile*, un miembro poco frecuente de la flora fecal normal. *C. difficile* elabora una citotoxina que puede causar colitis caracterizada por ulceraciones de la mucosa, diarrea y fiebre. Este grave efecto adverso es una preocupación importante del uso de clindamicina por vía oral.

Estreptograminas

En 1999, la FDA autorizó el primer fármaco inhibidor de la síntesis de proteínas de la clase **estreptogramina.** El fármaco es una mezcla de dos sustancias químicas distintas: **dalfopristina,** una estreptogramina del grupo A, y **quinupristina** una estreptogramina del grupo B (v. fig. 33-11). Dalfopristina/quinupristina fue autorizado para el tratamiento de infecciones graves o potencialmente mortales causadas por *Enterococcus faecium* o *Streptococcus pyogenes* resistentes a la vancomicina. Las estreptograminas inhiben la síntesis proteica al unirse al centro de la peptidil transferasa del ARNr 23S bacteriano. Las mutaciones y las modificaciones que afectan a esta región pueden conferir resistencia. El sitio de unión para el componente B se superpone con el de los macrólidos y se cree que, al igual que éstos, las estreptograminas bloquean la emergencia de los péptidos nacientes del ribosoma. El componente A se une a un sitio que se superpone a los sitios A y P del centro de la peptidil transferasa, y puede inhibir la peptidil transferasa *in vitro*.

Las estreptograminas son inusuales entre los antibióticos 50S, ya que son bactericidas contra muchas, pero no todas, las especies bacterianas sensibles. Aún no se tiene una clara explicación para este fenómeno; la hipótesis actual es que, a diferencia de otros antibióticos 50S, las estreptograminas inducen un cambio conformacional en el ribosoma, que es reversible sólo después de su disociación de la subunidad.

Oxazolidinonas

En 2000, la FDA autorizó el **linezolid** (v. fig. 33-11), el primero de la clase **oxazolidinona** de fármacos antibacterianos. El linezolid presenta una excelente actividad frente a bacterias grampositivas resistentes a fármacos, como *S. aureus* resistente a la meticilina, estreptococos resistentes a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina. Aunque inicialmente existía controversia sobre el mecanismo exacto de acción del linezolid, los análisis cristalográficos han localizado el sitio de unión del fármaco en una bolsa del sitio A, donde se une normalmente el grupo aminoácido del aminoacil ARNt. Por otra parte, las mutaciones en el ARNr 23S pueden conferir resistencia al fármaco. Estos resultados y los de los estudios bioquímicos sugieren que el linezolid bloquea las interacciones productivas de los aminoacil ARNt en el sitio A, en el centro activo de la peptidil transferasa.

Pleuromutilinas

En 2007, la FDA autorizó la **retapamulina** (v. fig. 33-11), el primer fármaco de la clase **pleuromutilina** de antibióticos. Este fármaco se utiliza como un tratamiento tópico para las infecciones bacterianas de la piel, y su mecanismo de acción es relativamente bien conocido. Al igual que el linezolid, las pleuromutilinas se unen a una bolsa del sitio A del centro activo de la peptidil transferasa donde se une normalmente el aminoacil ARNt. A diferencia del linezolid, la unión de la pleuromutilina también se extiende al sitio P. Por lo tanto, el sitio de unión de las pleuromutilinas es similar al de las estreptograminas del grupo A. Las ubicaciones de las mutaciones que confieren resistencia a la pleuromutilinas son compatibles con este sitio de unión. Estos fármacos inhiben la formación del enlace peptídico, pero cuando la elongación está ya en marcha y los sitios A y P están ocupados, las pleuromutilinas ya no son activas.

El hecho de que tres de los antibióticos de desarrollo más reciente inhiban el ribosoma hace hincapié en el valor permanente de esta compleja estructura como un objetivo para el desarrollo de nuevos fármacos. Existe un gran esfuerzo continuo para descubrir nuevos inhibidores de la síntesis de proteínas, y este

trabajo es facilitado por la disponibilidad de estructuras de los ribosomas para unirse a los fármacos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Diversas clases de antibióticos tienen como objetivo o diana la maquinaria bacteriana responsable de los procesos centrales del dogma de la biología molecular, alterando la expresión de los genes bacterianos en varias fases. La mayoría de estos fármacos presentan una unión selectiva a enzimas o ARN bacterianos y tienen relativamente pocos efectos adversos. No obstante, todos se asocian con algún grado de toxicidad, y algunos (p. ej., el cloranfenicol) tienen un uso clínico limitado, debido a su capacidad para producir efectos adversos potencialmente mortales. Varias de estas clases de antibióticos, las quinolonas, los derivados de la rifamicina y diversos inhibidores de la síntesis de proteínas son bactericidas, pero la mayoría de los inhibidores de la síntesis de proteínas son bacteriostáticos. La resistencia a los antibióticos es un problema persistente y grave con todos estos fármacos. A pesar de que la aparición de resistencias es una consecuencia esperada del uso de antibióticos, la administración juiciosa de los fármacos, los tratamientos combinados y el desarrollo continuo de nuevos antibióticos puede combatir la aparición de resistencias. El desarrollo de las nuevas clases, glicilciclinas, estreptograminas, oxazolidinonas y pleuromutilinas, inhibidoras de los ribosomas bacterianos es un avance importante en la búsqueda de fármacos eficaces contra las bacterias resistentes. Una mejor compresión de los mecanismos de acción de estos fármacos nos dará información sobre la biología básica de la traducción y ayudará a definir nuevas dianas bioquímicas para la intervención farmacológica.

Lecturas recomendadas

Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001;104:901–912. *(Mecanismo de acción de la rifampicina.)*

Kohanski MA, Dwyer DJ, Wierzbowski J, et al. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death. *Cell* 2008;135:679–690. *(Presenta un nuevo modelo de la acción bactericida de los aminoglucósidos.)*

Ogle JM, Murphy FV, Tarry MJ, et al. Selection of tRNA by the ribosome requires a transition from an open to a closed form. *Cell* 2002;111:721–732. *(Bases estructurales del mecanismo de lectura incorrecta de los codones inducido por los aminoglucósidos.)*

Steitz TA, Moore PB. RNA, the first macromolecular catalyst: the ribosome is a ribozyme. *Trends Biochem Sci* 2003;28:411–418. *(Revisión de la función del ARN como diana de la acción de los antibióticos en la subunidad 50S.)*

Walsh CT. *Antibiotics: actions, origins, resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003. *(Revisión de la síntesis, acción y mecanismos de resistencia de los antibióticos.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones bacterianas: replicación, transcripción y traducción del ADN

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LAS TOPOISOMERASAS *Mecanismo: inhibición de las topoisomerasas de tipo II bacterianas. A concentraciones terapéuticas, las quinolonas tienen un efecto bactericida al producir la disociación de la topoisomerasa del ADN escindido, dando lugar a roturas en el ADN de doble cadena y a la muerte celular*				
Ciprofloxacino **Gatifloxacino** **Levofloxacino** **Moxifloxacino** **Norfloxacino** **Ofloxacino**	Infecciones por gramnegativos	*Lesión en el cartílago, roturas de tendones, neuropatía periférica, aumento de la presión intracraneal, convulsiones y reacciones graves de hipersensibilidad* Exantema, trastornos gastrointestinales	Administración concomitante de tizanidina (ciprofloxacino) Reacciones de hipersensibilidad a las quinolonas	Las bacterias desarrollan resistencia a través de mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de tipo II, o por alteraciones en la expresión de las porinas y bombas de expulsión de la membrana que determinan la concentración de fármacos dentro de la bacteria Evitar la administración concomitante de tioridazina debido a un aumento del riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*, paro cardíaco)
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPCIÓN *Mecanismo: formación de un complejo estable con la ARN polimerasa dependiente de ADN bacteriano, inhibiendo la síntesis de ARN*				
Rifabutina **Rifampicina**	Profilaxis de infecciones meningocócicas (rifampicina) Infecciones por micobacterias, tales como la tuberculosis	*Trombocitopenia, hepatotoxicidad* Coloración en las lágrimas, el sudor y la orina, enfermedad seudogripal, aumento de la actividad de enzimas hepáticas, trastornos gastrointestinales	Infección activa por *Neisseria meningitidis*	La rifampicina no se usa en régimen de monoterapia, debido al rápido desarrollo de resistencias La rifampicina puede reducir la concentración y la eficacia de la ciclosporina Evitar la administración concomitante de claritromicina con rifabutina, ya que la claritromicina aumenta la concentración plasmática de rifabutina, y la rifabutina reduce la *concentración plasmática* de claritromicina
FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DIRIGIDOS A LA SUBUNIDAD 30S DEL RIBOSOMA *Mecanismo: se unen al ARNr 16S de la subunidad 30S del ribosoma y provocan efectos dependientes de la concentración sobre la síntesis de proteínas. Los aminoglucósidos son bactericidas, evidentemente debido a la inducción de una lectura errónea del ARNm; la lectura incorrecta del ARNm conduce a la síntesis de proteínas aberrantes que pueden activar las vías de estrés oxidativo y/o insertarse en la membrana celular, formando poros que conducen finalmente a la muerte celular. Otros fármacos son bacteriostáticos*				
Aminoglucósidos: **Amikacina** **Gentamicina** **Kanamicina** **Neomicina** **Netilmicina** **Paromomicina** **Estreptomicina** **Tobramicina**	Infecciones graves por gramnegativos	*Ototoxicidad, insuficiencia renal aguda, bloqueo neuromuscular, parálisis respiratoria*	Alergia a los aminoglucósidos	Actúan de forma sinérgica con los antibióticos β-lactámicos La resistencia puede producirse por tres mecanismos: 1. Producción codificada por plásmidos de una enzima transferasa o de enzimas que inactivan los aminoglucósidos 2. Alteración de la entrada de fármacos, posiblemente por la alteración o eliminación de las porinas o de otras proteínas involucradas en transporte de fármacos 3. La mutación de la diana del fármaco en la subunidad 30S del ribosoma
Espectinomicina	Gonorrea (tratamiento alternativo)	Dolor en el lugar de la inyección, náuseas, sensación de mareo, insomnio	Hipersensibilidad a la espectinomicina	Permite la formación del complejo 70S pero inhibe la translocación

Golan3e_CH33_cast.indd 596 18/03/12 20:06

Tetraciclinas: **Clortetraciclina** **Demeclociclina** **Doxiciclina** **Metaciclina** **Minociclina** **Oxitetraciclina** **Tetraciclina**	Se utilizan para tratar diversas infecciones, especialmente las producidas por *Corynebacterium acnes, Haemophilus influenzae, Vibrio cholerae,* espiroquetas, *Mycoplasma pneumoniae,* especies de clamidia y de ricketsias Profilaxis del paludismo (doxiciclina)	*Protuberancia de las fontanelas, trastornos de la coloración e hipoplasia de los dientes y retraso temporal del crecimiento, hepatotoxicidad, seudotumor cerebral* Fotosensibilidad, exantema, molestias gastrointestinales, trastornos vestibulares (minociclina), candidosis	Segunda mitad del embarazo Lactantes Niños hasta 8 años de edad Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tratarse con ninguna tetraciclina, excepto doxiciclina	Las tetraciclinas se transportan activamente dentro de las células bacterianas La resistencia se produce por bombas de expulsión codificadas por plásmidos, producción de proteínas que interfieren en la unión de las tetraciclinas a los ribosomas, o por inactivación enzimática de las tetraciclinas Las tetraciclinas deben administrarse con el estómago vacío, ya que los productos con calcio interfieren en la absorción Evitar la administración conjunta con acitretina, debido a un mayor riesgo de presión intracraneal elevada
Glicilciclinas: **Tigecilina**	Infecciones de la piel o del tejido subcutáneo Infecciones abdominales complicadas Neumonía adquirida en la comunidad	Molestias gastrointestinales	Alergia a la tigeciclina	La estructura es similar a las tetraciclinas
ANTIMICROBIANOS DIRIGIDOS A LA SUBUNIDAD 50S DEL RIBOSOMA *Mecanismo: unión a una pequeña región del ARNr 23S de la subunidad 50S del ribosoma próxima al centro activo de la peptidil transferasa. Todos los fármacos son bacteriostáticos a excepción de las estreptograminas, que son bactericidas*				
Macrólidos y cetólidos: **Azitromicina** **Claritromicina** **Eritromicina** **Telitromicina**	La eritromicina se utiliza para tratar diversas infecciones, especialmente las producidas por *Corinebacterium acnes, Legionella pneumophila, Treponema pallidum* (sífilis), *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia* La claritromicina tiene una mayor actividad frente a *H. influenzae* La azitromicina tiene una mayor actividad frente a *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*	*Hepatitis aguda colestásica, ototoxicidad, necrosis hepática fulminante (poco frecuente, telitromicina)* Molestias gastrointestinales	Insuficiencia hepática	La resistencia puede ser conferida por mutaciones cromosómicas que conducen a la alteración de la unión al ribosoma 50S, la producción de metilasas que alteran el sitio de unión 50S o la producción de esterasas que degradan los macrólidos Los macrólidos y cetólidos inhiben el metabolismo hepático de la ciclosporina, la carbamazepina, la warfarina y la teofilina y pueden dar lugar a concentraciones tóxicas de estos fármacos Los macrólidos eliminan ciertas especies de la flora intestinal que inactivan la digoxina, lo que conduce a una mayor absorción oral de digoxina en algunos pacientes
Cloranfenicol	Antibiótico de amplio espectro activo frente a bacterias (especialmente anaerobias) y ricketsias	*Anemia hemolítica en pacientes con baja dotación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia aplásica, insuficiencia circulatoria aguda por cloranfenicol (síndrome del recién nacido gris)*	Hipersensibilidad al cloranfenicol	El cloranfenicol antagoniza los efectos bactericidas de las penicilinas y los aminoglucósidos La mayoría de las reacciones adversas se deben a la inhibición de la función mitocondrial Inhibe el metabolismo hepático de la warfarina, la fenitoína, la tolbutamida y la clorpropamida y, por tanto, potencia sus efectos
Lincosamidas: **Clindamicina**	Infecciones bacterianas producidas por microorganismos anaerobios	*Colitis seudomembranosa, elevación de la actividad de las enzimas hepáticas, ictericia* Molestias gastrointestinales, exantemas	Hipersensibilidad a la clindamicina	La clindamicina se asocia con el crecimiento excesivo de *C. difficile,* que puede dar lugar a colitis seudomembranosa

Continúa

Golan3e_CH33_cast.indd 597 18/03/12 20:07

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones bacterianas: replicación, transcripción y traducción del ADN *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIMICROBIANOS DIRIGIDOS A LA SUBUNIDAD 50S DEL RIBOSOMA				
Estreptograminas: **Dalfopristina/ quinupristina**	*Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina Infecciones cutáneas producidas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*	Inflamación en el lugar de la inyección, molestias gastrointestinales, hiperbilirrubinemia, artralgias, mialgias, cefalea	Hipersensibilidad a dalfopristina/quinupristina	No deben administrarse concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina debido al riesgo de síndrome serotoninérgico Hay que evitar la coadministración con pimozida, debido a un mayor riesgo de toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes,* paro cardíaco)
Oxazolidinonas: **Linezolid**	Infecciones por bacterias grampositivas, especialmente enterococos resistentes a la vancomicina, *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), *S. agalactiae, S. pneumoniae* (incluidas cepas multirresistentes), y *S. pyogenes* Neumonía nosocomial Infecciones del pie diabético complicadas	*Mielodepresión, neuropatía periférica, neuropatía óptica* Molestias gastrointestinales, cefalea	Hipersensibilidad al linezolid	El mecanismo exacto de acción del linezolid sigue siendo desconocido El linezolid está disponible en formulaciones orales e intravenosas
Pleuromutilinas: **Retapamulina**	Impétigo por SARM o *Streptococcus pyogenes*	Irritación en la zona de aplicación	Sin contraindicaciones específicas	Aplicación tópica para infecciones bacterianas de la piel

Golan3e_CH33_cast.indd 598 18/03/12 20:07

34

Farmacología de las infecciones por bacterias y micobacterias: síntesis de la pared celular

Tania Lupoli, David C. Hooper, Ramy A. Arnaout, Daniel Kahne y Suzanne Walker

INTRODUCCIÓN Y CASO 599-560
BIOQUÍMICA DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA 599
Estructura y función de la pared bacteriana 599
Biosíntesis del peptidoglucano 601
Síntesis de monómeros de mureína 601
Polimerización 604
Entrecruzamiento 604
Síntesis de la pared celular de las micobacterias 604
Autolisinas y degradación de la pared celular 606
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 606
Inhibidores de la síntesis de monómeros de mureína . . . 606
Fosfomicina y fosmidomicina 606
Cicloserina 607
Bacitracina 607
Inhibidores de la polimerización de la mureína 607
Vancomicina, teicoplanina y telavancina 607
Inhibidores del entrecruzamiento de polímeros 608
Antibióticos β-lactámicos: consideraciones generales 608
Antibióticos β-lactámicos: fármacos específicos 610
Inhibidores de la estabilidad de la membrana celular . . . 612
Fármacos activos frente a las micobacterias 612
Etambutol, pirazinamida e isoniazida 612
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 613
Lecturas recomendadas 613

INTRODUCCIÓN

En 1928, Alexander Fleming hizo un descubrimiento casual que revolucionaría el tratamiento de las infecciones bacterianas. Observó que ciertos mohos producen un compuesto que inhibe el crecimiento de las bacterias. El compuesto que aisló fue la **penicilina,** el primero de una larga serie de antibióticos que actúan mediante la inhibición de la biosíntesis de **peptidoglucano,** el principal componente de la pared celular bacteriana. Las propiedades químicas y estructurales únicas del peptidoglucano lo convierten en una diana atractiva e importante para la quimioterapia antibacteriana. Sin embargo, la aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos complican cada vez más el uso clínico de los inhibidores de la síntesis de la pared celular. En este capítulo se analiza la bioquímica de la síntesis del peptidoglucano y se describen los mecanismos de acción, usos y limitaciones de los antibióticos que interfieren en esta vía. Estas limitaciones incluyen la resistencia, la toxicidad y las interacciones farmacológicas. También se comentan los antibióticos que se dirigen a otros componentes esenciales de la pared celular bacteriana.

BIOQUÍMICA DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

Estructura y función de la pared bacteriana

El peptidoglucano, llamado así por su composición de péptidos y azúcares, es una red tridimensional de polímeros de azúcares entrecruzados y péptidos que rodea la célula bacteriana inmediatamente por fuera de la membrana citoplásmica (fig. 34-1). El peptidoglucano se conoce también como **mureína,** término que proviene de la palabra latina *murus* (pared). Casi todas las bacterias con importancia clínica producen peptidoglucano. Las principales excepciones son *Mycoplasma pneumoniae,* que puede causar neumonía atípica, y la forma intracelular (o «cuerpo reticulado») de *Chlamydia trachomatis,* que puede causar una enfermedad de transmisión sexual. El peptidoglucano tiene una importancia fundamental para la supervivencia de las bacterias, que experimentan grandes fluctuaciones en la presión osmótica en función de su entorno. Las capas envolventes de peptidoglucano alrededor de la célula proporcionan la resistencia a la tracción necesaria para soportar las altas presiones de turgencia, que de

Golan3e_CH34_cast.indd 599 18/03/12 20:10

CASO

Es abril de 1953. La guerra de Corea ha llegado a un punto muerto. En el hospital general de Tokio, la sala del Dr. Alan Pierce acaba de recibir una nueva baja del frente. Tres días antes, el soldado Morgan H., de 22 años de edad, había sido atrapado por el fuego de unos francotiradores mientras formaba parte de una patrulla de reconocimiento, y había resultado herido justo por encima de la rodilla izquierda. En la unidad MASH le desbridaron y vendaron la herida e inmediatamente se inició un tratamiento con altas dosis de penicilina. Sin embargo, para cuando el soldado H. llega a Tokio, está débil y delirando, y presenta una fiebre de 39,4 °C. En la inspección inicial, el Dr. Pierce nota en la pierna del soldado un olor empalagoso. Al retirar el vendaje, se encuentra la pierna hinchada por debajo de la rodilla y la herida empapada en pus pútrido sanguinolento. Su diagnóstico es gangrena, una infección causada por la bacteria grampositiva *Clostridium perfringens.* El Dr. Pierce indica la amputación inmediata, con la esperanza de salvar la vida del joven soldado.

El Dr. Pierce está preocupado por el caso. En el último año, ha visto muchas heridas peores que la del soldado H., pero siempre han respondido bien al tratamiento agresivo con penicilina. Mientras piensa sobre ello, recibe la noticia de la llegada de más pacientes, ocho hombres de los que se rumorea que padecen tuberculosis, y que acaban de ser liberados como parte de la operación *Little Switch* de intercambio de prisioneros. El Dr. Pierce sabe que tiene estreptomicina a mano, pero decide ver lo que puede hacer para conseguir un suministro de 6 meses del nuevo fármaco, la isoniazida, de Estados Unidos.

Preguntas

1. ¿Qué prueba podría realizar el Dr. Pierce para confirmar que la infección del soldado H. está causada por un microorganismo grampositivo?
2. ¿Qué es la penicilina, y cuál es su mecanismo de acción?
3. ¿Por qué fracasó la penicilina en el soldado H. aunque este fármaco había funcionado en otros pacientes antes de él?
4. ¿Por qué solicita el Dr. Pierce un suministro de isoniazida desde Estados Unidos?

lo contrario producirían la rotura de la membrana citoplásmica. Puesto que el peptidoglucano es esencial para la supervivencia bacteriana, su biosíntesis es la principal diana de los antibióticos. La clase más amplia y más utilizada de inhibidores de la síntesis de la pared de las células bacterianas, los **antibióticos β-lactámicos,** inhibe las enzimas **transpeptidasas (TP)** que median el entrecruzamiento de los péptidos.

Las bacterias se dividen tradicionalmente en dos grupos, **grampositivas** y **gramnegativas,** según la capacidad relativa de estas bacterias para retener el color morado del cloruro de metilrosanilina, componente de la tinción de Gram, después de ser lavadas con un disolvente orgánico como la acetona. Las bacterias grampositivas retienen la tinción y aparecen de color morado, mientras que las gramnegativas pierden la tinción y aparecen de color rosado por la aplicación posterior del contracolorante monoclorhidrato de rosanilina. La tinción de Gram se utiliza con frecuencia para ayudar a identificar las bacterias presentes en muestras de fluidos corporales como la orina, el esputo o el pus. La tinción de Gram fue una de las formas con las que el Dr. Pierce confirmó el diagnóstico de *Clostridium perfringens* en 1953, y es una técnica que sigue siendo una práctica estándar en la actualidad. La capacidad de retener la tinción de Gram proviene de dos características distintivas de la arquitectura de la pared celular (v. fig. 34-1). En primer lugar, las bacterias gramnegativas poseen una membrana externa, una bicapa asimétrica en la que la capa externa está formada por lipopolisacáridos. Esta

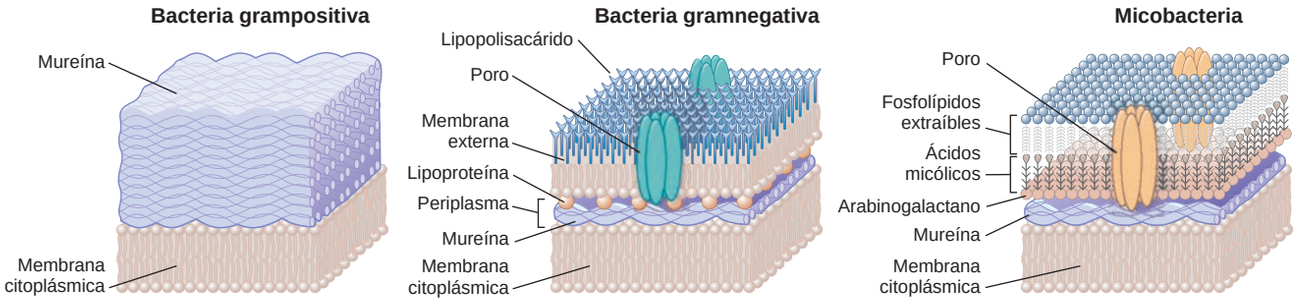


FIGURA 34-1. Arquitectura de la pared celular bacteriana. En las bacterias grampositivas *(izquierda),* la pared celular está formada por una gruesa capa de mureína, a través de la cual pueden difundir los nutrientes, los productos de desecho y los antibióticos. Los ácidos lipoteicoicos de la capa externa de la membrana citoplásmica se intercalan por toda la pared celular de la superficie externa de las bacterias grampositivas *(no se muestra en la figura);* las cadenas laterales hidrófilas de estas moléculas están implicadas en la adherencia y la alimentación bacterianas, y en la evasión del sistema inmunitario del hospedador. En las bacterias gramnegativas *(centro),* la capa de mureína es más delgada y está rodeada por una segunda membrana formada por una bicapa lipídica externa. Las moléculas hidrófilas cruzan esta membrana externa a través de canales, que están formados por una disposición cilíndrica de las proteínas de los poros (porinas). Las bacterias gramnegativas tienen lipopolisacáridos (LPS) en la membrana externa; los LPS son antígenos importantes para la respuesta inmunitaria a los microorganismos gramnegativos. La pared celular de las micobacterias *(derecha),* entre las que se incluyen los agentes causantes de la tuberculosis *(M. tuberculosis)* y de la lepra *(M. leprae),* es análoga a la de las bacterias gramnegativas. La principal diferencia entre la arquitectura de la superficie de las micobacterias y la de las bacterias gramnegativas radica en las estructuras de lípidos por fuera de la capa de mureína. En las micobacterias, la membrana externa contiene ácidos micólicos unidos a arabinogalactano, fosfolípidos extraíbles y otros componentes lipídicos. Se muestra un modelo simplificado de la organización de la membrana externa de las micobacterias.

membrana de estructura poco común forma una barrera de permeabilidad que excluye a una gran variedad de moléculas y limita la penetración de la tinción de Gram en el periplasma, el espacio situado entre las membranas interna y externa, donde se encuentra la capa de peptidoglucano. En segundo lugar, las bacterias grampositivas contienen una capa muy gruesa de mureína, mientras que las gramnegativas tienen sólo una capa delgada. Como la tinción de Gram se une al peptidoglucano y la capacidad de fijación y accesibilidad de la gruesa capa de mureína es mucho mayor en los microorganismos grampositivos, estas bacterias se tiñen de color morado.

La membrana externa de las bacterias gramnegativas no sólo limita la penetración de la tinción de Gram en el periplasma, sino que también evita la penetración de muchas otras moléculas, como los antibióticos dirigidos a la síntesis de peptidoglucano, como la vancomicina y la bacitracina. Por lo tanto, a pesar de que los microorganismos gramnegativos contienen las dianas moleculares de estos antibióticos, no son susceptibles a ellos. Para permitir la captación de los nutrientes hidrófilos y la excreción de los residuos hidrófilos, las bacterias gramnegativas contienen **porinas** en la membrana externa, proteínas que contienen la conformación de barril β y que atraviesan la membrana externa, permitiendo la salida y entrada de ciertas moléculas (v. fig. 34-1). Las porinas son importantes desde el punto de vista farmacológico porque a través de estos poros entran la mayoría de los antibióticos hidrófilos que tienen actividad contra las bacterias gramnegativas, accediendo así a la capa de mureína y a las estructuras situadas bajo esta capa. También son importantes farmacológicamente los **lipopolisacáridos (LPS)** que forman la capa exterior de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Los LPS son moléculas anfipáticas que protegen a las bacterias de las moléculas hidrófilas tóxicas del hospedador, como las sales biliares. Los LPS también son importantes para la adherencia bacteriana a las células del hospedador y para eludir la respuesta inmunitaria de éste. La polimixina es un antibiótico de uso tópico que facilita su propia entrada en el periplasma uniéndose al LPS y alterando la integridad de la membrana externa. Una vez en el periplasma, la polimixina permeabiliza la membrana interna, descargando el potencial de membrana para que las células dejen de producir la energía necesaria para su supervivencia. Aunque la polimixina es demasiado tóxica para su uso sistémico en las personas, su mecanismo de acción sugiere que es posible desarrollar moléculas menos tóxicas que rompan la barrera de la membrana externa y permitan el paso de los antibióticos a sus dianas moleculares en las bacterias gramnegativas.

Las bacterias grampositivas no presentan una membrana externa; por lo tanto, las enzimas extracelulares implicadas en la síntesis de la pared celular son accesibles a una gama más amplia de antibióticos que los que pueden penetrar en los microorganismos gramnegativos. Sin embargo, la pared celular de las bacterias grampositivas no está compuesta simplemente por peptidoglucano; existe un conjunto de otros polímeros de la pared celular que tienen una función importante en la adherencia al tejido del hospedador y en otros aspectos de la patogenicidad. Entre éstos están los **ácidos lipoteicoicos** y los **ácidos teicoicos de la pared,** polímeros aniónicos que están formados habitualmente por repeticiones de fosfatos de azúcares acíclicos con funciones D-alanina y azúcares cíclicos como la glucosa. Los ácidos lipoteicoicos están anclados en la membrana bacteriana y se extienden hasta las capas de peptidoglucano. Los ácidos teicoicos de la pared están unidos covalentemente al peptidoglucano y se extienden a través de su capa más externa y más allá. Estos polímeros son importantes para la infección del hospedador, y sus vías de biosíntesis son dianas potenciales de los antibióticos. En algunos microorganismos grampositivos como *Staphylococcus aureus*, las capas de peptidoglucano están también funcionalizadas con proteínas necesarias para la patogenia. Estas proteínas se unen covalentemente a péptidos no entrecruzados del peptidoglucano mediante enzimas denominadas **sortasas.** Las sortasas también se han sugerido como posibles dianas para antibióticos que podrían evitar la propagación de la infección.

Estas importantes diferencias estructurales en la envoltura celular de las bacterias gramnegativas y grampositivas dan lugar a diferencias en el acceso de los antibióticos a las dianas celulares y también presentan diferentes oportunidades para el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, la biosíntesis de peptidoglucano, que está conservada en los microorganismos gramnegativos y grampositivos, sigue siendo la diana antibacteriana más importante de la envoltura celular. De hecho, la vía de biosíntesis del peptidoglucano es una de entre un número muy pequeño de dianas de amplio espectro que existen en las bacterias patógenas. Las otras dianas de amplio espectro son la síntesis de ADN, la síntesis de ARN y la síntesis de proteínas (v. cap. 33). De estos procesos, sólo la síntesis de peptidoglucano es exclusiva de las bacterias.

Biosíntesis del peptidoglucano

La biosíntesis del peptidoglucano se produce en tres etapas principales. La primera es intracelular y consiste en la síntesis de los monómeros de mureína a partir de los elementos constitutivos aminoácidos y azúcares; la segunda y tercera etapas implican la exportación de estos monómeros de mureína a la superficie de la membrana interna, seguido de su polimerización en polímeros lineales de peptidoglucano y su entrecruzamiento en una malla bidimensional y en un entretejido tridimensional (fig. 34-2). Puesto que los detalles de la síntesis de la pared celular bacteriana pueden resultar abrumadores, es útil tener en cuenta durante la discusión siguiente las tres principales etapas (*síntesis de monómeros, polimerización de glucanos* y *entrecruzamiento de polímeros*). En principio, cualquiera de los pasos bioquímicos de la síntesis de peptidoglucano podría ser una diana para los antibióticos; en la práctica, los antibióticos de uso en clínica se dirigen sólo a algunos de los pasos de estas etapas. Un gran número de metabolitos secundarios producidos por los microorganismos del suelo y marinos también bloquean la síntesis de peptidoglucano, proporcionando un reservorio de compuestos estructural y funcionalmente nuevos para posible desarrollo clínico a medida que nuestros antibióticos actuales fracasan debido a la propagación de las resistencias.

Síntesis de monómeros de mureína

El «monómero de mureína» es un disacárido compuesto por N-acetilglucosamina conectado a través de un enlace β al hidroxilo C4 del ácido N-acetilmurámico, que está funcionalizado en el grupo C3 del lactato con un péptido (v. fig. 34-2). La primera fase de la síntesis de peptidoglucano se realiza en el citoplasma y consiste en la conversión de la UDP-N-acetilglucosamina (UDP-NAG), un nucleótido-azúcar utilizado como elemento básico en muchos polímeros de la pared celular, a ácido UDP-N-acetilmurámico pentapéptido (UDP-NAM-péptido, también conocido como nucleótido de Park). Las dos primeras enzimas en este proceso, MurA y MurB, convierten el hidroxilo C3 de NAG en lactato. La **MurA,** también conocida como enolpiruvato transferasa, transfiere enolpiruvato desde el **fosfoenolpiruvato (PEP)** al UDP-NAG para formar el éter de enol piruvato UDP-NAG (cuadro 34-1). En segundo lugar, la flavoenzima **MurB**

(también conocida como UDP-NAG enolpiruvato reductasa) reduce el doble enlace para producir UDP-NAM, que tiene un carboxilato libre que sirve como asa de la cadena peptídica. El UDP-NAM es un azúcar exclusivo de las bacterias y, por lo tanto, su biosíntesis ofrece oportunidades para posibles antibióticos selectivos. Un antibiótico de uso en clínica que bloquea la síntesis de UDP-NAM es la **fosfomicina,** un análogo del PEP que inhibe la MurA.

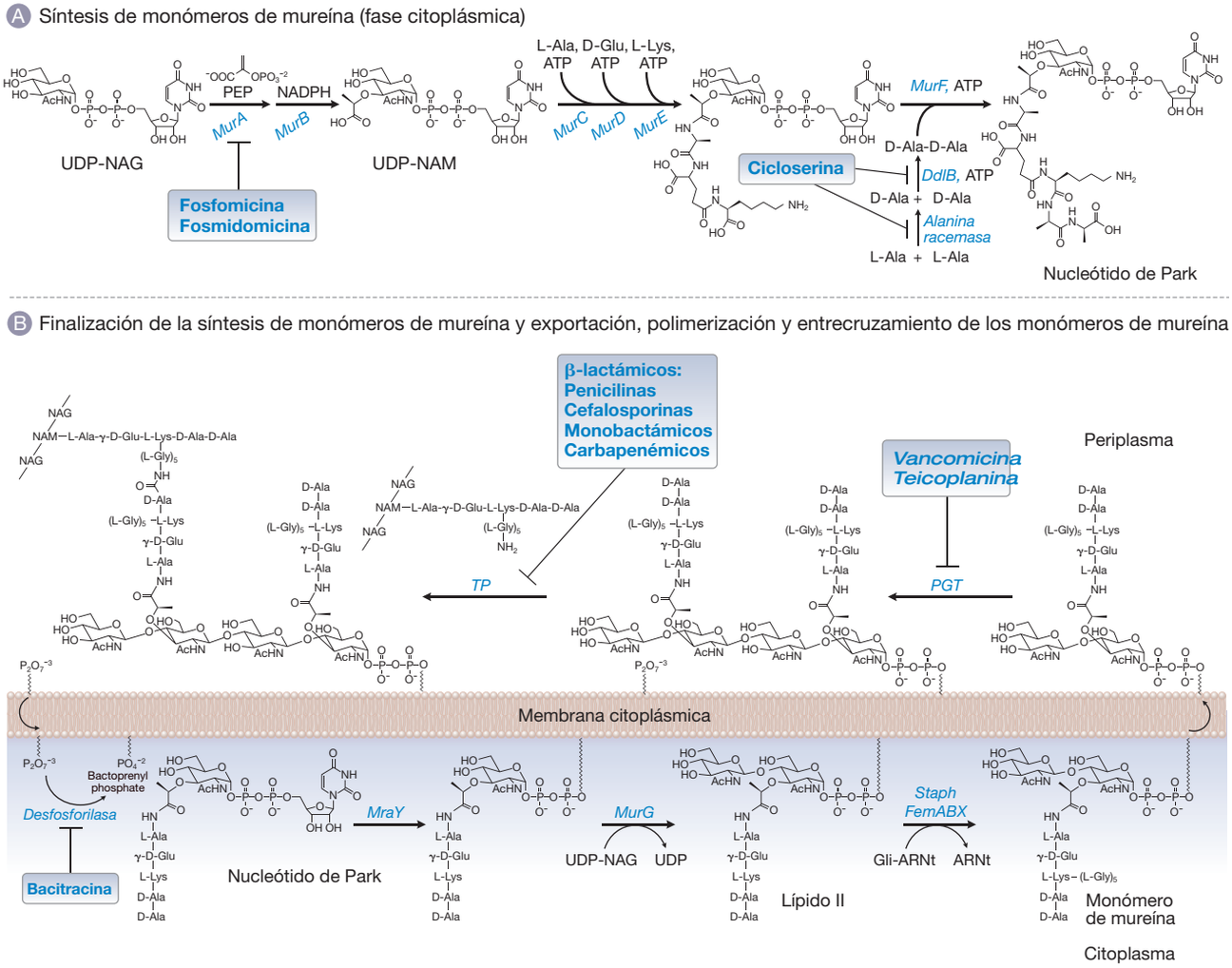


FIGURA 34-2. Biosíntesis de la pared celular bacteriana y su inhibición por agentes farmacológicos. La biosíntesis de la pared celular bacteriana puede dividirse en tres grandes etapas. **A)** En la fase citoplásmica de la síntesis de monómeros de mureína, la glucosa es amidada y fosforilada a glucosamina-1-fosfato *(no mostrado),* que es acetilada y conjugada con un nucleótido difosfato de uridina (UDP) por la enzima GlmU *(no se muestra)* para formar UDP-N-acetilglucosamina (UDP-NAG). La adición de fosfoenolpiruvato (PEP) por la enolpiruvato transferasa (MurA) y la reducción del producto resultante por la MurB forma ácido UDP-N-acetilmurámico (UDP-NAM). EL NAG y el NAM son los elementos constitutivos azúcares para la síntesis posterior de la pared celular. Las MurC, MurD y MurE añaden secuencialmente los aminoácidos L-alanina, D-glutamato y L-lisina al UDP-NAM. En algunas bacterias, se añade ácido diaminopimélico (DAP) en lugar de L-lisina. La alanina racemasa convierte la L-alanina en D-alanina, y la D-Ala-D-Ala ligasa B (DdlB) forma el dipéptido D-Ala-D-Ala. Este dipéptido es añadido a continuación al tripéptido L-Ala-D-Glu-L-Lys (o L-Ala-D-Glu-DAP) por la MurF, dando lugar a una molécula de UDP-NAM unida a cinco aminoácidos (nucleótido de Park). La fosfomicina y la fosmidomicina son inhibidores selectivos de MurA. La cicloserina inhibe tanto la alanina racemasa como la DdlB, evitando así la adición de residuos de alanina a la cadena peptídica en crecimiento. **B)** La enzima MraY transfiere el complejo NAM-pentapéptido desde el UDP al bactoprenol portador de lípidos, y la MurG añade NAG desde el EDP-NAG. En algunas bacterias, se pueden añadir de uno a cinco aminoácidos a la L-lisina o al DAP para formar un peptidoglucano ramificado; los aminoácidos se añaden a partir de aminoacil-ARNt. (Aquí, como ejemplo, se agregan cinco residuos de glicina desde glicil-ARNt.) Esto completa la síntesis del monómero de mureína.

En la etapa de exportación y polimerización de los monómeros de mureína, el complejo bactoprenol-peptidoglucano es transportado desde la membrana bacteriana interna al espacio periplásmico, donde las peptidoglucano glucosiltransferasas (PGT) unen el monómero de mureína a la cadena de peptidoglucano en crecimiento. Al mismo tiempo, el bactoprenil es liberado para facilitar un nuevo ciclo de translocación de monómeros de mureína. El bactoprenil difosfato es desfosforilado a bactoprenil fosfato por la desfoforilasa, regenerando la forma del portador de lípidos que puede reaccionar con el nucleótido de Park.

En la etapa final de la biosíntesis de la pared celular, los polímeros glucopéptidos adyacentes se entrecruzan en una reacción catalizada por transpeptidasas bacterianas (TP). En el ejemplo que se muestra, una TP entrecruza un pentapéptido de glicina en una cadena de peptidoglucano con un residuo de D-Ala en una cadena de peptidoglucano adyacente; como se muestra en detalle en la figura 34-3, el residuo D-Ala terminal se desplaza en esta reacción.

La bacitracina inhibe la desfosforilación del bactoprenol y, por tanto, interrumpe la síntesis y exportación de los monómeros de mureína. La vancomicina, la telavancina *(no se muestra)* y la teicoplanina unen el terminal D-Ala-D-Ala de la unidad monomérica de mureína conjugada con bactoprenol y así evitan la adición mediada por PGT del monómero de mureína a la cadena de peptidoglucano en crecimiento. Los antibióticos β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos) inhiben las TP que entrecruzan los polímeros de peptidoglucano adyacentes.

CUADRO 34-1. Enzimas de la biosíntesis de la pared celular

Como la mayoría de las enzimas, las enzimas de la biosíntesis de la pared celular se conocen por varios nombres. La convención de la nomenclatura de las Mur que se utiliza aquí es la de reciente aparición, aunque las enzimas aún se conocen por los siguientes nombres descriptivos (entre otros):

GlmU	Diamino N-acetil transferasa
MurA	Enolpiruvato transferesa
MurB	UDP-NAG-enolpiruvato reductasa
MurC	UDP-NAM-L-Ala sintetasa
MurD	UDP-NAM-L-Ala-D-Glu sintetasa
MurE	UDP-NAM-L-Ala-D-Glu-2,6-diaminopimelato sintetasa
MurF	UDP-NAM-tripéptido-D-Ala-D-Ala sintetasa
MraY	UDP- NAM-pentapéptido: undecaprenilfosfato transferasa
MurG	Undecaprenildifosfo-NAM-pentapéptido:NAG transferasa

Nota: Undecaprenol es otra denominación del bactoprenol

El componente peptídico del UDP-NAM-péptido se ensambla sobre el C3 del lactato a partir de aminoácidos y dipéptidos por una serie de ligasas dependientes de ATP. **MurC, MurD** y **MurE** añaden secuencialmente al UDP-NAM los aminoácidos L-alanina, D-glutamato y un diaminoácido, ya sea L-lisina o ácido **diaminopimélico (DAP).** El DAP se diferencia de la lisina en que tiene un grupo carboxilo, así como una amina en la cadena lateral. La mayoría de bacterias grampositivas utilizan L-lisina, mientras que una minoría de las bacterias grampositivas y todas las bacterias gramnegativas conocidas utilizan DAP. Esto es especialmente significativo, ya que el meso-DAP (*m*-DAP) no se encuentra en los humanos y, por tanto, ofrece una diana única para el desarrollo de nuevos fármacos.

La formación de péptidos continúa con la adición del dipéptido D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) a la cadena en crecimiento. El dipéptido se sintetiza a partir de dos moléculas de L-alanina en dos reacciones. Como los aminoácidos suelen estar disponibles en el medio ambiente en la conformación L, que es la conformación que se encuentra en la mayoría de las proteínas de los mamíferos, la primera reacción requiere la transformación de dos moléculas de L-alanina en D-alanina. Esta reacción es catalizada por la enzima **alanina racemasa.** (Del mismo modo, una glutamato racemasa convierte el L-glutamato en D-glutamato para proporcionar los constituyentes para el segundo aminoácido de la cadena peptídica.) En la segunda reacción, una enzima dependiente de ATP denominada D-Ala-D-Ala sintetasa (o **D-Ala-D-Ala ligasa B** [DdlB]) une las dos D-alaninas después de activar en primer lugar a una de ellas como éster-AMP. La MurF une el dipéptido D-Ala-D-Ala resultante al UDP-NAM-tripéptido para formar UDP-NAM-L-Ala-D-Glu-L-Lis (o *m*-DAP-)-D-Ala-D-Ala, una molécula conocida como **nucleótido de Park** (fig. 34-2 A).

La segunda fase de la síntesis de peptidoglucano se lleva a cabo en la superficie interna de la membrana citoplásmica y comienza con la transferencia del UDP-NAM-péptido a un portador de fosfolípidos incrustado en la membrana (fig. 34-2 B). Este portador se denomina bactoprenil fosfato o, alternativamente, undecaprenil-fosfato en reconocimiento al hecho de que se ensambla a partir de 11 unidades de isopreno de cinco carbonos. El **bactoprenil fosfato (BP)** se denomina «portador» porque sobre él se montan los monómeros de mureína, así como muchos otros precursores de la pared celular, que los transporta a la superficie de la membrana plasmática y posteriormente los libera en un proceso que regenera al portador para nuevos ciclos de reacción y de transporte de precursores. La reacción por la cual el UDP-NAM-péptido se ancla al lípido portador está mediada por una proteína integral de membrana llamada **MraY.** Esta enzima cataliza una reacción de intercambio de difosfato, llamada así porque el enlace UDP del NAM-péptido es sustituido por un enlace undecaprenil difosfato, en una reacción química de intercambio que se ilustra en la figura 34-2 B. Esta reacción es termodinámicamente neutra, ya que los productos contienen los mismos tipos de enlace que los materiales iniciales y, de hecho, la MraY es una enzima fácilmente reversible. Una vez que el NAM-péptido está anclado al lípido transportador en la superficie citoplásmica de la membrana, una enzima asociada a la membrana, llamada **MurG,** cataliza la transferencia de NAG al hidroxilo C4 del azúcar NAM para producir un disacárido NAM-NAG anclado a los lípidos que se conoce como **lípido II.** Por último, en algunas bacterias grampositivas tales como *S. aureus,* suele añadirse un péptido de enlace, formado generalmente por cinco residuos de glicina, a la amina de la lisina (o DPA) de la cadena lateral. Los aminoácidos adicionales de las ramas del péptido no se agregan de la misma forma que los de la cadena peptídica principal. En lugar de ser activados como AMP-ésteres por el ataque de aminas nucleófilas, estos aminoácidos son activados por enlaces éster a las moléculas de ARNt.

En *S. aureus,* tres enzimas diferentes (**FemA, FemB** y **FemX**) ensamblan la rama pentapéptido de glicina a partir de los ARNt cargados apropiados. FemX, que une la primera glicina, es esencial para la supervivencia. FemA y FemB (que añaden las cuatro glicinas siguientes) no son esenciales para la supervivencia, pero su eliminación pone en peligro la viabilidad del microorganismo al afectar al entrecruzamiento y la integridad de la pared celular. Por lo tanto, estas enzimas son dianas potenciales para el desarrollo de antibióticos. En las bacterias gramnegativas, los monómeros de mureína suelen estar entrecruzados directamente, sin utilizar un péptido de ramificación.

Estos pasos completan la síntesis de un **monómero de mureína.** Antes de que puedan realizarse las últimas etapas de la síntesis de la pared celular, el monómero de mureína ha de ser transferido desde la superficie interna de la membrana citoplásmica a la superficie externa. Sigue siendo un misterio cómo se logra esto. Puesto que existen «flipasas» y exportadores para otras categorías de precursores poliméricos acoplados al bactoprenol sintetizados en el citoplasma pero destinados a la superficie celular, se presume que en la translocación del monómero de mureína, desde su ubicación intracelular al exterior de la célula, está involucrado un mecanismo de transporte. Aunque se han identificado varios posibles candidatos, no se ha validado ninguno. Esta laguna en el conocimiento de uno de los procesos más fundamentales de la bacteria es sorprendente, dado el gran número actualmente existente de secuencias del genoma microbiano y de las herramientas disponibles para la rápida identificación de genes esenciales. Tal vez por ello, se ha sugerido que el transporte es autocatalítico, con la larga cadena lipídica del bactoprenol envolviendo al monómero de mureína de forma

que pueda difundirse a través de la membrana. Ningún estudio ha determinado si la rapidez de este tipo de procesos autocatalíticos podría ser suficiente para mantener la síntesis de peptidoglucano en una célula bacteriana de rápido crecimiento. Si de hecho existiese una proteína especializada para la exportación de los precursores de la pared celular, lo más probable es que fuese esencial y pudiera convertirse en una diana importante de nuevos antibióticos.

Polimerización

Los monómeros de mureína de la superficie externa de la membrana citoplásmica sufren **polimerización** para formar cadenas de glucanos largas a través de varios ciclos de glucosilación.

La polimerización está catalizada por enzimas llamadas **peptidoglucano glucosiltransferasas** (**PGT,** o previamente, transglucosilasas). Estas enzimas son procesivas y catalizan varios ciclos de elongación mediante la adición de subunidades de disacárido al extremo reductor del polímero en crecimiento sin soltarlo. En cada reacción de glucosilación se libera bactoprenil difosfato, que regresa a la superficie interna de la membrana citoplásmica, donde pierde un grupo fosfato para formar bactoprenil fosfato; este paso es catalizado por una **desfosforilasa.** Ahora el bactoprenil fosfato está listo para aceptar otro nucleótido de Park (fig. 34-2 B).

Las PGT suelen encontrarse como dominios catalíticos N-terminal en proteínas bifuncionales, que también incluyen un dominio C-terminal de transpeptidación; sin embargo, también pueden hallarse como PGT monofuncionales (conocidas como MGT). La mayoría de las bacterias contiene varias PGT relacionadas estructuralmente, algunas bifuncionales y otras monofuncionales. Sus actividades enzimáticas *in vitro* son similares, pero se presume que en las células desempeñan diferentes funciones. Por ejemplo, en los microorganismos baciliformes, algunas PGT se dedican a la síntesis del peptidoglucano de la pared lateral, mientras que otras se dedican a la síntesis del peptidoglucano septal. Sin embargo, estas enzimas pueden sustituirse parcialmente unas a las otras, lo que complica la comprensión detallada de sus funciones específicas. Una forma posible de comprender esta complejidad biológica es que las bacterias han evolucionado para tener la superposición de varios sistemas que garantizan la supervivencia en caso de que surjan problemas específicos en un mecanismo individual. Esta redundancia parcial puede ser tanto una ventaja como una desventaja desde el punto de vista del tratamiento antibiótico, dependiendo de cada caso particular.

Entrecruzamiento

En la etapa final de la síntesis de la pared celular, las cadenas de mureína se entrecruzan mediante unas enzimas denominadas **transpeptidasas (TP).** Las TP se identificaron inicialmente como las dianas moleculares de la penicilina, por lo que también se les denomina **proteínas de unión a la penicilina.** El dominio PGT une monómeros de mureína para producir cadenas de glucanos. A continuación, estas cadenas de oligosacáridos deben entrecruzarse a través de sus péptidos troncales para producir la mureína que se encuentra en paredes celulares. La reacción de transpeptidación se realiza en dos fases: la activación y el acoplamiento. En la **fase de activación,** un hidroxilo de serina del lugar activo de una enzima TP ataca el enlace amida D-Ala-D-Ala de uno de los péptidos troncales del polímero de glucano, formando un intermedio covalente de enzima-peptidoglucano y la liberación de alanina. En la **fase de acoplamiento,** un grupo amino libre del aminoácido terminal del péptido interpuesto (la glicina en muchas bacterias grampositivas) o del DAP (bacterias gramnegativas), ataca a continuación a este intermedio, formando un nuevo enlace amida entrecruzado entre los dos péptidos troncales y regenerando la enzima activa (fig. 34-2 B y 34-3). La **penicilina,** un β-lactámico, imita al parecer al sustrato D-Ala-D-Ala terminal: se une en el lugar activo de la TP, donde reacciona con el nucleófilo serina para formar un complejo enzima-penicilina covalente (v. fig. 34-3) Esta modificación inactiva la enzima, lo que da lugar a grados menores de entrecruzamiento de la pared celular; a su vez, esto compromete la integridad de la pared celular y, finalmente, provoca la lisis celular (v. comentario a continuación).

Las bacterias suelen contener varias TP con especificidades diferentes pero superpuestas. Como se describe en el caso de las PGT, estas diferentes isoformas de la enzima se utilizan para formar las diferentes partes de la pared. *Escherichia coli,* por ejemplo, tiene seis TP, algunas de las cuales construyen el centro cilíndrico de esta bacteria baciliforme, y otras construyen sus extremos semiesféricos. Se cree que las diferencias en el número y tipo de entrecruzamientos y en la longitud de la cadena de glucano brinda a cada especie bacteriana su forma y tamaño característicos, y a la pared celular de cada especie su espesor característico. De acuerdo con esta hipótesis, se ha observado que el conjunto de TP difiere de una especie a otra y, sobre todo entre los bacilos, como *E. coli* y *C. perfringens,* y los cocos esféricos, como los estreptococos y los estafilococos.

Se cree que, en algunos casos, las bacterias aprovechan la presencia de múltiples TP para el desarrollo de resistencia antibiótica en clínica. Una forma importante de resistencia se desarrolla en las cepas de *S. aureus* cuando adquieren una TP resistente que es capaz de entrecruzar peptidoglucanos incluso cuando se exponen al β-lactámico meticilina, que normalmente inactiva la TP de una forma similar a la penicilina (v. a continuación). La pared celular producida por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) tiene un menor grado de entrecruzamiento en presencia de antibióticos que en su ausencia, lo que se presume que es debido a la menor eficacia de la TP resistente. Una posible estrategia para vencer al SARM es debilitar aún más la capacidad de entrecruzamiento de esta TP resistente.

Síntesis de la pared celular de las micobacterias

Las estructuras de la pared celular descritas previamente se encuentran en la gran mayoría de las bacterias clínicamente relevantes, como los cocos grampositivos, como los estreptococos y los estafilococos; bacilos gramnegativos, como *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa,* y bacilos grampositivos, como *C. perfringens.* Sin embargo, un análisis de la estructura de la pared celular no estaría completo sin mencionar la envoltura celular inusual de las *Corynebacteriae,* un grupo de bacterias que incluye agentes patógenos importantes como *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae.* Estas bacterias se clasifican como grampositivos de alta G + C (es decir, ADN con un elevado porcentaje de guanina y citosina) aunque su envoltura celular tiene características de bacterias grampositivas y gramnegativas.

A diferencia de otros grampositivos, las *Corynebacteriae* tienen una membrana externa. Los azúcares NAM de la capa de peptidoglucano que rodea la membrana citoplasma (interna) tienen polímeros de NAG-arabinogalactano unidos covalentemente, a los que se unen ácidos micólicos. Los ácidos micólicos tienen largas cadenas alquilo que contienen hasta 90 carbonos, y esas cadenas alquilo forman una capa cérea que hace que las bacterias sean resistentes a la decoloración ácida (ácido resistentes). Los ácidos micólicos son esenciales para el ensamblaje de la membrana externa, aunque los detalles de la organización no están claros. Además de los ácidos micólicos, la membrana externa

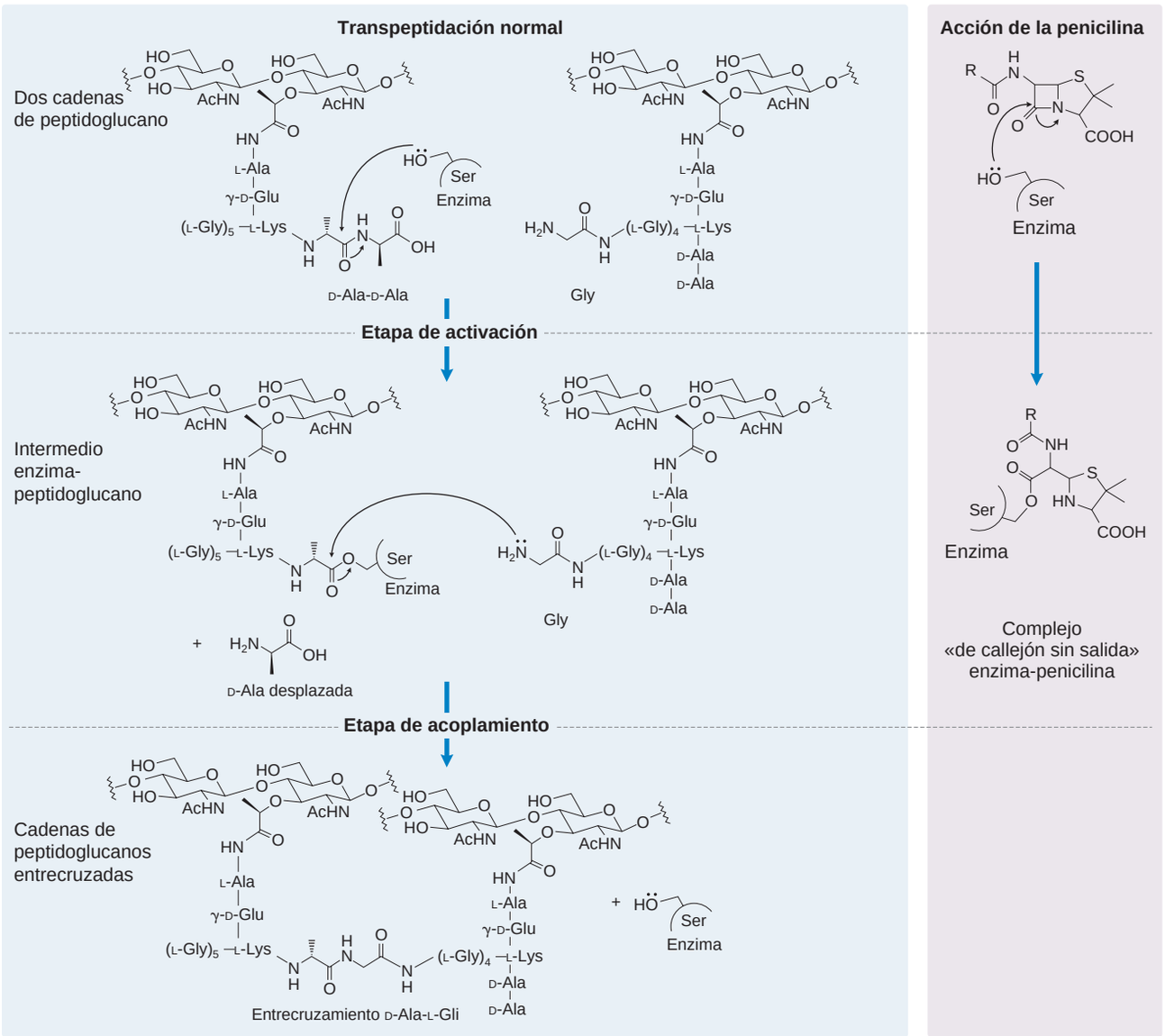


FIGURA 34-3. Acción de las transpeptidasas y su inhibición por la penicilina. La parte izquierda de la figura muestra el mecanismo mediante el cual las transpeptidasas (TP) catalizan la transpeptidación, una reacción que se produce en las bacterias pero no en células de mamíferos. Un grupo hidroxilo nucleófilo en el sitio activo de la TP (enzima) ataca el enlace peptídico entre los dos residuos D-Ala del grupo pentapéptido terminal de una cadena de peptidoglucano *(gráfico superior).* El residuo terminal D-alanina es desplazado de la cadena de peptidoglucano, y se forma un intermedio enzima-D-alanina-peptidoglucano. A continuación este intermedio es atacado por el extremo amino-terminal de un pentapéptido de poliglicina unido a su extremo carboxilo a L-lisina o a ácido diaminopimélico de una cadena adyacente de peptidoglucano (v. fig. 34-2) *(gráfico central).* Conforme la enzima se libera de los intermedios, se forma un nuevo enlace peptídico (entrecruzamiento) entre el residuo terminal de glicina de una cadena de peptidoglucano y el residuo D-alanina activado por la enzima de la cadena adyacente de peptidoglucano. La enzima libre puede catalizar una nueva reacción de transpeptidación *(gráfico inferior).* La parte derecha de la figura muestra el mecanismo mediante el cual la penicilina interfiere en la transpeptidación, dando lugar a la formación de un complejo «de callejón sin salida» enzima-peniciloil. De esta forma, la enzima es incapaz de catalizar más reacciones de transpeptidación (entrecruzamiento).

de las micobacterias contiene fosfolípidos secretados, denominados **lípidos extraíbles** (v. fig. 34-1). Las micobacterias tienen porinas de membrana externa, pero sus estructuras son diferentes de las porinas que se encuentran en las bacterias gramnegativas.

La síntesis del **NAG-arabinogalactano** comienza con la transferencia de una molécula de NAG fosfato desde el UDP-NAG al bactoprenil fosfato de la micobacteria. A continuación, se añade una molécula del azúcar ramnosa, seguido por la adición de varias unidades de galactosa y arabinosa que forman el arabinogalactano. La adición de las unidades de arabinosa está catalizada por la **arabinosil transferasa.** El **ácido micólico** es un ácido graso largo, complejo y ramificado. Las materias primas para su síntesis incluyen una serie de largas cadenas de hidrocarburos saturados que se sintetizan a partir de dos unidades de carbono transportadas por la acetil-CoA. La enzima **sintetasa de ácidos grasos 1 (FAS1)** cataliza la formación de estas cadenas de hidrocarburos saturados, y **la enzima sintetasa de ácidos grasos 2 (FAS2)** cataliza la unión de estas cadenas. A continuación, el producto unido se somete a varias transformaciones enzimáticas para convertirse en ácido micólico. Éste se agrega finalmente al NAG-arabinogalactano que, a su vez, está unido a NAM para organizar y formar un componente importante de la membrana

externa de las micobacterias (v. figs. 34-1 y 34-4). En principio, cualquier paso de este proceso es susceptible de intervención farmacológica. Como veremos más adelante, los regímenes de tratamiento antimicobacteriano estándar incluyen antibióticos dirigidos tanto a la síntesis del NAG-arabinogalactano como a las fases iniciales de la síntesis del ácido micólico.

La envoltura celular de las micobacterias es gruesa, asimétrica y muy impermeable, tanto a las sustancias hidrófilas como a las hidrófobas. *M. tuberculosis* es uno de los patógenos más difíciles de erradicar debido a que su envoltura celular resiste la entrada de muchos antibióticos y a que el microorganismo crece muy lentamente; hay que tener en cuenta que los antibióticos activos frente a la pared celular suelen ser más eficaces contra las bacterias que están creciendo de forma activa y fabrican nueva pared celular rápidamente. Para curar la tuberculosis son precisos regímenes especiales de tratamiento, con tratamientos a largo plazo con combinaciones de antibióticos.

Autolisinas y degradación de la pared celular

A pesar de que proporciona la estabilidad, la pared celular es una estructura dinámica; está siendo continuamente modificada por enzimas de síntesis y de degradación que están finamente ajustadas para que el exoesqueleto (sáculo) pueda crecer y dividirse sin sufrir lisis. Para que las bacterias puedan crecer, las paredes celulares de las bacterias deben expandirse; para que se produzca la expansión, se han de incorporar nuevas unidades de mureína a la pared celular existente. Esto se realiza difícilmente en una pared celular «terminada», que está compuesta por longitudes específicas de polímeros glucano con grados particulares de entrecruzamiento de los péptidos troncales. Además, para que pueda dividirse una bacteria, su pared celular debe romperse en algún momento para permitir que las células hijas se separen. Las bacterias hacen frente a estos problemas mediante el uso de las **autolisinas,** que están muy reguladas. Estas enzimas realizan pequeños orificios en la pared celular que permiten la remodelación y la expansión. Las diferentes autolisinas muestran las preferencias por los diferentes enlaces de la mureína. Al igual que las enzimas sintéticas, muchas son funcionalmente redundantes pero tienen funciones necesarias en la célula. Por ejemplo, en *E. coli,* tres autolisinas denominadas NAM-L-alanina amidasas escinden el péptido troncal de la mureína durante la división para favorecer la separación de las células hijas. La pérdida de estas tres amidasas causa un defecto perceptible en la división celular, mientras que la pérdida de una, por lo general, tiene poco o ningún efecto.

Las bacterias, para sobrevivir, deben mantener un cuidadoso equilibrio entre la síntesis de mureína nueva y la destrucción de la mureína mediada por las autolisinas. De hecho, en diferentes estudios se ha demostrado que el bloqueo unilateral de la síntesis de mureína (p. ej., con fármacos como la penicilina) se traduce en **autólisis** mediada por autolisinas y muerte celular. Los sucesos moleculares que inician la autólisis no se conocen con exactitud. La creencia actual es que proteínas específicas reclutan la maquinaria de degradación sólo después de que la célula haya ensamblado la maquinaria responsable de la síntesis de la pared celular. Este reclutamiento ordenado garantiza que no se produzca la degradación a menos que se esté formando nueva pared celular. El **efecto bactericida** de la cefalexina, una cefalosporina de primera generación, está dirigido a la maquinaria de síntesis, inhibiendo específicamente la etapa de transpeptidación de la síntesis de la pared celular y la subversión de este mecanismo regulador (v. a continuación). La cefalexina no altera el ensamblaje normal de los mecanismos de síntesis, sino que simplemente inactiva este complejo mediante la inhibición de las enzimas TP. Aparentemente, los mecanismos de regulación celulares sólo pueden determinar si están presentes los mecanismos de síntesis de pared celular nueva, pero no si son funcionales. Como resultado, la célula recluta la maquinaria de degradación, sin síntesis en curso, y se produce la lisis. Muchos de los β-lactámicos que se comentan en este capítulo interfieren en el equilibrio entre la síntesis y la degradación de la pared celular.

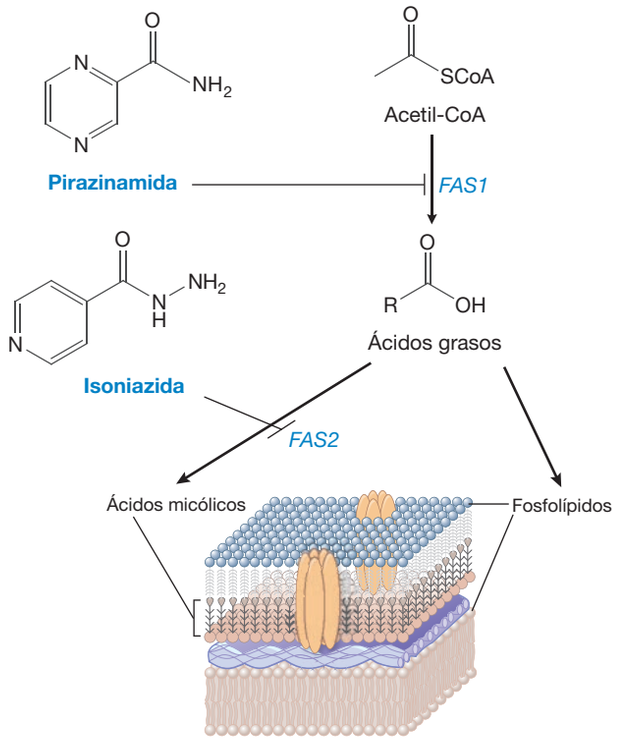


FIGURA 34-4. Síntesis de ácidos micólicos y acción de los fármacos antituberculosos. Los ácidos micólicos son producidos por el entrecruzamiento de las cadenas de ácidos grasos derivados de la acetil coenzima A (acetil-CoA). Cada una de las flechas de esta representación simplificada muestra varias etapas de la síntesis; la atención se centra en las sintetasas de ácidos grasos (FAS1 y FAS2), debido a su importancia como dianas farmacológicas. En concreto, la FAS1 es inhibida por la pirazinamida y la FAS2 por la isoniazida.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Comentaremos la farmacología de las clases de fármacos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana en el mismo orden que la bioquímica de la síntesis de la pared celular (v. fig. 34-2). Aunque se han identificado fármacos que inhiben una serie de pasos en la bioquímica de la síntesis de la pared celular, el paso de entrecruzamiento (transpeptidación) es, con diferencia, la diana bioquímica de mayor importancia clínica. Por esta razón, la mayor parte de la discusión se centra en el variado conjunto de fármacos que inhiben el entrecruzamiento de los polímeros de peptidoglucano.

Inhibidores de la síntesis de monómeros de mureína

Fosfomicina y fosmidomicina

Ambos fármacos inhiben la producción de monómeros de mureína mediante la inhibición de la síntesis de UDP-NAM a partir de UDP-NAG (v. fig. 34-2 A). La **fosfomicina** es un análogo del PEP que inhibe la enolpiruvato transferasa bacteriana (también

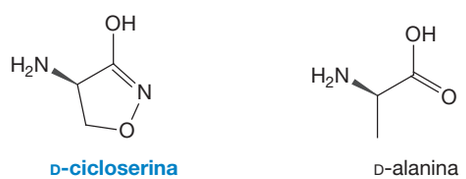
conocida como MurA) por modificación covalente del sitio activo de la enzima. Dado que el PEP es un intermedio clave en la glucólisis (de los mamíferos), puede constituir una sorpresa que este agente no interfiera en el metabolismo de los hidratos de carbono en las células humanas; esta selectividad de acción antibacteriana probablemente esté causada por las diferencias estructurales entre las enzimas bacterianas y las de los mamíferos que actúan sobre el PEP. Por lo tanto, la fosfomicina no tiene ningún efecto apreciable sobre la enolasa, la piruvato cinasa, o la carboxicinasa humanas, y el fármaco es, relativamente, no tóxico. La fosfomicina ha demostrado una sinergia antibacteriana *in vitro* con los β-lactámicos, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

La fosfomicina penetra en la célula mediante transportadores del glicerofosfato o de la glucosa-6-fosfato que son utilizados normalmente por las bacterias para captar dichos nutrientes del medio ambiente. La fosfomicina es especialmente efectiva frente a bacterias gramnegativas que infectan el tracto urinario, tales como *E. coli* y especies de *Klebsiella* y *Serratia,* ya que se excreta por la orina sin metabolizar. Una dosis oral única de 3 g ha demostrado ser tan eficaz en el tratamiento de infecciones del tracto urinario como dosis múltiples de otros fármacos. Como regla general, la fosfomicina es menos efectiva frente a bacterias grampositivas debido a que éstas, por lo general, carecen de transportadores selectivos de glicerofosfato y de glucosa-6-fosfato. Aunque la resistencia suele estar causada por mutaciones en estos transportadores, se ha encontrado una cepa de *E. coli* sensible a la temperatura en la que una mutación de la enolpiruvato transferasa da lugar a una reducción de la afinidad de la enzima por el PEP y, por lo tanto, por la fosfomicina. Los efectos adversos de la fosfomicina son poco frecuentes; entre el 1 % y el 10 % de los pacientes presentan cefalea, diarrea o náuseas. Las interacciones farmacológicas relevantes también son poco frecuentes; el fármaco puede precipitar cuando se ingiere junto con antiácidos o con sales de calcio, y su absorción puede disminuir por la administración concomitante de fármacos procinéticos como la metoclopramida.

La **fosmidomicina,** otro análogo del PEP, ejerce su acción por el mismo mecanismo que la fosfomicina, y la resistencia suele presentarse de manera característica a través de mutaciones de los transportadores del glicerofosfato o de la glucosa-6-fosfato. Una vez más, sin embargo, hay excepciones: al menos una cepa de *E. coli* resistente parece contener una proteína que expulsa activamente la fosmidomicina fuera de la célula.

Cicloserina

La **cicloserina,** un análogo estructural de la D-Ala, es un agente de segunda línea utilizado para tratar infecciones por *M. tuberculosis* multirresistentes (fig. 34-5). La cicloserina inhibe tanto la alanina racemasa, que convierte la L-Ala en D-Ala, como la D-Ala-D-Ala ligasa, que une dos moléculas de D-Ala (v. fig. 34-2 A). La cicloserina es un inhibidor irreversible de estas enzimas y, de hecho, se une a ellas con más fuerza con que lo hace su sustrato natural, la D-Ala. La resistencia a la cicloserina se produce por múltiples mecanismos, algunos de los cuales aún se desconocen; entre los mecanismos conocidos se encuentran la sobreexpresión de la alanina racemasa y las mutaciones en el sistema de captación de alanina. Al igual que muchas moléculas pequeñas, como la fosfomicina, la cicloserina se excreta por la orina. Los efectos adversos incluyen convulsiones, síndromes neurológicos, como neuropatía periférica, y psicosis. Los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos subyacentes, alcoholismo y enfermedades renales crónicas deben evitar el fármaco. El alcohol, la isoniazida (INH) y la etionamida potencian su toxicidad; la piridoxina puede mitigar la neuropatía periférica inducida por la cicloserina. La cicloserina inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína.



D-cicloserina D-alanina

FIGURA 34-5. Estructura de la cicloserina. La cicloserina es un análogo estructural de la D-alanina, que inhibe la interconversión racémica de L-alanina en D-alanina por la alanina racemasa. La cicloserina también inhibe la actividad de la D-Ala-D-Ala ligasa B, la enzima que cataliza la formación del dipéptido D-Ala-D-Ala que se utiliza posteriormente en la síntesis de los monómeros de mureína (v. fig. 34-2 A).

Bacitracina

Llamado así porque fue identificado por primera vez en una especie de *Bacillus,* la **bacitracina** es un antibiótico peptídico que interfiere en la desfosforilación del bactoprenil difosfato, inutilizando al portador de lípidos bactoprenol para los siguientes ciclos de síntesis y exportación de monómeros de mureína (v. fig. 34-2 B). La bacitracina destaca, por lo tanto, entre los fármacos antipared celular por tener un lípido, en lugar de una proteína o un péptido, como diana. La bacitracina inhibe la desfosforilación formando un complejo con el bactoprenil difosfato en el que participan los anillos imidazol y tiazolina de la bacitracina. Esta interacción precisa un ion metálico divalente, por lo general Zn^{2+} o Mg^{2+}; por lo tanto, los fármacos que actúan como quelantes de metales podrían interferir en la actividad de la bacitracina. Debido a su importante toxicidad renal, neurológica y sobre la médula ósea, la bacitracina no se utiliza por vía sistémica. Se emplea con mayor frecuencia por vía tópica para infecciones superficiales de la piel o infecciones oftalmológicas. Debido a que la bacitracina no se absorbe por vía oral, permanece dentro del intestino, y en algunas ocasiones se administra por vía oral para tratar la colitis por *C. difficile* o para la erradicación de **enterococos resistentes a la vancomicina (ERV)** en el tracto gastrointestinal. No debe administrarse junto con otros medicamentos nefrotóxicos ni con fármacos bloqueantes neuromusculares, ya que esto último puede dar lugar a un bloqueo neuromuscular sinérgico.

Inhibidores de la polimerización de la mureína

Vancomicina, teicoplanina, y telavancina

La **vancomicina** y la **teicoplanina** son glucopéptidos con actividad bactericida frente a bacilos y cocos grampositivos. La **telavancina** es un lipoglucopéptido relacionado con un espectro de acción similar al de la vancomicina. Los bacilos gramnegativos son resistentes a la acción de estos fármacos. Estos fármacos interrumpen la síntesis de la pared celular al unirse fuertemente al terminal D-Ala-D-Ala de la unidad de monómero de mureína, inhibiendo la **polimerización de peptidoglucanos** y, por tanto, bloqueando la adición de unidades de mureína a la cadena de polímero en crecimiento. La telavancina tiene una cadena lateral lipídica adicional que interactúa con la membrana celular bacteriana; este anclaje lipídico aumenta la unión del fármaco al terminal D-Ala-D-Ala y produce la despolarización de la membrana, dando lugar a una mayor potencia antibacteriana que la vancomicina. La vancomicina por vía intravenosa se utiliza con mayor frecuencia para tratar la sepsis o la endocarditis causada por SARM (v. a continuación). La telavancina intravenosa se emplea para tratar infecciones graves de la piel por estafilococos y estreptococos. La vancomicina oral se usa para tratar las infecciones gastrointestinales por *C. difficile;* al igual que la bacitracina (v. anteriormente), el fármaco no se absorbe y por lo

tanto permanece en el tracto gastrointestinal. La teicoplanina no se utiliza clínicamente en Estados Unidos.

Por lo general, la toxicidad de la vancomicina hace que este fármaco se utilice únicamente en infecciones que han resultado resistentes a otros fármacos. Entre sus efectos adversos se encuentra un enrojecimiento de la piel o exantema, el llamado **síndrome del hombre rojo,** que se debe a la liberación de histamina y que puede evitarse disminuyendo la velocidad de infusión intravenosa o administrando previamente antihistamínicos. La vancomicina también se ha asociado con nefrotoxicidad y ototoxicidad, especialmente cuando se administra de forma concomitante con otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos como la gentamicina. Los pacientes con insuficiencia renal subyacente pueden precisar una reducción de la dosis, así como la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco con el fin de evitar nefrotoxicidad adicional. También puede producirse fiebre medicamentosa, exantema por hipersensibilidad y neutrocitopenia inducida por el fármaco. La telavancina parece tener un perfil de toxicidad similar al de la vancomicina, con una nefrotoxicidad ligeramente mayor.

La resistencia a la vancomicina y a la telavancina se origina con mayor frecuencia a través de la adquisición de enzimas de codificación del ADN que catalizan la formación de D-Ala-D-lactato en lugar de D-Ala-D-Ala. Al igual que el D-Ala-D-Ala, el D-Ala-D-lactato es incorporado en la unidad del monómero de mureína y participa con facilidad en la reacción transpeptidasa, pero el dipéptido D-Ala-D-lactato no se une a la vancomicina. La síntesis de D-Ala-D-lactato está mediada por dos enzimas: VanH, una deshidrogenasa que genera D-lactato a partir del piruvato, y VanA, una ligasa que une D-Ala al D-lactato. VanH y VanA están codificadas en un elemento transportable que puede hallarse en el cromosoma bacteriano o en un plásmido extracromosómico. Este elemento también codifica enzimas que degradan el D-Ala-D-Ala, eliminando así cualquier diana residual de la vancomicina. En la práctica clínica, las bacterias resistentes a la vancomicina (como ERV) suelen ser resistentes a la mayoría de los otros antibióticos; por lo tanto, la propagación de la resistencia a la vancomicina mediada por plásmidos es un grave problema médico. Se han comunicado unos pocos casos de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV) debido a la adquisición de genes de resistencia de enterococos. También se han descrito casos de *S. aureus* intermedio a la vancomicina (SAIV); estos microorganismos tienen una capa de mureína más gruesa en la que mayores cantidades de D-Ala-D-Ala libre actúan como diana señuelo para la vancomicina.

Inhibidores del entrecruzamiento de polímeros

Antibióticos β-lactámicos: consideraciones generales

Con más de 30 fármacos diferentes actualmente en uso, incluido el original **penicilina** utilizado en el intento de tratar al soldado H., los β-lactámicos son la clase más amplia y de mayor prescripción de los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Los diferentes fármacos de esta clase tienen diferencias en su estructura química (fig. 34-6) y, por tanto, en el espectro de acción, pero todos los β-lactámicos comparten el mismo mecanismo de acción antibiótico: la inhibición del entrecruzamiento de los polímeros de mureína.

Desde el punto de vista químico, la clave de este mecanismo de acción es la presencia de un **anillo β-lactámico** de cuatro componentes (v. fig. 34-6). Este anillo convierte a todos los β-lactámicos en un análogo estructural del dipéptido terminal D-Ala-D-Ala del nucleótido de Park, y por tanto, en un sustrato de una o varias TP bacterianas. Al igual que con el nucleótido de Park, los β-lactámicos reaccionan covalentemente con la serina del sitio activo de la TP, para formar una acil enzima intermedia. Sin embargo, a diferencia del nucleótido de Park en la reacción del sustrato normal, el anillo β-lactámico hace que el extremo carboxi-terminal del β-lactámico no pueda escindirse del resto de la molécula. Como resultado, el extremo aminoterminal que llega del péptido adyacente no puede atacar a la acil enzima intermedia y la TP llega a un **complejo de «callejón sin salida»** (v. fig. 34-3). (Este modo de inhibición irreversible de la enzima se denomina a veces la **inhibición de sustrato suicida.**) Siempre que las células están creciendo, la inhibición de la TP da lugar a autólisis y muerte celular mediada por las autolisinas. Por lo tanto, como regla general, los β-lactámicos son **bactericidas** para las bacterias que se están dividendo activamente.

Las diferentes subclases de β-lactámicos entran en una de estas familias: las **penicilinas,** las **cefalosporinas** (que se subdividen adicionalmente en cinco «generaciones»), los **monobactámicos** y los **carbapenémicos.** Cada una de estas subclases difiere estructuralmente en los sustitutos químicos que se unen al anillo β-lactámico (v. fig. 34-6). En general, estas familias provienen de los esfuerzos de los farmacólogos en el laboratorio para mejorar

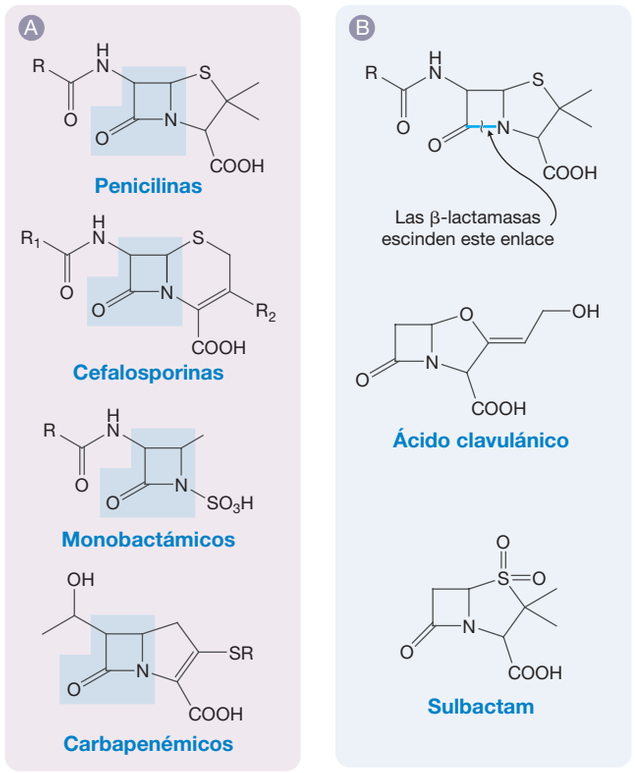


FIGURA 34-6. Características estructurales de los antibióticos β-lactámicos y de los inhibidores de β-lactamasas. A) Los miembros de la familia de β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos) difieren entre sí por sus estructuras centrales; cada uno de los fármacos dentro de cada subclase también difiere en sus grupos R. Obsérvese el anillo β-lactámico de cuatro miembros que es común a las cuatro familias (*cuadros azules*); este anillo es el que otorga a los fármacos su capacidad para bloquear la reacción de transpeptidación (y también su nombre). **B)** Las bacterias que expresan β-lactamasas son capaces de romper el enlace β-lactámico (*línea azul*) necesario para la acción de los antibióticos. Los inhibidores de las β-lactamasas, ácido clavulánico y sulbactam, actúan como señuelos para la unión (y por lo tanto inhibiendo) a las β-lactamasas. Obsérvese la similitud estructural entre los inhibidores de las β-lactamasas y los antibióticos β-lactámicos.

el **espectro de acción antibiótico** de la penicilina y mantenerse a la vanguardia para hacer frente a la propagación de la **resistencia a los antibióticos,** como se vio en el caso del soldado H. Hay que recordar que el espectro de acción hace referencia a la cantidad y variedad de especies bacterianas frente a las que muestra actividad un antibiótico bactericida o bacteriostático. Por lo tanto, los β-lactámicos de amplio espectro son generalmente activos contra las bacterias gramnegativas y grampositivas, mientras que los β-lactámicos de espectro reducido son, por lo general, únicamente eficaces frente a microorganismos grampositivos.

Las TP bacterianas se encuentran en el espacio periplásmico entre la membrana citoplásmica y la pared celular, por lo que para ejercer su efecto, los β-lactámicos deben atravesar la pared celular, y en el caso de las bacterias gramnegativas, la membrana externa. Por este motivo, el espectro de acción de un β-lactámico está determinado por dos factores: su capacidad de atravesar la membrana externa y la pared celular y, una vez en el espacio periplásmico, su capacidad de inhibir TP específicas. Tanto los fármacos hidrófilos como (en menor medida) los hidrófobos se difunden a través de la gruesa capa de mureína de las bacterias grampositivas, pero los fármacos hidrófilos pasan a través de los poros de la membrana externa de las bacterias gramnegativas con mucha mayor facilidad que los agentes hidrófobos. Como resultado, los agentes hidrófilos como la **ampicilina,** la **amoxicilina** y, sobre todo, la **piperacilina,** la **ticarcilina,** la **carbenicilina** y la **mezlocilina** tienden a tener amplios espectros de acción, mientras que los agentes hidrófobos, como la **oxacilina,** la **cloxacilina,** la **dicloxacilina,** la **nafcilina,** la **meticilina** y la **penicilina G,** un pariente cercano del fármaco que estaba a disposición de los soldados durante la Guerra de Corea, tienden a tener espectros de acción más reducidos (v. a continuación para más detalles). Esto significa que algunas bacterias gramnegativas son inherentemente resistentes a los β-lactámicos de espectro reducido, por el simple hecho de la barrera a la permeabilidad que representa su membrana exterior. (Del mismo modo, las **bacterias intracelulares,** es decir, las bacterias que viven dentro de las células humanas, como *Chlamydia,* son, en general, también inherentemente resistentes a los β-lactámicos, tanto porque las células de mamíferos suelen carecer de mecanismos de captación de β-lactámicos como porque estas bacterias tienden a tener una arquitectura única de la pared celular o incluso a carecer de pared celular por completo.)

El segundo factor que determina el espectro de acción de un β-lactámico es la medida en que el fármaco, después de acceder al espacio periplásmico, inhibe una TP en particular. En gran parte, esto está determinado por la afinidad del β-lactámico para con la TP. Como se señaló anteriormente, las bacterias suelen tener varias TP que difieren sutilmente en su especificidad por el sustrato y en la actividad de entrecruzamiento; estas diferencias son especialmente importantes entre los bacilos y los cocos. La mayoría de β-lactámicos tienen selectividad para varias TP diferentes; otros, como el análogo de la penicilina meticilina, que se utilizó anteriormente frente a *S. aureus,* son específicos sólo para una.

La resistencia a los antibióticos puede estar codificada por genes **cromosómicos (intrínsecos)** o **adquiridos (extrínsecos).** En el caso de los β-lactámicos, la resistencia cromosómica en las bacterias grampositivas suele estar conferida por una mutación codificada por un cromosoma en un gen de codificación de TP que elimina la capacidad de ésta de unirse a un determinado β-lactámico, o por la adquisición de un gen que codifica una TP con baja afinidad por los β-lactámicos. Este mecanismo es la causa de la resistencia a la meticilina en *S. aureus,* como se mencionó anteriormente, y el mecanismo por el cual los neumococos adquieren resistencia a la penicilina. La resistencia a β-lactámicos por TP alteradas genéticamente es la excepción, no la regla, porque la mayoría de los β-lactámicos son activos frente a múltiples TP, por lo que para abolir la eficacia de los fármacos tendrían que mutar todas.

La mayoría de la resistencia a los β-lactámicos está conferida por proteínas llamadas **β-lactamasas** que están codificadas por cromosomas o por **plásmidos** de ADN extracromosómico. La adquisición de dicho plásmido es probablemente el mecanismo por el cual apareció la resistencia en *C. perfringens* que infectó al soldado H. Como su nombre indica, las β-lactamasas son enzimas que inactivan a los β-lactámicos a través de la escisión (hidrolítica) del anillo β-lactámico. Se han identificado más de 100 β-lactamasas diferentes, cada una con actividad frente a un determinado β-lactámico o grupo de β-lactámicos. En las bacterias grampositivas, las β-lactamasas son secretadas; en las bacterias gramnegativas, estas enzimas permanecen en el espacio periplásmico entre la pared celular y la membrana externa. Las bacterias gramnegativas producen muchas menos β-lactamasas que las bacterias grampositivas, pero como las bacterias gramnegativas concentran las β-lactamasas donde más se necesitan, en el espacio periplásmico, las β-lactamasas son más efectivas para conferir resistencia. Este efecto de la concentración, junto con la fuerte permeabilidad de la barrera que ofrece la membrana externa bacteriana a las penicilinas, hace que las bacterias gramnegativas sean, en gran medida, resistentes al tratamiento con penicilina.

El hecho de que muchas β-lactamasas estén codificadas en plásmidos tiene una importancia clínica especial. Como muchos plásmidos se transfieren fácilmente por conjugación desde una bacteria a otra, la resistencia conferida por el plásmido puede difundir rápidamente a través de una población de bacterias. Es más, los plásmidos pueden «saltar de cepas», difundiendo la resistencia de una cepa a otra. Microorganismos tales como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* también puede producir **β-lactamasas de espectro ampliado (BLEA),** y **carbapenemasas,** que las hacen resistentes a la mayoría de los antibióticos β-lactámicos, incluidos las penicilinas, las cefalosporinas, el monobactámico **aztreonam** y los carbapenémicos. Otras bacterias, como especies de *Enterobacter,* puede sobreexpresar una β-lactamasa codificada cromosómicamente que produce una resistencia igualmente amplia a los β-lactámicos.

Los farmacólogos han respondido al desafío de las β-lactamasas de dos formas. En primer lugar, como se señaló anteriormente, se han desarrollado nuevas familias de β-lactámicos con estructuras que los hacen menos susceptibles a la rotura por las β-lactamasas existentes. En segundo lugar, se han desarrollado **inhibidores de las β-lactamasas** que pueden administrarse junto con los antibióticos β-lactámicos. Los inhibidores de las β-lactamasas son moléculas similares a los β-lactámicos que se unen al sitio activo de las β-lactamasas y, por tanto, evitan que las éstas destruyan a los antibióticos β-lactámicos que se administran junto con los inhibidores de las β-lactamasas. Tres ejemplos de inhibidores de las β-lactamasas son el **ácido clavulánico (clavulanato),** el **sulbactam** y el **tazobactam** (v. fig. 34-6).

Los β-lactámicos actúan de forma sinérgica con los **aminoglucósidos,** los antibióticos bactericidas inhibidores de la síntesis de proteínas comentados en el capítulo 33. (Para más información sobre las sinergias, v. cap. 40). Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas mediante su unión a la subunidad 30S del ribosoma en el citoplasma de la célula. Para acceder al citoplasma, los aminoglucósidos deben difundir de forma pasiva a través de la pared celular antes de ser transportados activamente a través de la membrana citoplásmica. Se cree que las paredes celulares de algunas bacterias, como los enterococos, son poco

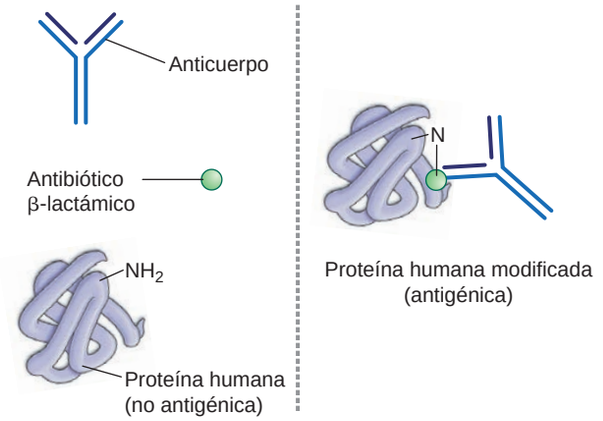


FIGURA 34-7. Toxicidad de los β-lactámicos. En ausencia de modificaciones, las proteínas humanas son generalmente no antigénicas. Los β-lactámicos pueden modificar grupos amino de las proteínas humanas, produciendo un hapteno β-lactámico inmunógeno. Este nuevo determinante antigénico puede ser reconocido por los anticuerpos del sistema inmunitario del hospedador como «no propio».

permeables a los aminoglucósidos cuando estos fármacos se administran en monoterapia. Como los β-lactámicos aumentan la permeabilidad de la pared celular, la administración concomitante de un β-lactámico facilita la captación del aminoglucósido y, por tanto, aumenta su efecto.

Una pregunta interesante es si los aminoglucósidos, en reciprocidad, potencian la actividad de los β-lactámicos o si, por el contrario, los aminoglucósidos antagonizan a los β-lactámicos a través de la inhibición de la síntesis de autolisinas. A partir de estudios en *Bacillus subtilis,* parece que las paredes celulares de las bacterias contienen una cantidad letal de autolisinas durante el crecimiento celular y que las células restringen activamente la actividad autolítica controlando el estado de activación de estas proteínas. Este hallazgo sugiere que la autólisis no requiere la síntesis *de novo* de autolisinas y, por tanto, que los aminoglucósidos no deberían antagonizar a los β-lactámicos. De todos modos, lo importante es que, desde el punto de vista clínico, en ausencia de resistencia, los β-lactámicos y los aminoglucósidos son sinérgicos.

Los efectos adversos más frecuentes de los β-lactámicos son las reacciones de hipersensibilidad. Como pequeñas moléculas que son, cabría esperar que los β-lactámicos no estimulasen la respuesta inmunitaria por sí mismos, y de hecho no lo hacen. Sin embargo, los anillos β-lactámicos pueden reaccionar con grupos amino de las proteínas humanas para formar un complejo hapteno-transportador (fig. 34-7). A continuación el conjugado β-lactámico-proteína provoca una respuesta de hipersensibilidad. La más temida de estas reacciones es la **anafilaxia,** que normalmente se produce en el intervalo de 1 h desde la administración y produce broncoespasmo, angioedema, y/o colapso cardiovascular. También pueden producir urticaria, exantema morbiliforme, enfermedad del suero y fiebre medicamentosa. La penicilina también puede modificar proteínas en la superficie de los eritrocitos, causando anemia hemolítica autoinmunitaria inducida por el fármaco. En raras ocasiones, los β-lactámicos causan lupus inducido por medicamentos. En la mayoría de las personas, este proceso es fuertemente dependiente de la dosis: la probabilidad de una reacción de hipersensibilidad aumenta con cada administración de un β-lactámico. Los β-lactámicos de una clase determinada a menudo reaccionan de forma cruzada entre sí, pero los β-lactámicos de una clase reaccionan con menos frecuencia de forma cruzada con β-lactámicos de otra clase. Los pacientes con alergia a la penicilina no deben recibir ampicilina ni otras penicilinas debido al elevado riesgo de reactividad cruzada. Los pacientes con alergia a la penicilina que no sea anafilaxia pueden recibir una cefalosporina. El **aztreonam** (un monobactámico) es diferente, ya que no tiene reactividad cruzada con las penicilinas ni con los carbapenémicos. Sin embargo, se ha observado reactividad cruzada entre aztreonam y ceftazidima (una cefalosporina), debido a que comparten una cadena lateral. Aunque pueden producirse reacciones alérgicas a los carbapenémicos en pacientes con alergia a la penicilina, son poco frecuentes.

Antibióticos β-lactámicos: fármacos específicos

Penicilinas

Como se señaló anteriormente, existen cuatro subclases estructuralmente distintas de β-lactámicos (v. fig. 34-6 A). La primera de estas subclases, las penicilinas, puede dividirse en cinco grupos de acuerdo con su espectro de acción.

El primer grupo de penicilinas incluye la **penicilina G,** que se administra por vía intravenosa, y la **penicilina V,** su equivalente oral resistente al ácido gástrico. La penicilina G es de uso más generalizado que la penicilina V; esta última se utiliza principalmente para tratar las infecciones mixtas aeróbicas-anaeróbicas de la cabeza y el cuello, como los abscesos dentales. Además, la penicilina V se utiliza para prevenir la fiebre reumática recurrente en pacientes con un episodio previo, y la celulitis estreptocócica recidivante en pacientes con linfedema. La penicilina G se usa para tratar infecciones graves por bacterias grampositivas, como neumococos y *S. pyogenes* (algunas cepas de ambos), diplococos gramnegativos como especies de *Neisseria* (excepto *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasa), bacilos grampositivos del género *Clostridium,* la mayoría de los anaerobios (excepto *Bacteroides*) y espiroquetas como la sífilis y *Leptospira.* Las dosis altas de penicilina G pueden producir convulsiones, además de las reacciones de hipersensibilidad previamente mencionadas, y erupciones cutáneas. Todas las penicilinas pueden causar nefritis intersticial aguda. Las interacciones farmacológicas son poco frecuentes, aunque la administración concomitante de penicilina puede potenciar los efectos anticoagulantes de la warfarina.

El segundo grupo está formado por las **penicilinas antiestafilocócicas,** como la **oxacilina,** la **cloxacilina,** la **dicloxacilina,** la **nafcilina** y la **meticilina.** Estos fármacos son estructuralmente resistentes a la β-lactamasa de los estafilococos, que está codificada por genes plasmídicos en la mayoría de las cepas aisladas en clínica. Sin embargo, debido a su relativa hidrofobia, las penicilinas antiestafilocócicas carecen de actividad frente a bacterias gramnegativas. (Recordemos también que a la meticilina se une sólo a una única TP.) Por tanto, estos fármacos se utilizan sobre todo para las infecciones de piel y tejidos blandos o para infecciones documentadas por *S. aureus* sensible a la meticilina. El uso de las penicilinas antiestafilocócicas orales (cloxacilina y dicloxacilina) está limitado por sus efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea asociada a antibióticos), y por el desarrollo de colitis por *C. difficile* secundaria. Los efectos adversos de la administración intravenosa de nafcilina incluyen flebitis en el lugar de la inyección; la agranulocitosis y la nefritis intersticial aguda se producen con mayor frecuencia que con las otras penicilinas. La oxacilina puede causar hepatotoxicidad, que es reversible al suspender el fármaco. La utilidad de las penicilinas antiestafilocócicas en el tratamiento de *S. aureus* se ha visto comprometida por la aparición de cepas de SARM. Cuando se encuentra un caso de SARM en el hospital, hay que tomar precauciones especiales para evitar su propagación a otros pacientes. Los pacientes con infección por SARM se tratan habitualmente con vancomicina.

La **ampicilina** y la **amoxicilina** son los miembros del tercer grupo de penicilinas, las **aminopenicilinas,** que tienen un grupo amino cargado positivamente en la cadena lateral R (v. fig. 34-6 A). Esta carga positiva aumenta la difusión a través de los canales porinas, pero no confiere resistencia a las β-lactamasas. Estos fármacos son efectivos contra diversos cocos grampositivos, cocos gramnegativos como *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis,* y bacilos gramnegativos como *E. coli* y *Haemophilus influenzae,* aunque su espectro está limitado por la sensibilidad a la mayoría de las β-lactamasas. La ampicilina intravenosa se utiliza con mayor frecuencia para el tratamiento de las infecciones invasivas por enterococos y la meningitis por *Listeria;* la amoxicilina oral se emplea para tratar infecciones no complicadas de oído, nariz y garganta, para prevenir la endocarditis en pacientes de alto riesgo sometidos a tratamientos dentales, y como componente de la terapia combinada para tratar la infección por *H. pylori.* El efecto adverso más frecuente es el exantema no urticariforme. El espectro de ambos fármacos aumenta cuando se administran junto con inhibidores de las β-lactamasas como el ácido clavulánico (con amoxicilina) o el sulbactam (con ampicilina) para el tratamiento de infecciones por microorganismos que producen β-lactamasas, tales como *S. aureus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella* y anaerobios. El sulbactam por sí mismo presenta actividad frente a *Acinetobacter.*

Los fármacos del cuarto grupo de las penicilinas, las **carboxipenicilinas,** también son de amplio espectro. El grupo carboxilo en la cadena lateral R proporciona una carga negativa que confiere resistencia a algunas β-lactamasas, pero es menos eficaz que el grupo amino con carga positiva en la facilitación de la difusión a través de los canales porinas. Para superar esta limitación en la difusión, se utilizan dosis altas. La resistencia a las β-lactamasas codificadas cromosómicamente de *Enterobacter* y *Pseudomonas* determina que estos organismos se incluyan en el espectro de gérmenes sensibles a las carboxipenicilinas. Este grupo tiene dos miembros, la **carbenicilina** y la **ticarcilina.**

Un quinto grupo, las **ureidopenicilinas,** está representado por la **piperacilina** y la **mezlocilina.** Estos fármacos tienen tanto cargas positivas como negativas en sus cadenas laterales R y generalmente son más potentes que las carboxipenicilinas. Su espectro de acción es similar al de las carboxipenicilinas; además, son activas frente a *Klebsiella* y enterococos.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas difieren estructuralmente de las penicilinas en que al anillo β-lactámico se une un anillo accesorio de seis componentes, en vez del anillo de cinco componentes propio de las penicilinas (v. fig. 34-6 A).

Las cefalosporinas de primera generación **(cefazolina** y **cefalexina)** son activas frente a especies de bacterias grampositivas así como frente a los bacilos gramnegativos *Proteus mirabilis* y *E. coli,* los cuales producen infecciones del tracto urinario, y *Klebsiella pneumoniae,* que produce neumonía e infecciones del tracto urinario. Estos fármacos son sensibles a muchas β-lactamasas, pero no se degradan por las β-lactamasas codificadas por cromosomas de *K. pneumoniae* y por la β-lactamasa estafilocócica común. La cefalexina y la cefazolina se utilizan para tratar infecciones de la piel y los tejidos blandos; la cefazolina también se emplea para la profilaxis quirúrgica.

Las cefalosporinas de segunda generación pueden dividirse en dos grupos. La **cefuroxima,** representante del primer grupo, tiene una mayor actividad frente a *H. influenzae* en comparación con las cefalosporinas de primera generación; el **cefotetán** y la **cefoxitina,** que representan al segundo grupo, muestran una mayor actividad frente *Bacteroides.* Además, las cefalosporinas de segunda generación son generalmente más resistentes a las β-lactamasas que las de primera generación. Por lo tanto, la cefuroxima se usa a menudo para tratar la neumonía adquirida en la comunidad, y el cefotetán para el tratamiento de infecciones intraabdominales y pélvicas, como la enfermedad inflamatoria pélvica. Los efectos adversos de estos fármacos son diarrea, elevación leve de las enzimas hepáticas y reacciones de hipersensibilidad; en raras ocasiones pueden producir agranulocitosis o nefritis intersticial.

Las cefalosporinas de tercera generación **(ceftriaxona** y **cefotaxima)** son resistentes a muchas β-lactamasas y, por tanto, son muy activas frente a enterobacterias (*E. coli, Proteus* indol-positivos, *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Citrobacter*) así como frente a *Neisseria* y *H. influenzae*. Las cefalosporinas de tercera generación son menos activas frente a microorganismos grampositivos que los fármacos de la primera generación; a pesar de eso, tienen una buena actividad frente a *S. pneumoniae* intermedio a penicilina (aunque puede producirse resistencia a cefalosporinas). Entre los usos frecuentes se incluyen el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la meningitis adquirida en la comunidad por *S. pneumoniae,* la infección gonocócica no complicada, endocarditis con cultivo negativo y la enfermedad de Lyme complicada. Además de los efectos adversos ya mencionados, la ceftriaxona puede causar hepatitis colestásica, aunque es muy poco frecuente. La **ceftazidima** es la tercera cefalosporina de tercera generación en frecuencia de uso, cuyo espectro difiere del de los otros dos fármacos, ya que posee una importante actividad antipseudomonas y mínima actividad frente a microorganismos grampositivos. Se utiliza principalmente para tratar las infecciones bacterianas por gramnegativos adquiridas en el hospital e infecciones documentadas por *P. aeruginosa,* y como tratamiento empírico de pacientes neutrocitopénicos con fiebre. Las bacterias gramnegativas que han adquirido actividad BLEA son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

La **cefepima** es la única cefalosporina de cuarta generación disponible en la actualidad. Al igual que la ceftriaxona, es muy activa frente a enterobacterias, *Neisseria, H. influenzae* y microorganismos grampositivos; además, es tan activa como la ceftazidima contra *P. aeruginosa.* La cefepima es también más resistente a las β-lactamasas codificadas por cromosomas de *Enterobacter* que las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, a diferencia de ceftazidima, la cefepima no está autorizada para el tratamiento de la meningitis. Un efecto adverso frecuente es el desarrollo de autoanticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por lo general sin hemólisis importante.

La **ceftarolina** y el **ceftobiprol** son cefalosporinas de quinta generación. Estos fármacos son únicos, ya que tienen actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* multirresistentes, incluidas cepas de SARM, SAIV, SARV, así como frente a *S. pneumoniae* y patógenos gramnegativos respiratorios, como *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae,* incluidas las cepas que expresan β-lactamasas. Ambos compuestos deben administrarse por vía intravenosa. La ceftarolina está autorizada para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones de la piel; el ceftobiprol se encuentra sometido a evaluación por la Food and Drug Administration (FDA). Los ensayos clínicos sugieren un perfil de seguridad similar a la de otras cefalosporinas.

Como se señaló anteriormente, las cefalosporinas puede utilizarse generalmente en pacientes con alergia a las penicilinas sin riesgo vital. Sin embargo, las cefalosporinas pueden causar reacciones de hipersensibilidad entre ellas y deben evitarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas. Curiosamente, el **cefotetán** y la **cefoperazona** contienen una cadena lateral N-metiltiotetrazol (NMTT) que produce dos úni-

cos efectos adversos exclusivos. El primero es un síndrome de intolerancia al alcohol conocida como **reacción de tipo disulfiram** (el disulfiram es un fármaco que inhibe el metabolismo del alcohol; v. cap. 18). El segundo consiste en un efecto sobre el metabolismo de la vitamina K que se traduce en la disminución de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K; por esta razón, el cefotetán y la cefoperazona deben utilizarse con precaución en pacientes que toman warfarina y en pacientes con alteraciones subyacentes de la coagulación (v. cap. 22). El cefotetán, como la mayoría de las cefalosporinas, también puede causar hemólisis mediada por anticuerpos.

Monobactámicos y carbapenémicos

El único monobactámico disponible, el **aztreonam,** es activo contra la mayoría de bacterias gramnegativas, incluida *P. aeruginosa,* pero no tiene actividad frente a microorganismos grampositivos. El aztreonam es especialmente útil en pacientes con alergias graves a la penicilina que presentan infecciones resistentes producidas por microorganismos gramnegativos, debido a su falta de sensibilización por reacción cruzada con las penicilinas; sin embargo, las bacterias gramnegativas con BLEA son resistentes al fármaco. Su uso está limitado por la flebitis en el lugar de la administración intravenosa, y su corta semivida hace necesarias dosis frecuentes.

En la práctica clínica se utilizan cuatro carbapenémicos: **imipenem, meropenem, doripenem** y **ertapenem.** Los cuatro son de amplio espectro y cubren la mayoría de bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios. Ninguno de ellos es activo contra SARM, ERV o *Legionella,* y las bacterias gramnegativas con carbapenemasas (especialmente *K. pneumoniae*) presentan resistencia a estos fármacos. Es importante destacar que el ertapenem es mucho menos activo frente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* que los otros tres fármacos; el beneficio del ertapenem es que se administra sólo una vez al día. El imipenem es inactivado por la enzima renal humana deshidropeptidasa I, por lo que este fármaco se administra concomitantemente con el inhibidor de la deshidropeptidasa **cilastatina.** Ni el meropenem ni el doripenem ni el ertapenem son inactivados por la enzima renal. Los cuatro fármacos pueden producir reacciones de hipersensibilidad y flebitis en el lugar de la administración intravenosa; las concentraciones plasmáticas altas de imipenem y meropenem pueden causar convulsiones. El probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de meropenem, y estos fármacos pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de valproato.

Inhibidores de la estabilidad de la membrana celular

La **daptomicina** es un antibiótico lipopéptido cíclico autorizado recientemente para uso clínico. Su mecanismo exacto de acción no está claro, pero parece que la daptomicina se integra en la membrana de las bacterias grampositivas. La oligomerización de la daptomicina puede entonces dar lugar a la formación de poros, conduciendo a la salida de potasio, la despolarización de la membrana y la muerte celular. La daptomicina se administra por vía intravenosa y está autorizada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y bacteriemia o endocarditis del lado derecho por *S. aureus.* La daptomicina tiene eficacia terapéutica en el tratamiento de cepas de bacterias grampositivas tanto sensibles como resistentes a la meticilina. Los efectos adversos incluyen miopatía, neumonía eosinofílica y diarrea por *C. difficile* asociada a antibióticos. Debido a la asociación con miopatía, no deben administrarse inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) concomitantemente con la daptomicina.

Fármacos activos frente a las micobacterias

Etambutol, pirazinamida e isoniazida

El **etambutol,** la **pirazinamida** y la **isoniazida (INH)** son tres de los cinco fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis (los otros dos son la rifampicina y la estreptomicina, comentados en el cap. 33). En los pacientes con tuberculosis activa y sin antecedentes de tratamiento previo se inicia un régimen de cuatro fármacos si la prevalencia local de resistencia a la INH es superior al 4 %. Si la resistencia a la INH es poco frecuente, puede utilizarse un régimen de tres fármacos, sin etambutol (v. cap. 40).

El etambutol, un fármaco bacteriostático, disminuye la síntesis de arabinogalactano por inhibición de la síntesis de arabinosil transferasa, que añade unidades de arabinosa a la cadena de arabinogalactano en crecimiento. La pirazinamida y la INH inhiben la síntesis de ácido micólico. La pirazinamida es un profármaco; debe ser convertido a su forma activa, ácido pirazinoico, por la enzima pirazinamidasa. El ácido pirazinoico inhibe la FAS1, la enzima que sintetiza los ácidos grasos precursores del ácido micólico. La INH y el fármaco relacionado de segunda línea, **etionamida,** actúan sobre el complejo FAS2 y son bactericidas, aunque el mecanismo exacto de acción bactericida es desconocido. Las dianas de la pirazinamida y de la INH se resumen en la figura 34-4.

El tratamiento de la tuberculosis activa requiere terapia con múltiples fármacos. Dado que la resistencia a los agentes antimicobacterianos suele producirse por una mutación, un poderoso argumento a favor de esta estrategia se basa en la frecuencia de mutaciones de resistencia y en el número de bacterias presentes en una infección clínica. Cada lesión tuberculosa en un pulmón infectado puede contener 10^8 bacterias. La frecuencia de mutantes resistentes a un único antituberculoso aislado es de 1 de cada 10^6 bacterias. Esta frecuencia significa que, en cada lesión tuberculosa, un promedio de alrededor de 100 bacterias serán ya resistentes a un fármaco antituberculoso, incluso antes de administrar el fármaco. El tratamiento combinado con dos fármacos reduce la probabilidad de encontrar resistencias preexistentes a sólo 1 bacteria de cada 10^{12}; el tratamiento con cuatro fármacos reduce la probabilidad a 1 de cada 10^{24} (v. cap. 40). Aunque estas cifras no estaban disponibles cuando el Dr. Pierce realizó su solicitud de INH, sabía, a partir de análisis cualitativos, que podría maximizar las posibilidades de supervivencia y de que sus pacientes se recuperaran de la tuberculosis si combinaba la estreptomicina con INH, un fármaco antimicobacteriano selectivo que se había introducido en 1952.

Los fármacos antimicobacterianos pueden producir diversos efectos adversos. El etambutol se asocia con neuritis óptica; los pacientes comunican deterioro de la agudeza visual, pérdida de la discriminación del color, limitación del campo visual y/o escotomas centrales y periféricos. Los síntomas suelen aparecer después de más de un mes de tratamiento y son reversibles; no obstante, se ha observado la aparición de ceguera repentina irreversible. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con etambutol deben ser controlados mensualmente y se les debe realizar un examen para evaluar tanto la agudeza visual como la discriminación del color. La pirazinamida se asocia con artralgias e hiperuricemia (generalmente asintomática); y más importante aún, suele causar hepatotoxicidad que puede ser grave e irreversible. Mientras que en los pacientes que presentan hepatotoxicidad leve debida a la INH puede administrarse de nuevo el fármaco, los pacientes que presentan hepatotoxicidad inducida por la pirazinamida no deben volver a ser tratados con el fármaco. La INH se asocia con hepatitis y con neuropatía periférica. La hepatotoxicidad indu-

cida por INH puede ser leve, manifestada sólo como una ligera elevación de enzimas hepáticas que no precisa la suspensión del fármaco (se produce en el 10-20 % de los pacientes), o puede ser grave dando lugar a una hepatitis sintomática (ocurre en el 0,1 % de los pacientes en conjunto, con un mayor riesgo en los pacientes mayores con enfermedad hepática subyacente que también están tomando rifampicina). Las manifestaciones de la toxicidad neurológica de la INH incluyen parestesias, neuropatía periférica y ataxia; esta toxicidad se debe a la inhibición competitiva de la piridoxina por la INH en la síntesis de neurotransmisores y puede prevenirse mediante la administración de suplementos de piridoxina. La INH también puede inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 y, por tanto, interactuar con otros diversos fármacos como la rifampicina, los fármacos anticonvulsivoss carbamazepina y fenitoína, los antimicóticos de tipo azol y el alcohol.

La resistencia a estos fármacos, y a los agentes antimicobacterianos en general, se produce como resultado de mutaciones cromosómicas. La resistencia al etambutol se produce con mayor frecuencia por mutaciones en el gen de la arabinosil transferasa, algunas de las cuales producen la sobreexpresión de la enzima diana. La resistencia a la INH suele ser resultado de una mutación de inactivación de la enzima **catalasa-peroxidasa** de las micobacterias, que convierte a la INH en su forma antimicobacteriana. Las mutaciones en el gen *inhA*, que es preciso para la síntesis de ácidos micólicos, también confieren resistencia a la INH. La resistencia a la pirazinamida se debe generalmente a mutaciones en el gen de la pirazinamidasa, que dan lugar a la incapacidad de convertir el profármaco en su forma activa.

Las micobacterias como *M. tuberculosis* son muy resistentes a la mayoría de los β-lactámicos, debido a la acción de sus BLEA. El carbapenémico **meropenem** ha mostrado un prometedor uso en tratamiento combinado con el inhibidor de las β-lactamasas ácido clavulánico frente a *M. tuberculosis* multirresistente. El meropenem es único entre los β-lactámicos, ya que es un mal sustrato y débil inhibidor la β-lactamasa del *M. tuberculosis.* Tanto el meropenem como el ácido clavulánico ya han sido autorizados por la FDA y pueden utilizarse para tratar a niños, ya que no presentan efectos adversos graves.

La combinación de estos dos agentes, que se administra por vía intravenosa, se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La pared celular bacteriana presenta una serie de dianas antibacterianas exclusivas. Esta estructura está formada por una malla tridimensional de polímeros de azúcar peptídico entrecruzados denominada *mureína* y se sintetiza en tres etapas: *1)* la síntesis de los monómeros de mureína; *2)* la polimerización de los monómeros en polímeros de mureína, y *3)* el entrecruzamiento de los polímeros para completar la pared.

Los fármacos antibacterianos actúan en las tres etapas de la síntesis de la pared celular: la fosfomicina y la cicloserina ejercen su acción en la primera etapa; la vancomicina, la teicoplanina, la telavancina y la bacitracina actúan en la segunda etapa, y los β-lactámicos, el grupo más grande y más importante, ejercen su acción en la tercera etapa. Los β-lactámicos, que incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos y los carbapenémicos, son bactericidas. Se produce la muerte celular autolítica probablemente como resultado de la acción sin oposición de las proteínas de remodelación de la pared denominadas *autolisinas.* Las diferencias estructurales y químicas entre los β-lactámicos determinan su espectro de actividad frente a las bacterias con diferentes arquitecturas de la pared celular.

La resistencia a los β-lactámicos suele ser conferida por plásmidos que codifican β-lactamasas. Los farmacólogos se han enfrentado a este mecanismo de resistencia: *1)* mediante el desarrollo de nuevos fármacos β-lactámicos, por ejemplo, las cefalosporinas de segunda y tercera generación, que son resistentes a la degradación por muchas β-lactamasas y *2)* mediante la administración concomitante de β-lactámicos «señuelos», como el ácido clavulánico y el sulbactam, que funcionan como inhibidores de las-β-lactamasas. Como las β-lactamasas pueden ser codificadas en los plásmidos, pueden extenderse a través de las poblaciones de bacterias (y humanos) con gran velocidad, lo que hace del desarrollo de antibióticos una «carrera armamentística» continua.

Los fármacos activos contra las micobacterias actúan bloqueando diferentes pasos en la síntesis de moléculas, tales como el ácido micólico y el arabinogalactano, que son exclusivas de la pared celular de las micobacterias. La resistencia a estos fármacos suele producirse por mutaciones cromosómicas, por lo que el tratamiento combinado es de suma importancia para evitar el desarrollo de las resistencias por mutación. Las innovaciones futuras probablemente incluirán el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra nuevas dianas moleculares que presenta la bioquímica de la pared celular bacteriana.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Robert R. Rando y Anne G. Kasmar su valiosa contribución a este capítulo en la primera y segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Brennan PJ. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:29–63. *(Revisión de la estructura, composición y síntesis de la pared celular de las micobacterias.)*

Bush K. Alarming β-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:558–564. *(Revisión de la resistencia a los β-lactámicos en las bacterias gramnegativas, centrándose en los informes recientes de la resistencia mediada por ESBL y carbapenemasas.)*

El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. *Mol Microbiol* 2003;47:1–12. *(Revisión de la estructura, acción catalítica e inhibición de MurA-MurF.)*

Gale EF, Cundliffe E, Reynolds PE, et al. *The molecular basis of antibiotic action.* 2nd ed. London: John Wiley; 1981. *(Clásico artículo sobre antibióticos que describe los experimentos que condujeron a la determinación de muchos de los mecanismos de acción comentados en este capítulo.)*

Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99–139. *(Revisión de los SAIV y SARV, que incluye definiciones, factores de riesgo y mecanismos de resistencia.)*

Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380–391. *(Revisión de la farmacología de las β-lactamasas).*

Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804–809. *(Completa revisión de la literatura de las reacciones a las cefalosporinas en los pacientes con alergia a la penicilina.)*

Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet* 2010;375:2100–2109. *(Revisión sobre los fármacos autorizados y en investigación para el tratamiento de la tuberculosis.)*

Paterson DL, Bonomo DA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–686. *(Revisión de la microbiología, transmisión y tratamiento de los microorganismos productores de β-lactamasas de espectro ampliado.)*

Rattan A, Kalia A, Ahmad N. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. *Emerg Infect Dis* 1998;4:195–209. *(Comenta el problema de la resistencia en la tuberculosis.)*

Golan3e_CH34_cast.indd 614

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones por bacterias y micobacterias: síntesis de la pared celular

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE MONÓMEROS DE MUREÍNA *Mecanismo: V. fármaco específico*				
Fosfomicina **Fosmidomicina**	Infecciones del tracto urinario por gramnegativos: *Escherichia coli, Klebsiella, Serratia, Clostridium*	Cefalea, diarrea, náuseas	Hipersensibilidad a la fosfomicina o fosmidomicina	Análogos del fosfoenolpiruvato (PEP) que inhiben la enolpiruvato transferasa bacteriana (MurA) por modificación covalente del sitio activo de la enzima, inhibiendo así la síntesis de UDP-NAM a partir del UDP-NAG Sinérgicos con los β-lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas Disminución de la absorción cuando se coadministran con antiácidos o fármacos procinéticos
Cicloserina	*Mycobacterium tuberculosis* Complejo *Mycobacterium avium*	*Convulsiones* Somnolencia, neuropatía periférica, psicosis	Epilepsia Depresión, ansiedad, psicosis, insuficiencia renal grave, abuso de alcohol	Inhibe la alanina racemasa y la D-Ala-D-Ala ligasa El alcohol, la isoniazida y la etionamida potencian la toxicidad de la cicloserina La piridoxina puede prevenir la neuropatía periférica inducida por la cicloserina La cicloserina inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína
Bacitracina	Infecciones cutáneas y oculares (tópica) Descontaminación gastrointestinal de *C. difficile* o de enterococos resistentes a la vancomicina (oral)	*Si se produce absorción sistémica: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, depresión de la médula ósea* Con aplicación tópica: dermatitis de contacto, visión borrosa, ojo rojo	La administración concomitante con fármacos nefrotóxicos o bloqueantes neuromusculares (contraindicación para la administración de bacitracina oral)	Inhibe la desfosforilación del bactoprenil fosfato
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE POLÍMEROS DE MUREÍNA *Mecanismo: se unen al terminal D-Ala-D-Ala de la unidad monomérica de mureína e inhiben la peptidoglucano glucosiltransferasa (PGT), evitando así la adición de unidades de mureína a la cadena de polímero en crecimiento*				
Vancomicina **Telavancina** **Teicoplanina**	Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (i.v.) Infecciones cutáneas graves por estafilococos y estreptococos (i.v.) Enterocolitis por *C. difficile* (oral)	*Neutrocitopenia, ototoxicidad, nefrotoxicidad, anafilaxia* «Síndrome del hombre rojo» (enrojecimiento y eritrodermia), fiebre medicamentosa, erupción cutánea por hipersensibilidad	Las soluciones que contienen glucosa en pacientes con alergia conocida al maíz	Aumenta la nefrotoxicidad con los aminoglucósidos El «síndrome del hombre rojo» puede evitarse disminuyendo la velocidad de infusión o administrando previamente antihistamínicos La resistencia a la vancomicina se origina con mayor frecuencia a través de la adquisición de enzimas codificadas por ADN que catalizan la formación de D-Ala-D-lactato La telavancina tiene una nefrotoxicidad ligeramente superior a la vancomicina La teicoplanina no se utiliza en clínica en Estados Unidos

18/03/12 20:10

Golan3e_CH34_cast.indd 615

INHIBIDORES DEL ENTRECRUZAMIENTO DE POLÍMEROS: PENICILINAS

Mecanismo: los β-lactámicos inhiben las transpeptidasas mediante la formación de un intermedio acil enzima covalente («de callejón sin salida»). Las penicilinas tienen un anillo accesorio de cinco componentes unido al anillo β-lactámico

Penicilina G **Penicilina V**	*S. aureus* y *S. pyogenes* sensibles a la penicilina, anaerobios orales, *Neisseria meningitidis*, especies de *Clostridium* Sífilis Pian Leptospirosis Profilaxis de la fiebre reumática (penicilina V)	*Convulsiones, enterocolitis seudomembranosa, eosinofilia inducida por fármacos, anemia hemolítica, neuropatía, nefritis intersticial aguda, anafilaxia* Exantema, fiebre, reacción en el lugar de inyección, reacción de Jarisch-Herxheimer cuando se usa para tratar la sífilis	Hipersensibilidad a las penicilinas	La penicilina G es la preparación intravenosa; la penicilina V es la preparación oral El efecto anticoagulante de la warfarina puede potenciarse por la administración concomitante de penicilina En el entorno hospitalario se prefiere la penicilina G intravenosa a la penicilina V oral Sensible a las β-lactamasas
Oxacilina **Cloxacilina** **Dicloxacilina** **Nafcilina** **Meticilina**	Infecciones de la piel y partes blandas o infecciones sistémicas por *S. aureus* productor de β-lactamasas sensibles a la meticilina	Diarrea, náuseas, vómitos, enterocolitis seudomembranosa (cloxacilina, dicloxacilina) Hepatitis (oxacilina) Nefritis intersticial, flebitis (nafcilina)	Hipersensibilidad a las penicilinas	Resistentes a las β-lactamasas Actividad antibacteriana de espectro reducido; se utilizan principalmente para tratar las infecciones de la piel y partes blandas o para infecciones documentadas por *S. aureus* sensible a la meticilina
Ampicilina **Amoxicilina** **Amoxicilina/ácido clavulánico** **Ampicilina/ sulbactam**	Infecciones invasivas por enterococos y meningitis por *Listeria* (ampicilina) Infecciones no complicadas del oído, nariz y faringe, prevención de endocarditis, profilaxis en cirugía dental, componente del tratamiento combinado para la infección por *Helicobacter pylori* (amoxicilina) Microorganismos productores de β-lactamasas como *S. aureus, Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella, Acinetobacter, Enterobacter,* anaerobios (amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam)	Exantema, náuseas, vómitos, diarrea	Hipersensibilidad a las penicilinas	Actividad antibacteriana de amplio espectro La ampicilina y la amoxicilina son sensibles a las β-lactamasas como agentes únicos; el ácido clavulánico y el sulbactam son inhibidores de las β-lactamasas El grupo amino cargado positivamente de la cadena lateral aumenta la difusión a través de los canales porinas de las bacterias gramnegativas
Carbenicilina **Ticarcilina** **Piperacilina** **Mezlocilina**	Se utilizan principalmente como tratamiento o profilaxis frente a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* Neumonías adquiridas en el hospital producidas por microorganismos gramnegativos resistentes	Las mismas que ampicilina y amoxicilina	Hipersensibilidad a las penicilinas	Actividad antibacteriana de amplio espectro, aunque se utiliza principalmente contra *P. aeruginosa* Generalmente son sensibles a las β-lactamasas La carbenicilina y la ticarcilina tienen un grupo carboxilo en la cadena lateral, que confiere resistencia a algunas β-lactamasas La piperacilina y la mezlocilina suelen ser más potentes que la carbenicilina y la ticarcilina frente a un espectro similar de microorganismos; a diferencia de la carbenicilina y la ticarcilina, la piperacilina y la mezlocilina también son activas frente a *Klebsiella* y enterococos

Continúa

18/03/12 20:10

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones por bacterias y micobacterias: síntesis de la pared celular *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DEL ENTRECRUZAMIENTO DE POLÍMEROS: CEFALOSPORINAS *Mecanismo: los β-lactámicos inhiben las transpeptidasas (TP) mediante la formación de un intermedio acil enzima covalente («de callejón sin salida»). Las penicilinas tienen un anillo accesorio de seis componentes unido al anillo β-lactámico*				
Cefazolina **Cefalexina**	*Proteus mirabilis, E. coli, K. pneumoniae* Infecciones de la piel y tejidos blandos Profilaxis quirúrgica	*Enterocolitis seudomembranosa, leucocitopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad* Náuseas, vómitos, diarrea, exantema	Hipersensibilidad a las cefalosporinas (rara vez reacción cruzada con las penicilinas)	Cefalosporinas de primera generación Relativamente buena cobertura de grampositivas Sensibles a muchas β-lactamasas
Cefuroxima **Cefotetán** **Cefoxitina**	*H. influenzae* (cefuroxima) *H. influenzae*, *Enterobacter* spp., *Neisseria* spp., *P. mirabilis, E. coli, K. pneumoniae* (cefotetán y cefoxitina)	Igual que la cefazolina, a excepción del cefotetán que puede producir una reacción de tipo disulfiram con la ingestión de alcohol y bloquear la síntesis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K	Hipersensibilidad a las cefalosporinas (rara vez reacción cruzada con las penicilinas)	Cefalosporinas de segunda generación Cobertura relativamente más amplia de los gramnegativos que las cefalosporinas de primera generación Más resistentes a las β-lactamasas que las cefalosporinas de primera generación La cefuroxima se utiliza principalmente en la neumonía adquirida en la comunidad El cefotetán y la cefoxitina se utilizan principalmente en las infecciones intraabdominales y pélvicas
Cefotaxima **Ceftizoxima** **Ceftriaxona** **Cefoperazona** **Ceftazidima**	*N. gonorrhoeae, Borrelia burgdorferi, H. influenzae* y la mayoría de enterobacterias (ceftriaxona) *H. influenzae* (cefotaxima) *P. aeruginosa* (ceftazidima)	Igual que la cefazolina, a excepción de la ceftriaxona que puede causar hepatitis colestásica y la cefoperazona que puede producir una reacción de tipo disulfiram con la ingestión de alcohol y bloquear la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K	Hipersensibilidad a las cefalosporinas (rara vez reacción cruzada con las penicilinas)	Cefalosporinas de tercera generación Las cefalosporinas con mayor penetración en el SNC Resistentes a muchas β-lactamasas Muy activas frente a enterobacterias, pero menos activas frente a microorganismos grampositivos que las cefalosporinas de primera generación
Cefepima	Enterobacterias, *Neisseria, H. influenzae, P. aeruginosa,* microorganismos grampositivos	Igual que la cefazolina, a excepción de que la cefepima puede producir autoanticuerpos eritrocitarios sin hemólisis significativa	Hipersensibilidad a las cefalosporinas (rara vez reacción cruzada con las penicilinas)	Cefalosporina de cuarta generación Resistente a muchas β-lactamasas
Ceftarolina	Infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina, infecciones por *S. aureus* resistente a vancomicina, (SARV) *S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, H. influenzae*	Igual que la cefazolina, a excepción de la ceftarolina que puede causar anemia hemolítica inducida por el fármaco	Hipersensibilidad a las cefalosporinas (rara vez reacción cruzada con las penicilinas)	Cefalosporina de quinta generación El ceftobiprol es una cefalosporina de quinta generación en las últimas fases de ensayos clínicos con un espectro de acción similar
INHIBIDORES DEL ENTRECRUZAMIENTO DE POLÍMEROS: MONOBACTÁMICOS/CARBAPENÉMICOS *Mecanismo: los β-lactámicos inhiben las TP mediante la formación de un intermedio acil enzima covalente («de callejón sin salida»)*				
Aztreonam	Bacterias gramnegativas Utilizado en pacientes alérgicos a la penicilina	Igual que las penicilinas	Hipersensibilidad al aztreonam	Monobactámico No cubre grampositivos

Golan3e_CH34_cast.indd 616 18/03/12 20:10

Golan3e_CH34_cast.indd 617

Imipenem/ cilastatina **Meropenem** **Doripenem** **Ertapenem**	Bacterias grampositivas y gramnegativas, excepto *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) y *Legionella* (el ertapenem no es activo frente a *Pseudomonas* o *Acinetobacter*)	Igual que las penicilinas Además, las concentraciones plasmáticas altas de imipenem y meropenem pueden causar convulsiones	Hipersensibilidad a imipenem, meropenem, doripenem o ertapenem	La cilastatina inhibe la deshidropeptidasa 1 renal, que de otro modo inactivaría al imipenem El probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de meropenem Los cuatro fármacos disminuyen las concentraciones plasmáticas de valproato
INHIBIDORES DE LA ESTABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR *Mecanismo: la daptomicina se integra en las membranas de las bacterias grampositivas, lo que conduce a la formación de poros que producen la salida de potasio, la despolarización de la membrana y la muerte celular*				
Daptomicina	Infecciones complicadas de piel Bacteriemia o endocarditis del lado derecho por *S. aureus*	*Miopatía, neumonía eosinofílica, diarrea por C. difficile asociada a antibióticos* Vómitos, estreñimiento, anemia	Hipersensibilidad a la daptomicina	La daptomicina no debe coadministrarse con una estatina, debido a un mayor riesgo de miopatía
FÁRMACOS ANTIMICOBACTERIANOS *Mecanismo: V. fármaco específico*				
Etambutol	Especies de *Mycobacterium*	*Neuritis óptica, ceguera, neuropatía periférica, neutrocitopenia, trombocitopenia* Hiperuricemia, manía, náuseas, vómitos	Neuritis óptica conocida Pacientes que no pueden comunicar cambios visuales, como los niños pequeños Coadministración con antiácidos	Disminuye la síntesis de arabinogalactano mediante la inhibición de la arabinosil transferasa que añade unidades de arabinosa a la cadena de arabinogalactano en crecimiento Micobacteriostático, y se utiliza en combinación con otros antimicobacterianos, como la rifampicina y la estreptomicina
Pirazinamida	Especies de *Mycobacterium*	*Anemia, hepatotoxicidad* Artralgias, hiperuricemia (por lo general asintomática)	Gota aguda Disfunción hepática grave	La pirazinamida es un profármaco que debe ser convertido a su forma activa, el ácido pirazinoico, que inhibe la sintetasa 1 de ácidos grasos (FAS1) Se utiliza en combinación con otros antimicobacterianos, como la rifampicina y la estreptomicina
Isoniazida **Etionamida**	Especies de *Mycobacterium*	*Hepatitis, neurotoxicidad (parestesias, neuropatía periférica, ataxia), lupus eritematoso, convulsiones, alteraciones hematológicas*	Enfermedad hepática activa	Inhiben la síntesis de ácidos micólicos al actuar sobre la sintetasa de ácidos grasos 2 (FAS2) Pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 y por lo tanto interactuar con otros fármacos, como la rifampicina, medicamentos anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína), azoles antimicóticos y alcohol Micobactericida, se utiliza en combinación con otros antimicobacterianos, como la rifampicina y la estreptomicina La neurotoxicidad de la isoniazida puede prevenirse con suplementos de piridoxina

18/03/12 20:10

35

Farmacología de las micosis

Ali Alikhan, Charles R. Taylor y April W. Armstrong

INTRODUCCIÓN Y CASO 618-619
BIOQUÍMICA DE LA MEMBRANA Y LA PARED CELULAR FÚNGICAS 618
FISIOPATOLOGÍA DE LAS MICOSIS 620
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 620
Inhibidor de la síntesis del ácido nucleico fúngico: flucitosina 620
Inhibidor de la mitosis fúngica: griseofulvina 621
Inhibidores de la vía de la síntesis del ergosterol 622
Inhibidores de la escualeno epoxidasa 622
Inhibidores de 14α-esterol desmetilasa 622
Inhibidores de la estabilidad de la membrana fúngica: polienos 624
Inhibidores de la síntesis de la pared fúngica: equinocandinas 625
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 625
Lecturas recomendadas 625

INTRODUCCIÓN

Los hongos son microorganismos de vida libre que existen en forma de **levaduras** (hongos unicelulares de forma redondeada), **mohos** (hongos filamentosos pluricelulares) o una combinación de ambos (los denominados *hongos dimórficos*). Todos ellos son organismos eucariotas. Debido a su similitud filogénica, los hongos y los humanos tienen vías metabólicas análogas para la producción de energía, la síntesis de proteínas y la división celular. Por este motivo, *existe una mayor dificultad en desarrollar fármacos antimicóticos selectivos que en desarrollar antibacterianos selectivos*. El éxito de numerosos antibacterianos se ha debido a la identificación de dianas moleculares exclusivas de las bacterias, lo que pone de manifiesto la necesidad de identificar dianas exclusivas de los hongos que puedan aprovecharse.

Algunas poblaciones de pacientes son especialmente propensas a las micosis (infecciones por hongos). Estas poblaciones incluyen a pacientes quirúrgicos y en unidades de cuidados intensivos, pacientes con prótesis y pacientes inmunodeprimidos. En los últimos 30 años, el uso extendido de antibióticos de amplio espectro, la utilización cada vez mayor de catéteres intravenosos de uso prolongado y la infección por el VIH han ido acompañados de un aumento en la incidencia de micosis oportunistas y sistémicas. Además, el éxito del trasplante de órganos, el tratamiento inmunodepresor y la quimioterapia antineoplásica han contribuido al aumento del número de pacientes con inmunodepresión crónica, que son especialmente propensos a las micosis.

De manera tradicional, el diagnóstico de las micosis se ha realizado con métodos basados en cultivos y a través del examen directo de muestras con microscopia óptica. No obstante, el lento crecimiento de los hongos hace que su cultivo no resulte eficaz, mientras que el examen directo al microscopio puede no ser fiable o no determinar de forma definitiva la especie. Estos inconvenientes tienen consecuencias clínicas importantes, dado que, con frecuencia, existe una relación inversa entre la bondad del pronóstico y el tiempo transcurrido desde las primeras manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico exacto. Como consecuencia, una de las principales áreas de interés de la micología moderna es el desarrollo de métodos rápidos de diagnóstico precoz no basados en cultivos. Las nuevas técnicas diagnósticas se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el método de inmunotransferencia (Western blot), la detección de antígenos y la identificación de metabolitos fúngicos. Como muchas de estas técnicas están aún en fase de investigación, deben realizarse de manera simultánea con los métodos tradicionales basados en cultivos.

En otro tiempo se creía que las opciones de tratamiento de las micosis oportunistas y sistémicas eran escasas. Sin embargo, hoy en día estas opciones van en aumento. Los procesos propios de los hongos que se han aprovechado para el desarrollo de fármacos antimicóticos incluyen la síntesis de ácidos nucleicos, la mitosis y la síntesis y estabilidad de la membrana. Los antimicóticos tradicionales, como los azoles y los polienos, actúan sobre dianas moleculares que intervienen en la síntesis y la estabilidad de la membrana fúngica. Las equinocandinas, una nueva clase de fármacos antimicóticos, actúan sobre un complejo enzimático que interviene en la síntesis de la pared celular fúngica. A medida que aumente la aparición de hongos resistentes, será cada vez más importante identificar y aprovechar nuevas dianas moleculares para el tratamiento antimicótico.

BIOQUÍMICA DE LA MEMBRANA Y LA PARED CELULAR FÚNGICAS

Aunque los hongos presentan una ultraestructura celular similar a la de las células animales, existen varias diferencias bioquímicas exclusivas que se han aprovechado en el desarrollo de los antimicóticos. Hasta la fecha, la diferencia bioquímica más importante reside en el principal esterol usado para mantener la estructura y función de la membrana plasmática. Las células de los mamíferos usan el colesterol para este fin, mientras que las células fúngicas emplean el **ergosterol,** otro esterol con estructura diferenciada.

Golan3e_CH35_cast.indd 618 18/03/12 20:11

CASO

James F., un varón de 31 años VIH positivo, acude al médico para comentarle que lleva 3 semanas con fiebre, tos y dolor torácico después de haber estado en el sur de California. En el interrogatorio destacan los antecedentes de consumo de sustancias de abuso intravenosas. La evaluación clínica y el estudio radiológico torácico revelan un infiltrado en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo y una adenopatía paratraqueal izquierda. Los cultivos de esputos son positivos para *Coccidioides immitis,* y en las analíticas sanguíneas destacan títulos elevados de anticuerpos contra este hongo. El médico hace un diagnóstico preliminar de coccidioidomicosis pulmonar y le receta un ciclo de amfotericina B.

Sin embargo, durante los días siguientes, el señor F. no mejora. Acude al servicio de urgencias con fiebre, escalofríos, sudoración, tos, cansancio y cefaleas. La fiebre llega a 37,7 ºC, pero el paciente no muestra signos de meningitis o adenopatía periférica. La exploración pulmonar revela estertores difusos en los segmentos pulmonares izquierdos, observados tanto en la inspiración como en la espiración. La broncoscopia muestra estrechamiento de la luz traqueal por numerosos granulomas mucosos desde el bronquio principal izquierdo hasta la mitad de la tráquea. El cultivo fúngico revela la presencia de *C. immitis,* lo que confirma el diagnóstico de coccidioidomicosis pulmonar crónica, se extirpan mediante broncoscopia los granulomas y se continua el tratamiento con amfotericina B. Una semana después, los síntomas del señor F. comienzan a remitir, se suspende el tratamiento con amfotericina y se inicia tratamiento con fluconazol.

Preguntas

1. ¿Qué factores predispusieron al señor F. a la micosis?
2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de la amfotericina B y del fluconazol?
3. ¿Qué efectos adversos podría experimentar el señor F. como consecuencia del tratamiento con amfotericina B y fluconazol?

La biosíntesis del ergosterol comprende varias etapas y los fármacos antimicóticos disponibles en la actualidad actúan sobre dos de ellas (fig. 35-1). Las enzimas que catalizan la síntesis del ergosterol se localizan en los microsomas, que contienen un sistema de transporte de electrones casi idéntico al presente en los microsomas hepáticos de los mamíferos. La reacción de la primera etapa sobre la que actúan los fármacos antimicóticos, la conversión de **escualeno** en **lanosterol,** es catalizada por la enzima **escualeno epoxidasa.** Esta enzima es la diana molecular de los fármacos antimicóticos de tipo **alilamina** y **benzilamina.** La enzima fúngica del sistema del citocromo P450, la **14α-esterol desmetilasa,** interviene en la principal reacción de la segunda etapa sobre la que actúan los antimicóticos, la conversión del lanosterol en ergosterol. Los antimicóticos de tipo **imidazol** y **triazol** inhiben la 14α-esterol desmetilasa. Por lo tanto, los antimicóticos de tipo alilamina, benzilamina, imidazol y triazol inhiben la biosíntesis del ergosterol. Como el ergosterol es necesario para el mantenimiento de la estructura y función de la membrana plasmática, estos fármacos ponen en peligro la integridad de la membrana fúngica. Los inhibidores de la síntesis del ergosterol impiden el crecimiento de las células fúngicas en casi todas las circunstancias (efecto **fungostático**), si bien a veces pueden causar la muerte de las células fúngicas (efecto **fungicida**).

Las células fúngicas están rodeadas de una pared celular, una estructura rígida que ha sido objeto de un intenso estudio como nueva e importante diana para el tratamiento antimicótico. Los principales componentes de la pared celular fúngica son la **quitina,** el **β-(1,3)-D-glucano**, el **β-(1,6)-D-glucano** y las glucoproteínas de la pared celular (en especial proteínas que contienen cadenas complejas de manosa, o **manoproteínas**). La quitina es un polisacárido lineal que contiene más de 2 000 unidades de N-acetilglucosamina unidas mediante enlaces β-(1,4); estas cadenas están empaquetadas en haces de microfibrillas que forman la estructura fundamental de la pared celular. El β-(1,3)-D-glucano y el β-(1,6)-D-glucano, que son polímeros de unidades de glucosa unidos por los enlaces glucosídicos β-(1,3) y β-(1,6), respectivamente, son los componentes más abundantes de la pared celular. Estos polímeros de glucosa están unidos de manera covalente a la estructura de quitina. Las

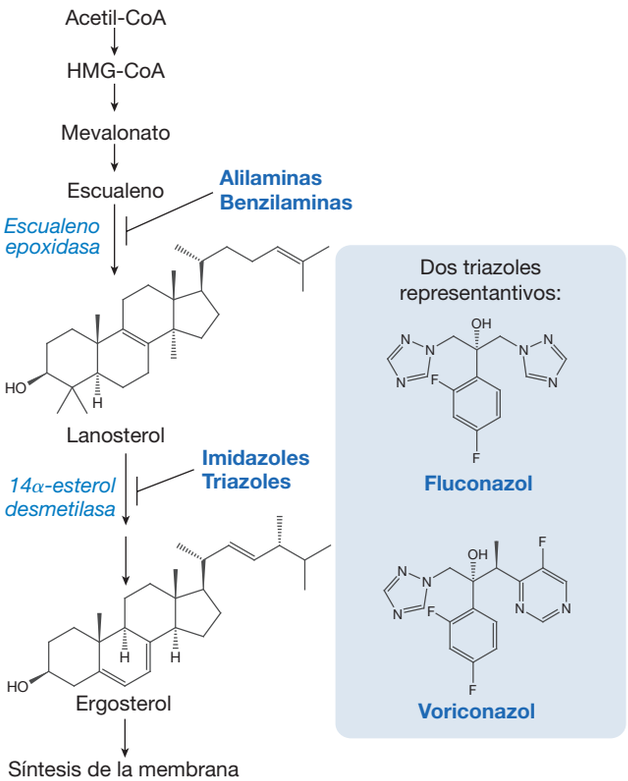


FIGURA 35-1. Vía de la síntesis del ergosterol. El ergosterol se sintetiza en las células fúngicas a partir de bloques estructurales de acetil-CoA. Uno de los productos intermedios, el escualeno, se convierte en lanosterol por acción de la escualeno epoxidasa. Las alilaminas y benzilaminas inhiben la escualeno epoxidasa. La 14α-esterol desmetilasa, una enzima del sistema del citocromo P450 que no está expresada en las células de los mamíferos, cataliza la primera etapa de la conversión del lanosterol en ergosterol, un esterol específico de los hongos. Los imidazoles y triazoles inhiben la 14α-esterol desmetilasa y, de este modo, impiden la síntesis del ergosterol, el principal esterol presente en las membranas fúngicas. Fluconazol y voriconazol son dos triazoles representativos.

glucoproteínas de la pared celular contienen un grupo variado de proteínas asociadas de forma no covalente a otros componentes de la pared celular o unidas de forma covalente con la quitina, el glucano u otras proteínas de la pared celular. Como las células de los mamíferos no presentan pared celular, es de prever que los fármacos que actúan sobre la pared celular fúngica tengan un índice terapéutico elevado. Los antimicóticos del tipo **equinocandinas** actúan sobre la **β-(1,3)-D-glucano sintasa,** la enzima que añade residuos de glucosa procedentes de la molécula donante uridina difosfato glucosa (UDP-glucosa) a la cadena de polisacáridos en formación. Las equinocandinas alteran la integridad de la pared celular fúngica mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular. Además, a menudo presentan actividad fungicida, si bien estos fármacos son fungostáticos en algunas circunstancias (v. Lecturas recomendadas).

La adhesividad fúngica constituye una tercera diana posible de los fármacos antimicóticos. La adherencia a las células hospedadoras está mediada por la unión de las **adhesinas** fúngicas a los receptores de las células hospedadoras. En las levaduras, por ejemplo, las aspartilproteasas y las fosfolipasas intervienen en la adhesión. En la actualidad, están en fase de desarrollo compuestos que bloquean las interacciones entre las células fúngicas y las de mamíferos.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS MICOSIS

Las micosis (infecciones por hongos) pueden dividirse en infecciones superficiales, cutáneas, subcutáneas, sistémicas o primarias y oportunistas. Pocos hongos tienen virulencia suficiente como para ser considerados microorganismos patógenos primarios capaces de iniciar infecciones graves en hospedadores inmunocompetentes. Sin embargo, los hospedadores inmunodeprimidos pueden presentar infecciones sistémicas graves por hongos que no son patógenos en sujetos sanos. En el caso introductorio, es probable que la infección por VIH del señor F. aumentara el riesgo de infección por *Coccidioides immitis*. Por lo tanto, la patogenia de las micosis se basa en la interrelación entre el sistema inmunitario del hospedador y la capacidad patógena de cada hongo en particular. Los leucocitos polimorfonucleares, y las inmunidades celular y humoral, son componentes importantes de la respuesta inmunitaria del hospedador frente a hongos patógenos.

La patogenia de las micosis se comprende sólo en parte, y hongos diferentes tienen factores de virulencia que son exclusivos de cada uno de ellos. La adherencia es un paso inicial en las primeras fases de la infección. La adherencia y la localización pueden producirse en las superficies cutánea, mucosa y protésica. Por ejemplo, los hongos del género *Candida* se adhieren a diversas superficies mediante una combinación de interacciones específicas ligando-receptor, así como de fuerzas no específicas como las interacciones electrostáticas y de van der Waals. A continuación, los microorganismos patógenos virulentos son capaces de invadir la superficie colonizada y proliferar en el tejido profundo, llegando a veces a la circulación general. La diseminación sistémica puede acelerarse en caso de lesiones tisulares locales, como las causadas por la quimioterapia antineoplásica, la isquemia o la presencia de prótesis. Además, algunos microorganismos patógenos segregan enzimas líticas para favorecer el crecimiento invasivo y la diseminación sistémica. La especie *C. immitis* rompe la mucosa respiratoria mediante la producción de una endopeptidasa alcalina capaz de digerir las proteínas estructurales del tejido pulmonar. También produce una endopeptidasa extracelular de 36 kDa capaz de degradar la elastina, el colágeno, las inmunoglobulinas y la hemoglobina humanas.

La composición de la pared celular fúngica tiene un papel importante en la patogenia de las micosis. Hongos patógenos como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* modulan el tipo de glucoproteínas que componen sus paredes celulares en respuesta a las interacciones con el sistema inmunitario del hospedador. Por ejemplo, la pared celular de *B. dermatitidis* contiene una glucoproteína de 120 kDa, la WI-1, que desencadena una potente respuesta inmunitaria celular y humoral. Las cepas avirulentas de *B. dermatitidis* tienen una mayor expresión de WI-1, que el sistema inmunitario del hospedador reconoce y da lugar a la eliminación del hongo patógeno mediante fagocitosis. En cambio, la pared celular de cepas virulentas de *B. dermatitidis* contiene niveles altos de α-(1,3)-glucano, lo que está inversamente relacionado con la cantidad de WI-1 detectable en la superficie celular. Se sospecha que el aumento de α-(1,3)-glucano en la pared celular enmascara de forma eficaz la glucoproteína de superficie WI-1, lo que permite que las cepas virulentas eludan la detección y destrucción por el sistema inmunitario del hospedador.

La capacidad de un hongo patógeno para cambiar de un morfotipo a otro se denomina **cambio de fenotipo.** Respondiendo a cambios en el microentorno, las especies del género *Candida* son capaces de realizar la transformación de levadura en hifas. Las formas en hifas de las especies del género *Candida* poseen un «sentido del tacto» que les permite crecer en grietas y poros, aumentando así su capacidad infiltrante. De forma análoga, *B. dermatitidis* experimenta la transformación de conidio (pequeñas estructuras reproductoras asexuales) en formas levaduriformes de mayor tamaño. Las formas de mayor tamaño ofrecen una importante ventaja de supervivencia, dado que son capaces de resistir la acción fagocítica de neutrófilos y macrófagos.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

El fármaco antimicótico ideal debería tener cuatro características: amplio espectro de acción contra diversos hongos patógenos, baja toxicidad farmacológica, diversas vías de administración y capacidad excelente de penetración en el LCR, la orina y el hueso. Gracias a la identificación reciente de nuevas dianas para el tratamiento antimicótico, están mejorando las opciones terapéuticas de las micosis superficiales y profundas. Algunos antimicóticos pueden utilizarse para tratar tanto micosis superficiales como profundas (en algunos casos, utilizando formulaciones diferentes), mientras que otros tienen indicaciones más limitadas. En esta sección se clasifican los antimicóticos actualmente disponibles en función de sus dianas moleculares y sus mecanismos de acción. Las principales dianas moleculares del tratamiento antimicótico son las enzimas y otras moléculas que intervienen en la síntesis de ADN, la mitosis, la síntesis de la membrana plasmática y la síntesis de la pared celular de los hongos (fig. 35-2). Los ensayos clínicos necesarios para que las autoridades sanitarias autoricen el uso de nuevos fármacos suelen excluir a niños y a mujeres en edad reproductiva (v. cap. 50), por lo que la seguridad de algunos de los fármacos antimicóticos más novedosos no se ha podido determinar con precisión en estas poblaciones de pacientes. Es, por tanto, el médico quien deberá sopesar los riesgos del tratamiento y los beneficios previstos.

Inhibidor de la síntesis del ácido nucleico fúngico: flucitosina

Flucitosina es el nombre de la pirimidina fluorada 5-fluorocitosina. Es captada de manera selectiva por las células fúngicas a través de permeasas específicas para la citosina que se expre-

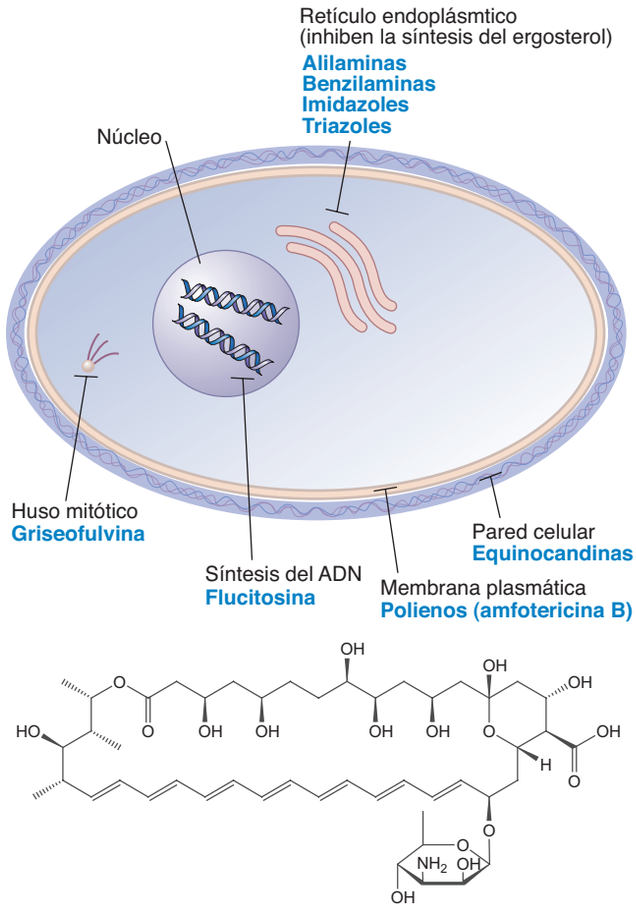


FIGURA 35-2. Dianas celulares de los fármacos antimicóticos. Los antimicóticos disponibles en la actualidad actúan sobre dianas moleculares exclusivas. La flucitosina inhibe la síntesis del ADN fúngico. La griseofulvina inhibe la mitosis fúngica mediante la rotura de los husos mitóticos. Las alilaminas, las benzilaminas, los imidazoles y los triazoles inhiben la vía de la síntesis del ergosterol en el retículo endoplásmico. Los polienos se unen al ergosterol en la membrana fúngica y, de este modo, alteran la integridad de la membrana plasmática. La amfotericina B es un polieno representativo. Las equinocandinas inhiben la síntesis de la pared celular fúngica.

san únicamente en las membranas fúngicas. Al carecer de estos transportadores, las células de los mamíferos están protegidas. En el interior de la célula fúngica, la enzima citosina desaminasa convierte la flucitosina en 5-fluorouracilo (5-FU). (El 5-FU es, en sí mismo, un antimetabolito utilizado en la quimioterapia antineoplásica; v. cap. 38.) Mediante reacciones subsiguientes, el 5-FU se convierte en ácido 5-fluorodesoxiuridílico monofosfato (5-FdUMP), un potente inhibidor de la **timidilato sintasa.** La inhibición de esta última da lugar a la inhibición de la síntesis del ADN y la división celular (fig. 35-3). La flucitosina se comporta casi siempre como fungostática. Aunque las células de los mamíferos carecen de permeasas específicas para la citosina y de citosina desaminasa, los hongos y las bacterias presentes en el intestino pueden convertir la flucitosina en 5-fluorouracilo, lo que puede desencadenar efectos adversos en las células hospedadoras.

La flucitosina suele utilizarse en combinación con amfotericina B para tratar las micosis sistémicas; cuando el fármaco se usa en monoterapia, suele aparecer rápidamente resistencia debido a mutaciones en la citosina permeasa o en la citosina desaminasa fúngicas. Aunque la flucitosina no posee actividad intrínseca frente a los hongos del género *Aspergillus*, es posible demostrar de forma experimental la destrucción sinérgica de los hongos de este género mediante la combinación de flucitosina y amfotericina B. Parece ser que el mecanismo de esta interacción sinérgica incluye un aumento de la captación de flucitosina en las células fúngicas debido al daño inducido por la amfotericina en la membrana plasmática fúngica. El espectro de actividad de la flucitosina en monoterapia se limita a la candidosis, la criptococosis y la cromomicosis. El tratamiento combinado con amfotericina B se recomienda en la meningitis criptocócica aguda en adultos infectados por el VIH. Una ventaja farmacocinética de la flucitosina es su gran volumen de distribución, con una capacidad excelente de penetración en el SNC, los ojos y las vías urinarias. Entre los efectos adversos dependientes de la dosis destacan: mielodepresión que provoca leucocitopenia y trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea y disfunción hepática. La flucitosina está contraindicada durante el embarazo.

Inhibidor de la mitosis fúngica: griseofulvina

La **griseofulvina,** obtenida a partir de *Penicillium griseofulvum* en la década de 1950, inhibe la mitosis fúngica mediante

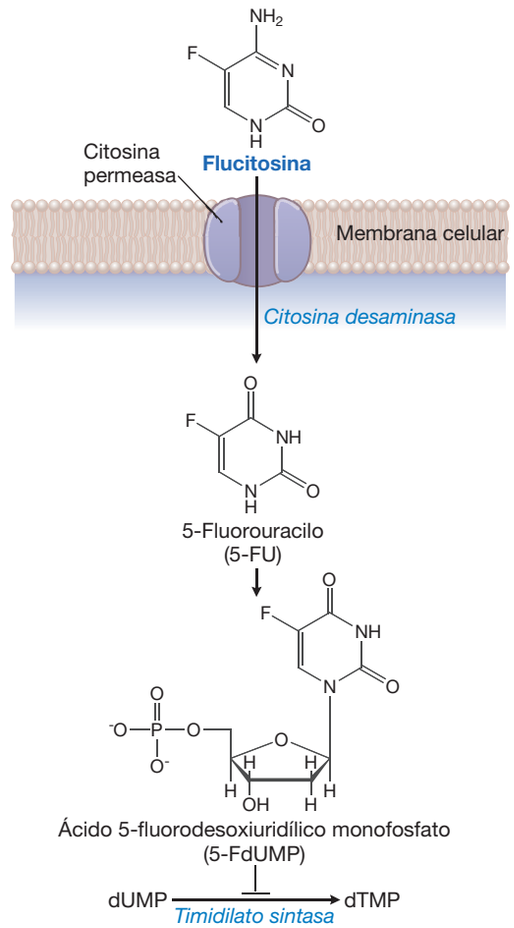


FIGURA 35-3. Mecanismo de acción de la flucitosina. La flucitosina se introduce en la célula fúngica a través de una citosina permeasa transmembrana. En el interior de la célula, la citosina desaminasa convierte la flucitosina en 5-fluorouracilo (5-FU), que a su vez se convierte en ácido 5-fluorodesoxiuridílico monofosfato (5-FdUMP). El 5-FdUMP inhibe la timidilato sintasa y, de este modo, bloquea la conversión de desoxiuridilato (dUMP) en desoxitimidilato (dTMP). En ausencia de dTMP, se inhibe la síntesis del ADN.

su unión a la tubulina, y a una proteína asociada a los microtúbulos, y de este modo destruye el huso mitótico. También se ha publicado que el fármaco inhibe la síntesis del ARN y el ADN fúngicos. La griseofulvina se acumula en las células precursoras de queratina y se une con fuerza a la queratina en células diferenciadas. La unión fuerte y prolongada de la griseofulvina a la queratina permite que la piel, el cabello o la uña nuevos estén libres de dermatófitos. La griseofulvina se comporta casi siempre como fungostática.

En la actualidad, el uso terapéutico de la griseofulvina oral es escaso, debido a que están disponibles antimicóticos tópicos y también orales que producen menos efectos adversos. La griseofulvina puede utilizarse para tratar la micosis de la piel, el cabello o las uñas, ocasionadas por hongos de los géneros *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*. El fármaco carece de eficacia contra las levaduras (como las del género *Malassezia*) y los hongos dimórficos. Debe administrarse cada 6 h porque las concentraciones en sangre de griseofulvina pueden ser variables; la absorción aumenta si se administra junto con alimentos ricos en grasas. Es importante continuar con el tratamiento hasta que la piel, el cabello o la uña infectados sean sustituidos por completo por tejido sano.

El uso de griseofulvina no se asocia a una incidencia elevada de efectos adversos graves. Uno relativamente frecuente (hasta el 15 % de los pacientes) es la cefalea, que suele desaparecer al continuar con el tratamiento. Otros efectos sobre el sistema nervioso son letargo, vértigo y visión borrosa, que pueden agravarse con el consumo de alcohol. En ocasiones se ha observado hepatotoxicidad o albuminuria sin insuficiencia renal. Durante el primer mes del tratamiento pueden producirse efectos adversos hematológicos, tales como leucocitopenia, neutrocitopenia y monocitosis. Otros efectos adversos extremadamente raros pero potencialmente mortales son: enfermedad del suero, angioedema, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica. El uso crónico puede dar lugar a veces a un aumento de la protoporfirina fecal. La administración concomitante con barbitúricos disminuye la absorción gastrointestinal de la griseofulvina. Como la griseofulvina induce las enzimas hepáticas del sistema del citocromo P450, puede potenciar la biotransformación de la warfarina, y es posible que reduzca la eficacia de los anticonceptivos orales bajos en estrógenos. También debe evitarse durante el embarazo, ya que se han notificado casos de anomalías fetales.

Inhibidores de la vía de la síntesis del ergosterol

Inhibidores de la escualeno epoxidasa

Alilaminas y benzilaminas

En la vía de la síntesis del ergosterol (fig. 35-1), el escualeno se convierte en lanosterol por acción de la **escualeno epoxidasa.** Los inhibidores de esta enzima impiden la formación de lanosterol, un precursor del ergosterol. Estos fármacos también favorecen la acumulación del metabolito tóxico escualeno en la célula fúngica, lo que los convierte en fungicidas la mayoría de las veces. En función de su estructura química, los fármacos antimicóticos que inhiben la escualeno epoxidasa pueden dividirse en **alilaminas** y **benzilaminas:** la **terbinafina** y la **naftifina** son alilaminas, mientras que la **butenafina** es una benzilamina.

La **terbinafina** está disponible en formulaciones tanto orales como tópicas. En administración oral, el fármaco se une en un 99 % a las proteínas plasmáticas y sufre metabolismo de primer paso en el hígado, debido a lo cual la biodisponibilidad oral de terbinafina es del 40 %. La semivida de eliminación del fármaco es muy larga, unas 300 h aproximadamente, porque la terbinafina se acumula de forma extensiva en la piel, las uñas y el tejido adiposo. La forma oral se utiliza en el tratamiento de las onicomicosis, las tiñas corporal e inguinal, la tiña de los pies y la de la cabeza. La terbinafina no está recomendada en pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en mujeres embarazadas. En muy raras ocasiones, la forma oral de la terbinafina puede provocar hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson, neutrocitopenia y reagudización de la psoriasis o lupus eritematoso cutáneo subagudo. Durante el tratamiento, deben vigilarse las enzimas hepáticas. Las concentraciones plasmáticas de terbinafina aumentan con la administración concomitante de cimetidina (un inhibidor del sistema del citocromo P450) y disminuyen con la de rifampicina (un inductor del sistema del citocromo P450). La terbinafina tópica está disponible en crema o pulverizador y está indicada para la tiña de los pies, la inguinal y la corporal.

De forma análoga a la terbinafina, la **naftifina** es un inhibidor de la escualeno epoxidasa con una actividad antimicótica de amplio espectro. La naftifina sólo está disponible para uso tópico en forma de crema o gel; es eficaz en las tiñas corporal e inguinal y la tiña de los pies.

La **butenafina,** una benzilamina, es un fármaco antimicótico tópico con un mecanismo de acción y un espectro de actividad antimicótica similares a los de las alilaminas. Las alilaminas y benzilaminas tópicas son más eficaces que los azoles en administración tópica para combatir los dermatófitos comunes, sobre todo los que causan la tiña de los pies. Sin embargo, la terbinafina y la butenafina tópicas son menos eficaces que los azoles tópicos frente a las infecciones cutáneas por hongos del género *Candida* (v. a continuación).

Inhibidores de 14α-esterol desmetilasa

Imidazoles y triazoles

Otra diana molecular importante en la vía de la síntesis del ergosterol es la **14α-esterol desmetilasa,** una enzima microsómica del sistema del citocromo P450 que convierte el lanosterol en ergosterol. Los **azoles** son fármacos antimicóticos que inhiben la 14α-esterol desmetilasa fúngica. La consiguiente reducción de la síntesis del ergosterol y la acumulación de 14α-metil esteroles rompen las cadenas de acilo fuertemente empaquetadas de los fosfolípidos en las membranas fúngicas. La desestabilización de éstas da lugar a la disfunción de las enzimas asociadas a las membranas, incluidas las presentes en la cadena de transporte de electrones, lo que en última instancia puede ocasionar la muerte celular. No obstante, los azoles no son del todo selectivos para la enzima fúngica del citocromo P450 y también pueden inhibir las enzimas hepáticas del citocromo P450. Si bien el grado de inhibición de estas enzimas varía en función del azol de que se trate, *hay que tener muy en cuenta las interacciones entre fármacos a la hora de recetar un antimicótico*. Por ejemplo, la ciclosporina es un inmunodepresor utilizado para prevenir el rechazo del injerto en los receptores de alotrasplantes de riñón, hígado y corazón. Es metabolizada por las enzimas hepáticas del sistema del citocromo P450 y se excreta en la bilis. Para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad asociado a la ciclosporina, los pacientes en tratamiento concomitante con antimicóticos azoles deberían recibir dosis menores de ciclosporina.

Como grupo, los azoles tienen una actividad antimicótica muy amplia y son útiles desde el punto de vista clínico frente a las especies *B. dermatitidis, Cryptococcus neoformans* y *H. capsulatum,* el género *Coccidioides,* la especie *P. brasiliensis,* los dermatófitos y la mayoría de las especies del género *Candida*. Los azoles tienen una actividad clínica intermedia frente a los hongos del género *Fusarium,* las especies *Sporothrix schenckii* y *Scedosporium apiospermum* y los hongos del género *Aspergillus*. Los hongos patógenos que intervienen en las cigomicosis (mi-

cosis invasiva causada por la clase *Zygomycetes*) y la especie *Candida krusei* son resistentes a los azoles. Por lo general, los azoles son fungostáticos más que fungicidas frente a los microorganismos sensibles.

Los antimicóticos azoles pueden clasificarse en dos clases amplias, **imidazoles** y **triazoles,** que comparten el mismo mecanismo de acción y un espectro antimicótico similar. Como los triazoles administrados por vía sistémica suelen tener un efecto menor sobre la síntesis de esteroles en humanos que los imidazoles administrados por esta misma vía, el desarrollo farmacológico reciente se ha centrado principalmente en los triazoles.

La clase de fármacos antimicóticos imidazoles incluye **ketoconazol, clotrimazol, miconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol** y **sulconazol.** El **ketoconazol** se introdujo en 1977 como prototipo de su clase. Está disponible en formulaciones orales y tópicas. Su amplio espectro de acción incluye las especies *C. immitis* y *C. neoformans,* los hongos del género *Candida,* las especies *H. capsulatum* y *B. dermatitidis* y diversos dermatófitos. Los perfiles farmacocinéticos y de efectos adversos del ketoconazol limitan su utilidad clínica. (De hecho, el ketoconazol oral ha sido sustituido por itraconazol en el tratamiento de numerosas micosis; v. a continuación.) La absorción gastrointestinal del ketoconazol oral depende de la conversión del fármaco en una sal en el medio ácido del estómago. Por lo tanto, el ketoconazol no puede utilizarse si el paciente presenta aclorhidria o está recibiendo bicarbonato, antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones. El ketoconazol penetra poco en el LCR y la orina, lo que limita su eficacia en infecciones del SNC y de las vías urinarias. En cerca del 20 % de los pacientes, el fármaco causa náuseas, vómitos o anorexia; la disfunción hepática se produce en el 1-2 % de los pacientes.

El ketoconazol puede inhibir las enzimas hepáticas del sistema del citocromo P450 y, por tanto, afecta al metabolismo de muchos otros fármacos. A dosis terapéuticas, también inhibe enzimas del sistema del citocromo P450 como la 17,20-liasa y la enzima de escisión de la cadena lateral en las glándulas suprarrenales y las gónadas, lo que reduce la síntesis de hormonas esteroideas. Se ha comunicado insuficiencia suprarrenal persistente asociada al tratamiento con ketoconazol; a dosis elevadas del fármaco, la inhibición significativa de la síntesis de andrógenos puede provocar ginecomastia e impotencia. Hay médicos que han aprovechado terapéuticamente este efecto adverso dependiente de la dosis y han recetado ketoconazol para inhibir la producción de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata avanzado y para inhibir la síntesis de corticoesteroides en pacientes con cáncer suprarrenal avanzado.

El ketoconazol tópico se utiliza de forma generalizada para tratar infecciones por dermatófitos habituales y la dermatitis seborreica. Se ha demostrado que tiene una actividad antiinflamatoria similar a la de la hidrocortisona. La formulación en crema contiene sulfitos y, por tanto, debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad a los sulfitos; se han comunicado casos de asma e incluso anafilaxia.

Clotrimazol, miconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol y **sulconazol** son antimicóticos de uso tópico de la clase de los imidazoles para el tratamiento de micosis superficiales de la capa córnea, mucosa escamosa y la córnea. Todos estos fármacos tienen una eficacia similar. Además de inhibir la 14α-esterol desmetilasa, el miconazol afecta a la síntesis de los ácidos grasos e inhibe las enzimas oxidativas y peroxidasas fúngicas. Los azoles tópicos disponibles en la actualidad no suelen ser eficaces para micosis en cabello o uñas y no deberían usarse para tratar micosis subcutáneas o sistémicas. Los azoles tópicos están disponibles para aplicación cutánea y vaginal, y la elección de un fármaco concreto debería basarse en su coste y disponibilidad. Entre los efectos adversos raros de estos fármacos se incluyen prurito, escozor y sensibilización.

Los antimicóticos de la clase de los triazoles incluyen **itraconazol, fluconazol, voriconazol, terconazol** y **posaconazol;** otro miembro adicional de esta clase, el **ravuconazol,** se halla en fase de investigación clínica. El **itraconazol** está disponible en formulaciones orales e intravenosas. Dado su amplio espectro de actividad, ha sustituido en la mayoría de los casos al ketoconazol oral para el tratamiento de numerosas micosis. La absorción del itraconazol oral se maximiza en un medio gástrico ácido. No obstante, como la biodisponibilidad oral del itraconazol es imprevisible, a veces se prefiere la administración intravenosa. El itraconazol se oxida en el hígado para convertirse en el metabolito activo hidroxi-itraconazol, que se une en más de un 90 % a las proteínas plasmáticas. El hidroxi-itraconazol inhibe la 14α-esterol desmetilasa fúngica. En comparación con el ketoconazol y el fluconazol, el itraconazol muestra una mayor actividad en casos de aspergilosis, blastomicosis e histoplasmosis. No alcanza el LCR, la orina o la saliva de manera eficaz; no obstante, puede utilizarse en algunas micosis meníngeas, debido a las elevadas concentraciones de fármaco que se alcanzan en las meninges. La hepatotoxicidad es el principal efecto adverso asociado al tratamiento con itraconazol. Entre otros efectos adversos se encuentran las náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipopotasemia, edema maleolar y alopecia.

El **posaconazol** es un triazol oral desarrollado a partir del itraconazol. Es fungostático contra la mayoría de las especies de los géneros *Candida, Cryptococcus* y *Trichosporon* y algunas especies del género *Fusarium*. También es activo frente a cepas multirresistentes de los géneros *Candida* y *Aspergillus* y la clase *Zygomicetes*. Se utiliza principalmente en la profilaxis y tratamiento de micosis invasivas. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, exantema, hipopotasemia, trombocitopenia y pruebas funcionales hepáticas alteradas. Pueden producirse interacciones en caso de administración conjunta con cimetidina, rifabutina y fenitoína, por lo que deben evitarse estos fármacos en pacientes que estén recibiendo posaconazol. Además, debe reducirse la dosis de ciclosporina, tacrolimús y midazolam en pacientes en tratamiento con posaconazol.

El **fluconazol** es el fármaco antimicótico más utilizado hoy en día. Se trata de un triazol hidrófilo disponible en formulaciones tanto orales como intravenosas. Su biodisponibilidad oral está próxima al 100 % y, a diferencia del ketoconazol y el itraconazol, su absorción no está influida por el pH gástrico. Una vez absorbido, se distribuye libremente por el LCR, el esputo, la orina y la saliva. Se excreta sobre todo por los riñones.

Su perfil relativamente bajo de efectos adversos (v. a continuación) y su excelente penetración en el LCR hacen del fluconazol el fármaco preferido para el tratamiento de la candidosis sistémica y la meningitis criptocócica. Debido a la morbilidad asociada a la administración intratecal de amfotericina B, el fluconazol es también el fármaco utilizado para la meningitis coccidioidal. Si bien el fluconazol es activo contra la blastomicosis, la histoplasmosis y la esporotricosis, su eficacia frente a estas infecciones es menor que la del itraconazol. El fluconazol no es eficaz contra la aspergilosis.

La resistencia fúngica al fluconazol se desarrolla de forma rápida, y los hongos del género *Candida* son uno de los casos más claros de desarrollo de resistencia (p. ej., *C. glabrata*). Los mecanismos de farmacorresistencia incluyen mutación de las enzimas del sistema del citocromo P450 y sobreexpresión de los genes que codifican las proteínas transportadoras de salida asociadas a multirresistencia.

Se han observado numerosas interacciones farmacológicas con fluconazol. A modo de ejemplo, cabe señalar que el fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de amitriptilina, ciclosporina, fenitoína y warfarina y que la concentración plasmática y los efectos del fluconazol pueden verse reducidos por carbamazepina, isoniazida y fenobarbital. Entre los efectos adversos se encuentran las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea en el 10 % aproximadamente de los pacientes, así como alopecia reversible con tratamiento oral prolongado. Se han comunicado casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson e insuficiencia hepática.

El **ravuconazol,** un derivado del fluconazol en fase de desarrollo clínico, muestra un espectro más amplio de actividad fúngica *in vitro* frente a numerosas especies fúngicas, como las del género *Aspergillus* y las especies del género *Candida* relativamente resistentes *C. krusei* y *C. glabrata*.

El **voriconazol** es un antimicótico de la clase de los triazoles disponible tanto en forma oral como parenteral. Es el fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y otros mohos como los de los géneros *Fusarium* y *Scedosporium*. El voriconazol es fungicida, básicamente contra todas las especies del género *Aspergillus,* y su espectro de actividad también incluye el género *Candida* (incluidas *C. krusei* y *C. glabrata*) y diversos hongos de reciente aparición. No es eficaz para el tratamiento de las cigomicosis. En comparación con la amfotericina, el voriconazol se asocia a resultados significativamente mejores, en especial en casos de difícil tratamiento, como los receptores de alotrasplante de médula ósea, los pacientes con infecciones del SNC y los pacientes con infecciones diseminadas. El voriconazol inhibe las enzimas hepáticas del sistema del citocromo P450 en un grado significativo y cuando se usa junto con ciclosporina o tacrolimús se reducen las dosis de estos fármacos. La administración concomitante de ritonavir, rifampicina o rifabutina está contraindicada porque estos fármacos aceleran el metabolismo del voriconazol, disminuyendo su eficacia. La formulación intravenosa de voriconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, ya que se produce una acumulación de la ciclodextrina del excipiente que causa toxicidad en el SNC. La toxicidad hepática es frecuente, pero, por lo general, puede controlarse mediante una reducción de la dosis. Pueden producirse síntomas visuales poco frecuentes (fotofobia y luces de colores) a concentraciones plasmáticas máximas de voriconazol; estos síntomas suelen durar entre 30 min y 60 min.

El **terconazol** es un triazol tópico utilizado para el tratamiento de la candidosis vaginal. Su mecanismo de acción y espectro de actividad antimicótica son similares a los de otros azoles tópicos. Está disponible en forma de supositorio vaginal que se administra por las noches antes de acostarse.

Inhibidores de la estabilidad de la membrana fúngica: polienos

La **amfotericina B** y la **nistatina** son antimicóticos macrólidos **poliénicos** que se desarrollaron en la década de 1950. Estos fármacos actúan mediante su unión al ergosterol y alteran la estabilidad de la membrana fúngica. Ambos son productos naturales obtenidos a partir del género *Streptomyces*. Durante décadas, la amfotericina B fue el único tratamiento eficaz para las micosis sistémicas, incluidas la candidosis, la meningitis criptocócica, la aspergilosis invasiva, la cigomicosis, la coccidioidomicosis, la blastomicosis y la histoplasmosis. Tanto su efecto terapéutico como su toxicidad están relacionados con su afinidad por los esteroles de la membrana plasmática. *Por fortuna, la afinidad de la amfotericina B por el ergosterol es 500 veces mayor que su afinidad por el colesterol*. La unión de amfotericina B al ergosterol produce canales o poros que alteran la permeabilidad de la membrana fúngica y facilitan la salida de componentes celulares esenciales, lo que, en última instancia, provoca la muerte celular. La concentración de ergosterol asociado a la membrana en una determinada especie fúngica determina si la amfotericina B es fungicida o fungostática para esa especie. La resistencia a la amfotericina B, aunque es menos frecuente que la observada con otros fármacos antimicóticos, puede atribuirse a una disminución de la concentración de ergosterol en la membrana fúngica. Además de formar poros, la amfotericina B parece desestabilizar las membranas fúngicas generando radicales libres tóxicos tras la oxidación del fármaco.

Como la amfotericina B es muy insoluble, se suministra en forma de suspensión coloidal tamponada con desoxicolato. Esta suspensión apenas se absorbe en el tubo digestivo, por lo que debe administrarse por vía intravenosa. Una vez en el torrente sanguíneo, más del 90 % del fármaco se fija rápidamente en los tejidos, mientras que el resto se une a las proteínas plasmáticas. La penetración de amfotericina B en el LCR es bajísima (2-4 %). Por este motivo, puede ser necesario tratamiento intratecal en caso de meningitis grave. Asimismo, se difunde escasamente en el humor vítreo y en el líquido amniótico.

La toxicidad de la amfotericina B limita su uso clínico. Los efectos adversos asociados a este fármaco se dividen en tres grupos: reacciones sistémicas inmediatas, efectos renales y efectos hematológicos. Una de las reacciones sistémicas provocada por la amfotericina B es la liberación masiva de citocinas (tormenta de citocinas), caracterizada por la liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interleucina 1 (IL-1) presentes en las células del sistema inmunitario del hospedador. A su vez, el TNF-α y la IL-1 provocan fiebre, escalofríos moderados e intensos e hipotensión en las horas siguientes a la administración del fármaco. Por lo general, estas respuestas pueden reducirse al mínimo si se disminuye la velocidad de administración del fármaco o con pretratamiento con antipiréticos (p. ej., paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos o hidrocortisona).

La toxicidad renal por amfotericina B es un acontecimiento adverso grave. Se desconoce el mecanismo que la provoca, pero puede estar relacionado con la vasoconstricción mediada por amfotericina de las arteriolas aferentes, que causa isquemia renal. A menudo, la toxicidad renal es el factor limitante que determina el alcance de la respuesta terapéutica a la amfotericina B. Puede ser necesario interrumpir de forma temporal el tratamiento si el nitrógeno ureico en sangre (BUN) supera los 50 mg/dl o la concentración de creatinina sérica es superior a 3 mg/dl. (El BUN y la creatinina son indicadores indirectos de la función renal.) Puede producirse acidosis tubular renal, cilindruria (presencia de cilindros urinarios en la orina) e hipopotasemia en grado tal que se necesite reposición de electrólitos. En el caso introductorio, el tratamiento con amfotericina B se suspendió en el momento en que se resolvieron los síntomas agudos del señor F., con el fin de evitar la toxicidad renal.

La toxicidad hematológica de la amfotericina B también es frecuente: la anemia probablemente sea secundaria a la disminución de la producción de eritropoyetina. Los efectos tóxicos renales y hematológicos de la amfotericina B son acumulables y relacionados con la dosis. Las medidas terapéuticas que pueden reducir al mínimo estas toxicidades incluyen evitar otros fármacos nefrotóxicos tales como animoglucósidos y ciclosporina, y mantener la euvolemia para permitir una perfusión renal adecuada.

Los intentos de reducir la nefrotoxicidad también han dado lugar al desarrollo de formulaciones lipídicas de amfotericina B.

La estrategia consiste en encapsular la amfotericina B en liposomas u otros transportadores lipídicos, con el objetivo de prevenir una elevada exposición al fármaco en el túbulo proximal de la nefrona. **Amphotec®**, **Abelcet®** y **AmBisome®** son preparados lipídicos de amfotericina B aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Todos tienen la misma eficacia, que es similar a la amfotericina desoxicolato natural. Estas formulaciones son menos tóxicas que el compuesto original, pero más caras.

La **nistatina,** un fármaco relacionado de manera estructural con la amfotericina B, es un antimicótico poliénico que también actúa mediante su unión al ergosterol y ocasiona formación de poros en las membranas de las células fúngicas. El fármaco se utiliza por vía tópica para tratar candidosis que afectan a la piel, la mucosa vaginal y la mucosa bucal. No se absorbe sistémicamente a través de la piel, la vagina o el tubo digestivo.

Inhibidores de la síntesis de la pared fúngica: equinocandinas

Los componentes principales de la pared celular fúngica son la quitina, el β-(1,3)-D-glucano, el β-(1,6)-D-glucano y las glucoproteínas de la pared celular. Como las células humanas no tienen una pared celular, los componentes de la pared celular fúngica son dianas específicas para el tratamiento antimicótico, por lo que los fármacos antimicóticos que actúan sobre estas dianas se consideran relativamente poco tóxicos. Las **equinocandinas** son una clase de fármacos antimicóticos que actúan sobre la síntesis de la pared celular fúngica mediante inhibición no competitiva de la síntesis de los β-(1,3)-D-glucanos. La alteración de la integridad de la pared celular da lugar a estrés osmótico, lisis de la célula fúngica y, en última instancia, la muerte de dicha célula. Los tres antimicóticos de la clase de las equinocandinas son **caspofungina, micafungina** y **anidulafungina;** todos ellos son lipopéptidos semisintéticos derivados de productos naturales. Las equinocandinas tienen actividad antimicótica *in vitro* e *in vivo* frente a los hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Los tres son fungicidas contra las especies del género *Candida,* incluidas *C. krusei* y *C. glabrata,* y fungostáticos contra las especies del género *Aspergillus*. Su actividad contra los cigomicetos es escasa. Todos ellos están disponibles en la actualidad sólo para administración parenteral porque su biodisponibilidad oral es insuficiente.

La **caspofungina** fue la primera equinocandina autorizada. Se utiliza como tratamiento primario para la candidosis esofágica y la candidemia, como tratamiento de último recurso para infecciones por *Aspergillus* y como tratamiento provisional para la neutrocitopenia febril. Al igual que las otras equinocandinas, la caspofungina se une en gran medida a las proteínas (97%) plasmáticas; se metaboliza en el hígado por hidrólisis de los enlaces peptídicos y por N-acetilación, y penetra de manera escasa en el LCR (aunque los datos en animales indican que las equinocandinas sí tienen cierta actividad en el SNC). La caspofungina no precisa ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal, aunque sí en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Como la administración conjunta con ciclosporina aumenta de manera significativa las concentraciones plasmáticas de caspofungina e incrementa los valores de enzimas hepáticas, esta combinación de fármacos no suele recomendarse, salvo que los beneficios previstos superen los riesgos. De forma análoga, la administración concomitante con tacrolimús aumenta de forma significativa las concentraciones plasmáticas de este último. Para lograr concentraciones plasmáticas terapéuticas, puede necesitarse aumentar la dosis de caspofungina en pacientes que reciben nelfinavir, efavirenz, fenitoína, rifampicina, carbamazepina o dexametasona.

La **micafungina** está autorizada para el tratamiento de la candidosis esofágica y como profilaxis antimicótica en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. También es muy eficaz para la candidemia y la aspergilosis pulmonar. La **anidulafungina** está autorizada para el tratamiento de la candidosis esofágica y la candidemia. Se han publicado varios estudios clínicos de casuística reducida sobre el uso de equinocandinas en combinación con amfotericina B, flucitosina, itraconazol o voriconazol en pacientes con micosis resistente a tratamiento. La **aminocandina** es una equinocandina en fase de investigación, con un espectro de actividad similar al de otras equinocandinas. Su semivida es entre tres y cuatro veces superior a la de otras equinocandinas, lo que permite una administración menos frecuente.

Por lo general, las equinocandinas son bien toleradas y su perfil de efectos adversos es similar al del fluconazol. Como contienen un esqueleto peptídico, pueden observarse síntomas relacionados con la liberación de histamina (v. Lecturas recomendadas). Otros efectos adversos son cefalea, fiebre (más frecuente con caspofungina), exantema, elevación de enzimas hepáticas y, rara vez, hemólisis.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El desarrollo de antimicóticos ha avanzado significativamente desde la introducción de la amfotericina B. A medida que aumenta la población de pacientes inmunodeprimidos, las micosis oportunistas resistentes a tratamiento antimicótico tradicional plantean nuevos retos a investigadores y médicos. Por ejemplo, existe una gran necesidad de nuevos tratamientos antimicóticos para las cigomicosis. Se buscan con impaciencia nuevos fármacos antimicóticos *tópicos* para el tratamiento de dermatofitosis en pelo y uñas, ya que los tratamientos orales para estas micosis superficiales entrañan riesgos tales como hepatotoxicidad. El desarrollo de inhibidores de la proteasa y de inhibidores de la fosfolipasa supone un avance en el tratamiento de las infecciones por cándida y criptococos, respectivamente. A medida que se identifiquen nuevas dianas moleculares exclusivas de los hongos, se desarrollarán novedosos fármacos antimicóticos con el objetivo de minimizar la toxicidad debida al mecanismo de acción («sobre la diana»), al tiempo que se amplía el espectro de acción antifúngica.

Lecturas recomendadas

Gauwerky K, Borelli C, Korting HC. Targeting virulence: a new paradigm for antifungals. *Drug Discov Today* 2009;14:214–222. (*Comenta los factores de virulencia de los hongos y sus inhibidores, haciendo hincapié en nuevas opciones para el desarrollo de fármacos antimicóticos, incluidos los inhibidores de la proteinasa aspártica segregada de* C. albicans.*)*

Mohr J, Jonson M, Cooper T, et al. Current options in antifungal pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2008;28:614–645. *(Comenta el mecanismo de acción, la eficacia clínica y la seguridad de polienos, azoles, equinocandinas y fármacos antimicóticos en fase de investigación.)*

Naeger-Murphy N, Pile JC. Clinical indications for newer antifungal agents. *J Hosp Med* 2008;4:102–111. *(Aborda el uso de fármacos recientes de la clase de las equinocandinas y de triazoles de última generación en varias situaciones clínicas frecuentes o importantes.)*

Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycosis. *Lancet* 2005;366:1013–1025. *(Se centra en los hongos que se desarrollan en hospedadores inmunodeprimidos y en las estrategias de tratamiento de las micosis causadas por estos microorganismos oportunistas.)*

Ruiz-Herrera J, Victoria Elorza M, Valentin E, et al. Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res* 2006;6:14–29. *(Revisión exhaustiva de la pared celular fúngica.)*

Golan3e_CH35_cast.indd 626

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las micosis

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDOR DE LA SÍNTESIS DEL ÁCIDO NUCLEICO FÚNGICO: FLUCITOSINA *Mecanismo: la flucitosina se convierte, en varias fases, en 5-FdUMP, que inhibe la timidilato sintasa y, de ese modo, interfiere en la síntesis del ADN*				
Flucitosina	Candidosis Criptococosis Cromomicosis	*Mielodepresión (leucocitopenia, trombocitopenia), cardiotoxicidad* Trastornos gastrointestinales, disfunción hepática	Embarazo	Las mutaciones en la citosina permeasa o la citosina desaminasa explican el desarrollo de resistencia La combinación de flucitosina y amfotericina B ocasiona la destrucción sinérgica de hongos del género *Aspergillus* Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal
INHIBIDOR DE LA MITOSIS FÚNGICA: GRISEOFULVINA *Mecanismo: se une a la tubulina y a una proteína asociada a los microtúbulos y, de este modo, destruye el huso mitótico*				
Griseofulvina	Micosis de la piel, el pelo o la uña debido a hongos de los géneros *Trichophyton, Microsporum* o *Epidermophyton*	*Hepatotoxicidad, albuminuria, leucocitopenia, neutrocitopenia, monocitosis, enfermedad del suero, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica* Cefalea, letargo, vértigo, visión borrosa, aumento de la concentración de protoporfirina fecal	Embarazo Porfiria e insuficiencia hepática	Continuar con el tratamiento hasta que la piel, el pelo o la uña infectados hayan sido sustituidos completamente por tejido sano La administración concomitante con barbitúricos disminuye la absorción gastrointestinal de griseolfulvina La griseofulvina induce las enzimas hepáticas del sistema del citocromo P450, lo que puede aumentar el metabolismo de la warfarina y reducir la eficacia de los anticonceptivos orales bajos en estrógenos
INHIBIDORES DE LA ESCUALENO EPOXIDASA: ALILAMINAS Y BENZILAMINAS *Mecanismo: inhiben la conversión de escualeno en lanosterol mediante la inhibición de la escualeno epoxidasa*				
Terbinafina **Naftifina** **Butenafina**	Onicomicosis (terbinafina) Tiña corporal Tiña inguinal Tiña de los pies Tiña de la cabeza	*Hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson, neutrocitopenia, reagudización de la psoriasis o lupus eritematoso cutáneo subagudo (terbinafina oral)* Trastornos gastrointestinales (terbinafina oral) Sensación de quemazón e irritación local de la piel (aplicaciones tópicas)	Hipersensibilidad a terbinafina, naftifina o butenafina	Terbinafina y naftifina son alilaminas, mientras que butenafina es una benzilamina La concentración plasmática de terbinafina aumenta con la administración concomitante de cimetidina y disminuye con la de rifampicina La naftifina está disponible únicamente para su administración tópica como crema o gel Las alilaminas y benzilaminas tópicas son más eficaces que los azoles tópicos contra dermatófitos frecuentes, en especial los que causan la tiña de los pies

18/03/12 20:11

Golan3e_CH35_cast.indd 627

INHIBIDORES DE LA 14α-ESTEROL DESMETILASA: IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Mecanismo: inhiben la conversión de lanosterol en ergosterol mediante la inhibición de la 14α-esterol desmetilasa; la reducción resultante de la síntesis del ergosterol y la acumulación de 14a-metil esteroles rompen las cadenas fuertemente empaquetadas de los fosfolípidos en la membrana fúngica

Antimicóticos imidazoles: **Ketoconazol** **Butoconazol** **Clotrimazol** **Econazol** **Miconazol** **Oxiconazol** **Sertaconazol** **Sulconazol**	*Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans,* género *Candida, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* y diversos dermatófitos (ketoconazol) Micosis superficiales de la capa córnea, la mucosa escamosa y la córnea (butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol)	Trastornos gastrointestinales, disfunción hepática, ginecomastia, disminución de la libido, alteraciones menstruales (ketoconazol) Prurito y escozor (butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol)	Administración concomitante de amfotericina B o triazolam oral (ketoconazol) Hipersensibilidad a ketoconazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol o sulconazol	El ketoconazol está disponible tanto en formulación oral como tópica El ketoconazol inhibe la enzima 3A4 del sistema del citocromo P450 y aumenta las concentraciones plasmáticas de numerosos fármacos, como la warfarina, la tolbutamida, la fenitoína, la ciclosporina y los antihistamínicos H_1 Los fármacos que reducen la acidez gástrica interfieren en la absorción de ketoconazol Butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol y sulconazol son antimicóticos tópicos de la clase de los imidazoles Los azoles tópicos deben aplicarse en la piel dos veces al día durante 3 a 6 semanas, mientras que los preparados vaginales deben utilizarse una vez al día durante 1 a 7 días por las noches antes de acostarse
Antimicóticos triazoles: **Fluconazol** **Itraconazol** **Posaconazol** **Terconazol** **Voriconazol**	Aspergilosis, blastomicosis, candidosis, histoplasmosis, onicomicosis (itraconazol) Candidosis, meningitis criptocócica (fluconazol) Aspergilosis, candidosis, *Fusarium, Monosporium apiospermum* (voriconazol) Candidosis vulvovaginal (terconazol) Profilaxis de la aspergilosis, profilaxis y tratamiento de la candidosis (posaconazol)	*Toxicidad hepática, síndrome de Stevens-Johnson* Trastornos gastrointestinales, exantema, hipopotasemia, hipertensión, edema, cefalea (itraconazol)	Administración concomitante con dofetilida, midazolam oral, pimozida, levacetilmetadol, quinidina, lovastatina, simvastatina o triazolam (itraconazol y fluconazol) Administración concomitante con alcaloides ergóticos metabolizados por la enzima 3A4 del sistema del citocromo P450, como dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina y metilergometrina (itraconazol y fluconazol) Embarazo Hipersensibilidad a fluconazol, itraconazol, posaconazol, terconazol o voriconazol	Fluconazol e itraconazol inhiben la enzima 3A4 del sistema del citocromo P450 En casos de candidosis vulvovaginal, la crema de terconazol se aplica durante 7 días (al 0,4 %) o durante 3 días (al 0,8 %) El ravuconazol está en fase de investigación

Continúa

18/03/12 20:11

Golan3e_CH35_cast.indd 628

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las micosis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA ESTABILIDAD DE LA MEMBRANA FÚNGICA: POLIENOS *Mecanismo: se unen al ergosterol y forman poros que alteran la permeabilidad y estabilidad de la membrana fúngica*				
Amfotericina B	Casos potencialmente mortales de: aspergilosis, criptococosis, blastomicosis norteamericana, candidosis sistémica, coccidioidomicosis, histoplasmosis, candidosis sistémica, cigomicosis	*Toxicidad renal (acidosis tubular renal, cilindruria, hipopotasemia), tormenta de citocinas (fiebre, escalofríos moderados, hipotensión), anemia* Pérdida de peso, trastornos gastrointestinales	Hipersensibilidad a la amfotericina B	La amfotericina B se suministra en forma de suspensión coloidal tamponada con desoxicolato, que debe administrarse por vía intravenosa; puede ser necesario tratamiento intratecal para meningitis grave Las formulaciones lipídicas de amfotericina B están diseñadas para reducir la exposición al fármaco en el túbulo proximal de la nefrona y, de este modo, minimizar la nefrotoxicidad Amphotec®, Abelcet® y Ambisome® son preparaciones lipídicas de amfotericina B aprobadas por la FDA Se recomienda el tratamiento combinado con flucitosina en la meningitis criptocócica aguda en pacientes infectados por el VIH
Nistatina	Candidosis mucocutáneas	Dermatitis de contacto rara	Hipersensibilidad a la nistatina	La nistatina no se absorbe por vía sistémica desde la piel, la vagina o el tubo digestivo Se utiliza en clínica para el tratamiento tópico de las candidosis que afectan a la piel, la mucosa vaginal o la mucosa bucal
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED FÚNGICA: EQUINOCANDINAS *Mecanismo: inhibe de forma no competitiva la síntesis de β-(1,3)-D-glucanos, lo que da lugar a la alteración de la integridad de la pared celular*				
Caspofungina **Micafungina** **Anidulafungina**	Candidosis esofágica, candidemia, tratamiento de último recurso de infecciones por *Aspergillus,* tratamiento provisional de la neutrocitopenia febril (caspofungina) Candidosis esofágica, profilaxis antimicótica en receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, candidemia, aspergilosis pulmonar (micafungina) Candidosis esofágica, candidemia (anidulafungina)	Prurito, exantema, trastornos gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, tromboflebitis, cefalea, fiebre	Hipersensibilidad a caspofungina, micafungina o anidulafungina	Las tres equinocandinas son fungicidas contra el género *Candida,* incluidas las especies *C. krusei* y *C. glabrata,* y fungostáticas contra el género *Aspergillus* La administración concomitante de ciclosporina con caspofungina aumenta de manera significativa la concentración plasmática de caspofungina y eleva la concentración de las enzimas hepáticas La administración concomitante con tacrolimús aumenta de manera significativa la concentración plasmática de tacrolimús La dosis de caspofungina puede ajustarse en pacientes con disfunción hepática moderada

18/03/12 20:11

36

Farmacología de las parasitosis

Louise C. Ivers y Edward T. Ryan

INTRODUCCIÓN Y CASOS 1 Y 2 629-630
LOS PLASMODIOS DEL PALUDISMO 629
Características fisiológicas de los plasmodios del paludismo 629
Ciclo vital 629
Metabolismo del grupo hemo 631
Cadena de transporte de electrones 632
Farmacología de los antipalúdicos 632
Inhibidores del metabolismo del grupo hemo 632
Inhibidores del transporte de electrones 635
Inhibidores de la traducción 635
Inhibidores del metabolismo del folato 636
Resistencia a los antipalúdicos 636
OTROS PROTOZOOS 637
CASO 3 637
Características fisiológicas de los protozoos luminales 637
Ciclo vital de Entamoeba histolytica 637
Vías de fermentación 638
Farmacología de los antiprotozoarios 638
Metronidazol 638
Tinidazol 639
Nitazoxanida 639
Otros antiprotozoarios 639
HELMINTOS 640
CASO 4 641
Características fisiológicas de los helmintos 641
Ciclo vital de Onchocerca volvulus 641
Actividad neuromuscular 642
Farmacología de los antihelmínticos 642
Fármacos que interrumpen la actividad neuromuscular 642
Otros antihelmínticos 642
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 643
Lecturas recomendadas 643

INTRODUCCIÓN

Más de mil millones de personas en todo el mundo padecen parasitosis. Entre los parásitos con relevancia médica se cuentan los protozoos (como son los organismos que causan el paludismo, la toxoplasmosis, la giardiosis, la amebiasis, la leishmaniasis y la tripanosomiasis) y los helmintos («gusanos»). Entre los helmintos que infectan a los humanos están los cestodos («platelmintos» o «tenias», como el helminto que causa la teniasis), los nematodos («lombrices intestinales», que causan filariasis, estrongiloidosis y ascariasis) y los trematodos («duelas»como los que causan la esquistosomiasis).

Lo ideal es que los antiparasitarios vayan dirigidos a estructuras o vías bioquímicas que estén presentes o sean accesibles solamente en los parásitos. No obstante, muchos antiparasitarios tienen mecanismos de acción que aún no se conocen o no se han caracterizado por completo. En este capítulo nos centraremos en varios de los fármacos que mejor se conocen, entre ellos los que tienen actividad frente a los organismos del género *Plasmodium* (que causan el paludismo), la *Entamoeba histolytica* (que causa la amebiasis) y la *Onchocerca volvulus* (que causa la oncocercosis, una filariasis a la que se denomina «ceguera de los ríos»). En cada uno de estos casos, los antiparasitarios interfieren en los requisitos metabólicos del parásito: la dependencia que tienen los plasmodios del paludismo del metabolismo del grupo hemo, la dependencia de los parásitos luminales de determinadas vías de fermentación, y la dependencia de los helmintos de la actividad neuromuscular. Estos tres ejemplos no lo abarcan todo, sino que más bien ponen de relieve las posibilidades de emplear o diseñar fármacos que detengan los requisitos metabólicos propios de los parásitos.

LOS PLASMODIOS DEL PALUDISMO

Cada año sufren paludismo aproximadamente 300 millones de personas de más de 90 países, y casi un millón de personas mueren por esta enfermedad. El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante en humanos y también una de las infecciones más importantes. El paludismo humano se produce por la infección de cualquiera de estas cinco especies de plasmodios parásitos: ***Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae*** y ***P. knowlesi.*** El tipo más grave de paludismo es el causado por la especie *P. falciparum.*

Características fisiológicas de los plasmodios del paludismo

Ciclo vital

El ciclo vital del parásito se desarrolla en dos hospedadores: un mosquito, que actúa como vector, y un hospedador humano (fig. 36-1). Los mosquitos del género ***Anopheles*** pueden ingerir formas sexuales de los parásitos del paludismo (gametocitos) al alimentarse de la sangre de un humano infectado. Cuando se fu-

Golan3e_CH36_cast.indd 629 18/03/12 20:11

CASO 1

Binata, una niña de 3 años que vive en Senegal, está sana hasta que un día empieza a sentir calor, tiene sudores y escalofríos, deja de comer y a ratos se muestra apática y permanece en estado de letargo. Varios días después, estos signos y síntomas alcanzan su punto más álgido con convulsiones y coma, de modo que sus padres la llevan rápidamente a la clínica local. En la clínica, la niña, en estado inconsciente, tiene el cuello flexible, pero también una fiebre de 39 °C. Al auscultarla, sus pulmones suenan despejados, y no presenta ninguna erupción. En un frotis con la sangre periférica de Binata se encuentran trofozoítos anulares en aproximadamente el 10 % de los eritrocitos. Binata recibe los únicos antipalúdicos que hay en la clínica, que son cloroquina y pirimetamina/sulfadoxina. Sin embargo, la niña no mejora y muere en menos de 24 h.

Preguntas

1. ¿Por qué murió Binata?
2. ¿Por qué no mejoró Binata al recibir los antipalúdicos?
3. ¿Con qué frecuencia mueren niños por causa del paludismo?

CASO 2

El señor G. es un ingeniero de *software,* de 36 años, casado, que nació y se crió en la India. Llega a Estados Unidos, donde goza de un perfecto estado de salud durante 6 meses, pero a partir de ese momento empieza a experimentar episodios de fiebre, cefaleas y otros dolores. Una semana después, el señor G. visita a su médico, el cual, tras examinar un frotis de sangre, le diagnostica paludismo y le receta cloroquina para tratar la enfermedad. El tratamiento con cloroquina hace que remitan los síntomas por completo. No obstante, 3 meses después el señor G. nota que reaparecen la fiebre y los demás síntomas, y acude de nuevo a la consulta.

Preguntas

4. ¿Qué explicación plausible hay para que haya vuelto la fiebre del señor G.?
5. ¿Cómo puede modificarse el tratamiento del señor G. para que no recaiga en la enfermedad?

sionan los gametocitos masculino y femenino y madura el cigoto dentro de los mosquitos, se liberan **esporozoítos** de un ovoquiste. Los esporozoítos, que migran de las glándulas salivales de los mosquitos, pueden pasar a la sangre de otro hospedador humano cuando los mosquitos se alimenten de la sangre de otras personas. En los humanos, los esporozoítos abandonan la sangre y se multiplican en el hígado, por lo que forman **esquizontes en tejidos.** Esta *fase hepática exoeritrocítica* es asintomática. En una infección típica por *P. falciparum,* entre 1 y 12 semanas después de la picadura infecciosa, los hepatocitos liberan parásitos al torrente sanguíneo en forma de **merozoítos.** Un solo esporozoíto puede producir más de 30000 merozoítos. Los merozoítos invaden los eritrocitos, se multiplican de forma asexual y forman **esquizontes sanguíneos.** Ésta es la *fase eritrocítica.* Los eritrocitos infectados terminan por romperse, con lo que liberan otra generación de merozoítos que siguen el ciclo eritrocítico. Unos pocos merozoítos también maduran y se convierten en gametocitos. Cuando un mosquito de la especie apropiada ingiere estos gametocitos de la circulación, se completa el ciclo vital. Los síntomas clínicos del paludismo, de los que el más distintivo es la fiebre, se deben a la lisis intravascular de los eritrocitos y la consiguiente liberación de merozoítos en la sangre. La fiebre que experimentaron Binata y el señor G. venía de estos episodios hemolíticos. Desgraciadamente, Binata sufrió paludismo cerebral por causa de *P. falciparum.*

Los eritrocitos infectados con *P. falciparum* presentan «bultos» en su superficie, compuestos tanto por proteínas del hospedador como del parásito. Entre las proteínas del parásito están las de la familia de proteínas PfEMP-1, que consta de aproximadamente 100-150 productos génicos que intervienen en el acoplamiento de los eritrocitos infectados con los receptores celulares (entre ellos CD36, ICAM-1, ELAM-1 y el sulfato de condroitina) de las superficies endoteliales del hospedador humano. Esta unión intravascular durante un episodio de paludismo se produce solamente durante la infección de *P. falciparum* y contribuye a que se produzca la «sedimentación» intravascular de los eritrocitos. El acoplamiento endotelial acorta el período en que los eritrocitos infectados viajan por la circulación general, con lo que se reduce la probabilidad de que sean eliminados mediante secuestro esplénico. La sedimentación también explica, en gran parte, las características fisiopatológicas del paludismo que causa *P. falciparum.* Esta sedimentación puede afectar a cualquier órgano, incluidos el cerebro, los pulmones y los riñones; cuando estos órganos sufren daños, se produce una hipoxia en los tejidos, una necrosis focal y hemorragias. En el caso de Binata, la infección también afectó al cerebro (el denominado «paludismo cerebral»).

Si no se trata, el paludismo cerebral es casi siempre mortal, y, aun con un tratamiento óptimo, tiene una tasa de mortalidad que supera el 20 %. A Binata se le administraron dos fármacos que hasta ahora han sido de gran importancia a la hora de tratar a personas con paludismo, pero que, por desgracia, en la actualidad son ineficaces en muchas zonas del mundo debido a la gran extensión de una cepa de *P. falciparum* resistente a los fármacos. En gran parte por su bajo coste y su disponibilidad, estos fármacos (la cloroquina y una combinación fija de pirimetamina y sulfadoxina) se han utilizado ampliamente en numerosas áreas en vías de desarrollo para tratar a los niños de mayor edad y a los adultos con inmunidad parcial al paludismo, pero estos fármacos tienen poca aplicación clínica en personas no inmunizadas como Binata. Ante el aumento de la ineficacia de estos fármacos antiguos, en la actualidad se aconseja que los individuos del África subsahariana con paludismo reciban un derivado de la artemisinina en combinación con otro fármaco (como veremos más adelante).

Por desgracia, la historia de Binata se da con demasiada frecuencia. Por término medio, en todo el mundo muere un niño a

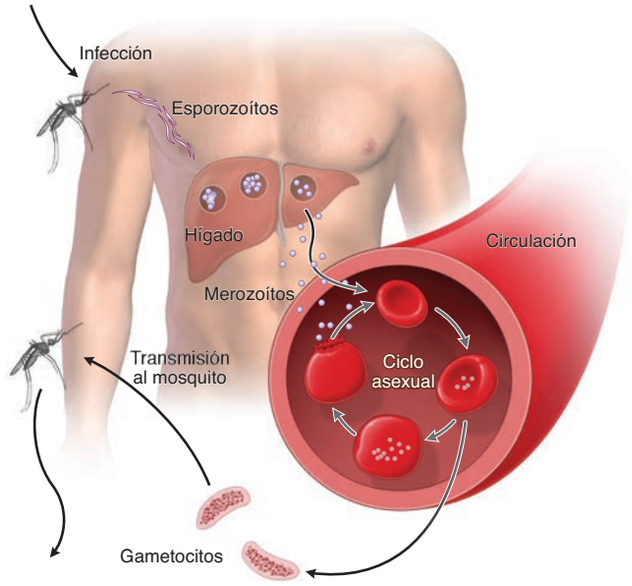


FIGURA 36-1. Ciclo vital del parásito. Los plasmodios del paludismo tienen un ciclo vital complejo que depende tanto de los humanos como de los mosquitos del género *Anopheles*. Los gametocitos de un humano infectado se transfieren a un mosquito cuando éste se alimenta de sangre. En el estómago del mosquito se forma un cigoto, que madura y se convierte en un ovoquiste en la pared externa del estómago *(no se muestra en la figura)*. Los esporozoítos liberados del ovoquiste migran a las glándulas salivales. La siguiente vez que el mosquito se alimenta de sangre, transfiere los esporozoítos del género *Plasmodium* de su saliva a otro humano. Los esporozoítos entran en el torrente sanguíneo del hospedador y viajan hasta el hígado, donde se replican y lisan los hepatocitos infectados, con lo que liberan merozoítos a la circulación. Los merozoítos infectan los eritrocitos, donde pasan por ciclos asexuales de infección y lisis eritrocíticas. Algunos merozoítos se diferencian en gametocitos, que pueden ser ingeridos por otro mosquito y así continuar el ciclo infectivo. *P. vivax* y *P. ovale* también pueden dar lugar a hipnozoítos latentes, que pueden permanecer en los hepatocitos infectados en un período que puede comprender de meses a años antes de liberarse a la circulación.

causa del paludismo cada 60 segundos; de estas muertes, más del 90 % se producen en el África subsahariana, más del 90 % se dan en niños de menos de 5 años y más del 95 % se deben a la infección por *P. falciparum*. No se ha desarrollado aún ningún fármaco que interfiera en la contribución de las PfEMP-1 en el acoplamiento endotelial de los eritrocitos infectados con el parásito, que se ha descubierto recientemente.

En el caso del señor G. se realizó un frotis de sangre periférica en el que se encontraron parásitos de *P. vivax* dentro de sus eritrocitos. Como las infecciones por *P. falciparum* y *P. malariae* tienen un solo ciclo de invasión de células hepáticas, para liquidar la infección suele ser suficiente administrar fármacos que eliminen estas especies de los eritrocitos. Por desgracia, *P. vivax* y *P. ovale* también tienen formas hepáticas latentes **(hipnozoítos)** que liberan merozoítos en un plazo que puede ir de unos meses a entre 1 año y 2 años. Por tanto, las personas infectadas con *P. vivax* y *P. ovale* tendrán que recibir fármacos que no sólo sean eficaces frente a los plasmodios de la fase sanguínea, sino también frente a los parásitos de la fase hepática (como veremos más adelante). Como la cloroquina no elimina las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*, la infección por *P. vivax* del señor G. volvió a aparecer.

Metabolismo del grupo hemo

Los plasmodios tienen una capacidad limitada de síntesis de aminoácidos *de novo*, por lo que dependen de los aminoácidos procedentes de las moléculas de **hemoglobina** que ingieren del hospedador. En el interior de los eritrocitos, los plasmodios degradan la hemoglobina en una vacuola digestiva, que es un lisosoma complejo con un pH ácido (fig. 36-2). La hemoglobina se degrada secuencialmente a sus aminoácidos constituyentes en reacciones que catalizan las aspartil proteasas (plasmepsinas), una cisteína proteasa (falcipaína) y una metaloproteasa (falcilisina). Cuando se degrada la hemoglobina se liberan los aminoácidos básicos protonados y un metabolito del grupo hemo que es tóxico, la ferriprotoporfirina IX. La ferriprotoporfirina IX se elimina por polimerización, con lo que se convierte en hemo-

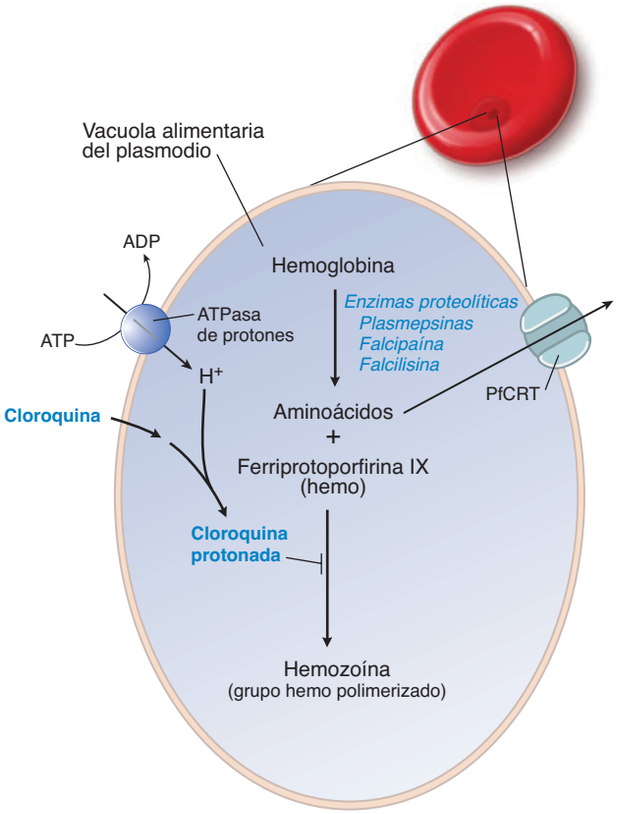


FIGURA 36-2. Mecanismos propuestos del metabolismo del grupo hemo en la vacuola alimentaria del plasmodio. Los plasmodios del paludismo poseen una vacuola alimentaria especializada que mantiene un entorno ácido en su interior gracias a la acción de una ATPasa de protones en la membrana. Dentro de la vacuola, se emplea la hemoglobina humana como fuente de alimento. La hemoglobina es escindida en aminoácidos mediante diversas enzimas proteolíticas derivadas del plasmodio, incluidas plasmepsinas, falcipaína y falcilisina. Los aminoácidos protonados se retiran de la vacuola alimentaria mediante el transportador PfCRT. La degradación de la hemoglobina también libera hemo (ferriprotoporfirina IX). La ferriprotoporfirina IX libre puede reaccionar con oxígeno y producir anión superóxido ($O_2^{\cdot}$); las enzimas de defensa antioxidantes, entre las que se cuentan la superóxido dismutasa y la catalasa procedentes de los plasmodios, convierten el superóxido, potencialmente citotóxico, en H_2O *(no se muestra en la figura)*. Los plasmodios polimerizan la ferriprotoporfirina IX y la convierten en hemozoína, que no es tóxica; existen indicios de que la polimerización requiere la presencia de varias proteínas ricas en histidina cargadas positivamente *(no se muestra en la figura)*. El hierro de la ferriprotoporfirina IX también puede oxidarse del estado ferroso (Fe^{2+}) al estado férrico (Fe^{3+}), con lo que se produce peróxido de hidrógeno de forma concomitante (H_2O_2). Se cree que muchos antipalúdicos interrumpen el metabolismo del grupo hemo que se da en el paludismo; los mecanismos propuestos de la acción del fármaco incluyen: la inhibición de la polimerización del grupo hemo, la potenciación de la producción de oxidantes, y reacciones con el grupo hemo para generar metabolitos citotóxicos. Aquí se ilustra la inhibición de la polimerización de la ferriprotoporfirina IX mediante la cloroquina protonada.

zoína cristalina. Si no se polimeriza, la ferriprotoporfirina IX causa lesiones en la membrana lisosómica y da lugar a efectos que son tóxicos para el parásito. Se cree que los antipalúdicos de quinolina (como veremos más adelante) inhiben la polimerización del grupo hemo, con lo que crean un entorno tóxico para los plasmodios intraeritrocíticos.

Cadena de transporte de electrones

Los plasmodios del paludismo también poseen mitocondrias con un genoma muy reducido (de aproximadamente 6 kb) que codifica sólo tres **citocromos** (unos complejos proteínicos grandes que intervienen en el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa). Estos citocromos, junto con varias proteínas derivadas del genoma nuclear de los plasmodios y dirigidas a las mitocondrias, componen una cadena de transporte de electrones rudimentaria con una estructura parecida a la de los mamíferos (fig. 36-3). En esta cadena de transporte, las proteínas integrales de la membrana interna mitocondrial se reducen y luego se oxidan a medida que transportan electrones de una proteína intermedia a otra. La energía liberada con el transporte de electrones se emplea para impulsar el bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial, y la energía almacenada en el gradiente de protones impulsa la síntesis de ATP. En esta cadena de transporte de electrones, el oxígeno es el aceptor final de electrones, con lo que se reduce para formar agua.

Los plasmodios obtienen la mayor parte de su ATP directamente mediante glucólisis, y es probable que no empleen el transporte de electrones mitocondrial como una de sus principales fuentes de energía. No obstante, los plasmodios dependen del transporte de electrones para la oxidación de las enzimas clave que intervienen en la síntesis de nucleótidos. Por ejemplo, la **dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD),** la enzima que media uno de los primeros pasos de la síntesis de pirimidina (v. cap. 38), cataliza la oxidación del dihidroorotato a orotato. En esta reacción se reduce la DHOD, y la enzima tiene que volver a oxidarse antes de que pueda pasar a otro ciclo de catálisis. La **ubiquinona,** una proteína integral de membrana situada cerca del principio de la cadena de transporte de electrones, acepta electrones de la DHOD reducida, con lo que regenera la forma oxidada de la DHOD que se necesita para la síntesis de pirimidina. Como los plasmodios dependen de la síntesis *de novo* de pirimidina para que su ADN pueda replicarse, al alterarse la capacidad de la ubiquinona de oxidar la DHOD puede interrumpirse la replicación del ADN de los plasmodios (como veremos más adelante).

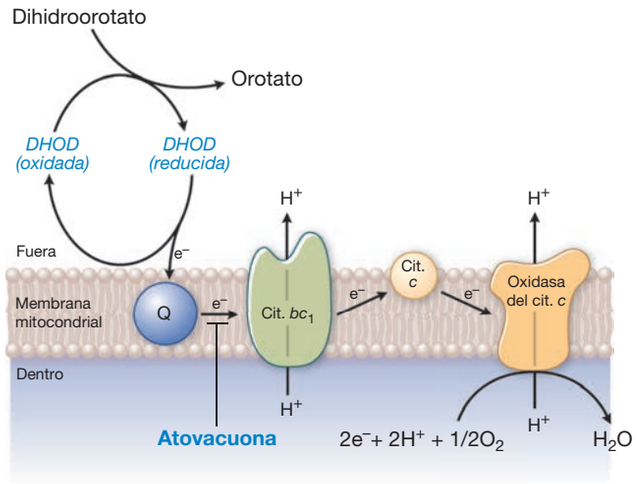


FIGURA 36-3. La cadena de transporte de electrones en los plasmodios. La cadena de transporte de electrones consta de una serie de pasos de oxidación/reducción que culminan en la donación de electrones al oxígeno, con lo que se forma agua. En los plasmodios, la cadena de transporte de electrones actúa como aceptor de electrones de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), una enzima fundamental para la síntesis de pirimidina en los plasmodios. En esta cascada, la ubiquinona reducida (Q) transfiere electrones al complejo de citocromo bc_1 (cit. bc_1), que a su vez transfiere electrones al citocromo *c* (cit. *c*) y, por último, a la citocromo *c* oxidasa (*oxidasa del* cit. *c*). En una reducción de cuatro electrones del oxígeno molecular *(aquí se representa la mitad de la reacción),* la citocromo *c* oxidasa dona electrones al oxígeno para formar agua. Esta cadena de transferencias de electrones también conlleva el bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial por medio del citocromo bc_1 y la citocromo *c* oxidasa; el gradiente electroquímico de protones resultante se aprovecha para generar ATP *(no se muestra en la figura).* La atovacuona antagoniza la interacción entre la ubiquinona y el complejo de citocromo bc_1 de los plasmodios, con lo que suprime la síntesis de pirimidina al impedir la regeneración de la DHOD oxidada.

Farmacología de los antipalúdicos

Los antipalúdicos disponibles en la actualidad van dirigidos a cuatro de las vías fisiológicas de los plasmodios: el metabolismo del grupo hemo (**cloroquina, quinina, mefloquina** y **artemisinina**), el transporte de electrones (**primaquina** y **atovacuona**), la traducción de proteínas (**doxiciclina**, **tetraciclina** y **clindamicina**) y el metabolismo del folato (**sulfadoxina-pirimetamina** y **proguanil**). En el apartado siguiente hablaremos de los fármacos que actúan sobre estas vías.

En el ámbito clínico, los antipalúdicos pueden clasificarse en agentes con fines profilácticos (para prevenir el paludismo en personas que residen en o viajan a una zona con paludismo), agentes para tratar a personas con un paludismo en la fase sanguínea aguda, y agentes empleados para eliminar las infecciones por paludismo en la fase hepática con hipnozoítos. En general, los agentes con fines profilácticos se han de tolerar bien y deben ser fáciles de administrar.

Inhibidores del metabolismo del grupo hemo

Durante muchos siglos se han empleado fármacos que alteran los parásitos del paludismo intraeritrocíticos como base de los tratamientos contra el paludismo. La mayoría de estos compuestos son congéneres de la quinolina, por lo que se cree que todos poseen mecanismos de acción parecidos. De la artemisinina, de la que hablaremos al final de este apartado, se cree también que actúa inhibiendo el metabolismo del grupo hemo, si bien su estructura es diferente de la de las quinolinas.

Cloroquina

Durante los últimos 2 000 años, los humanos han usado las raíces de *Dichroa febrifuga* y las hojas de *Hidrangea* para tratar a personas con paludismo. En tiempos más recientes, se vio que el uso de la corteza de los árboles del género ***Cinchona*** era un remedio más eficaz. En todas estas plantas, el agente antiplasmódico con actividad farmacológica es un compuesto de **quinolina.** La **cloroquina,** una 4-aminoquinolina, se introdujo en 1935 para tratar el paludismo. Se trata de una base débil que, en su forma neutra, se difunde libremente por la membrana de la vacuola alimentaria del parásito. Una vez dentro del entorno ácido de la vacuola, la cloroquina es protonada rápidamente, por lo que pierde la capacidad de difundirse hacia fuera de la vacuola. Como consecuencia, la cloroquina protonada se acumula hasta alcanzar concentraciones elevadas dentro de la vacuola alimentaria del parásito, donde se une a la ferriprotoporfirina IX e inhibe la polimerización de este metabolito del grupo hemo. La acumulación de ferriprotoporfirina IX sin polimerizar provoca

daños oxidativos en la membrana y tiene efectos tóxicos para el parásito. *Por tanto, la cloroquina intoxica al parásito al impedir que se elimine un producto tóxico del catabolismo de la hemoglobina* (v. fig. 36-2).

La cloroquina se concentra hasta 100 veces en los eritrocitos parasitados, en comparación con los eritrocitos sanos. Además, la concentración de cloroquina necesaria para alcalinizar los lisosomas de las células de los mamíferos es muy superior a la necesaria para que se eleve el pH de las vacuolas alimentarias de los parásitos del paludismo. Por tanto, la cloroquina es relativamente no tóxica para los humanos, aunque este fármaco suele causar prurito en personas de pigmentación oscura, y puede agravar la psoriasis y la porfiria. No obstante, si se toma en dosis supraterapéuticas, la cloroquina puede causar vómitos, retinopatía, hipotensión, confusión y la muerte. De hecho, la cloroquina se emplea con fines suicidas en todo el mundo cada año (en gran parte porque es barata, de fácil acceso y es tóxica a dosis altas), y la ingestión accidental en niños puede ser mortal.

La primera vez que se introdujo, la cloroquina era un fármaco de primera línea con el que se trataban todos los tipos de paludismo; no obstante, ahora es ineficaz contra la mayoría de las cepas de *P. falciparum* en África, Asia y Suramérica (fig. 36-4). Las hipótesis relativas a los mecanismos responsables de la resistencia a la cloroquina se basan en el hallazgo de que los plasmodios resistentes a la cloroquina acumulan menos cloroquina dentro de las vacuolas alimentarias que los plasmodios sensibles a ella. En la vacuola alimentaria, el parásito genera aminoácidos protonados a medida que degrada la hemoglobina. Estos aminoácidos protonados salen del lisosoma por medio de una proteína transmembrana denominada PfCRT, que codifica el gen *pfcrt* del cromosoma 7 de *P. falciparum.* Se ha observado que existe relación entre varias mutaciones en PfCRT y la resistencia a la cloroquina; por ejemplo, la sustitución de lisina con treonina en la posición 76 (K76T) guarda una estrecha relación con la resistencia a la cloroquina. Es probable que esta PfCRT mutada bombee cloroquina protonada hacia fuera de la vacuola alimentaria, y también es posible que esta alteración en la acción de la bomba sea perjudicial para el parásito, debido quizá a las alteraciones en la exportación de aminoácidos o los cambios en el pH de la vacuola. Muchas cepas de *P. falciparum* con mutaciones en el *pfcrt* portan otra mutación en el gen *pfmdr1* que codifica la Pgh1, una proteína de membrana de las vacuolas alimentarias que influyen en la regulación del pH. Se especula que esta segunda mutación tiene un efecto «correctivo» que permite a *P. falciparum* resistente a la cloroquina seguir proliferando en presencia de una mutación del *pfcrt*.

Cada vez se encuentran con mayor frecuencia cepas de *P. vivax* con una sensibilidad menor a la cloroquina en zonas de Papúa Nueva Guinea, Indonesia y otras áreas focales de Oceanía y Latinoamérica, aunque el mecanismo exacto por el que estas cepas tienen menos sensibilidad a la cloroquina no se ha establecido aún. A pesar de que este aumento de la resistencia supone un motivo de preocupación, la cloroquina sigue siendo el fármaco más utilizado para tratar a la mayoría de las personas con paludismo por *P. vivax, P. ovale, P. malariae* y *P. knowlesi* y por cepas sensibles a la cloroquina de *P. falciparum.* También puede usarse con fines profilácticos para prevenir el paludismo que inducen las cepas sensibles de los plasmodios.

Quinina y quinidina

La **quinina** es un alcaloide que consta de un anillo de quinolina unido por un carbinol secundario a un anillo de quinuclidina. Su isómero óptico, la **quinidina,** tiene unos efectos farmacológicos idénticos. Dada la semejanza estructural de la quinina con otras quinolinas antipalúdicas, se cree que la quinina ataca los plasmodios mediante el mecanismo descrito anteriormente. También se ha demostrado que la quinina se intercala en el ADN por medio de enlaces de hidrógeno, con lo que inhibe la separación de las hebras de ADN, así como los procesos de transcripción y traducción. El efecto global consiste en una disminución del crecimiento y la replicación de la forma eritrocítica de los plasmodios. Con la quinina y la quinidina se ha tratado a personas con paludismo en la fase sanguínea aguda, pero estos fármacos no se usan con fines profilácticos. El uso de quinina puede causar **quininismo,** un síndrome cuyos síntomas son: acúfenos, sordera, cefaleas, náuseas, vómitos y alteraciones visuales. La quinina y la quinidina también pueden prolongar el intervalo QT cardíaco (v. cap. 23).

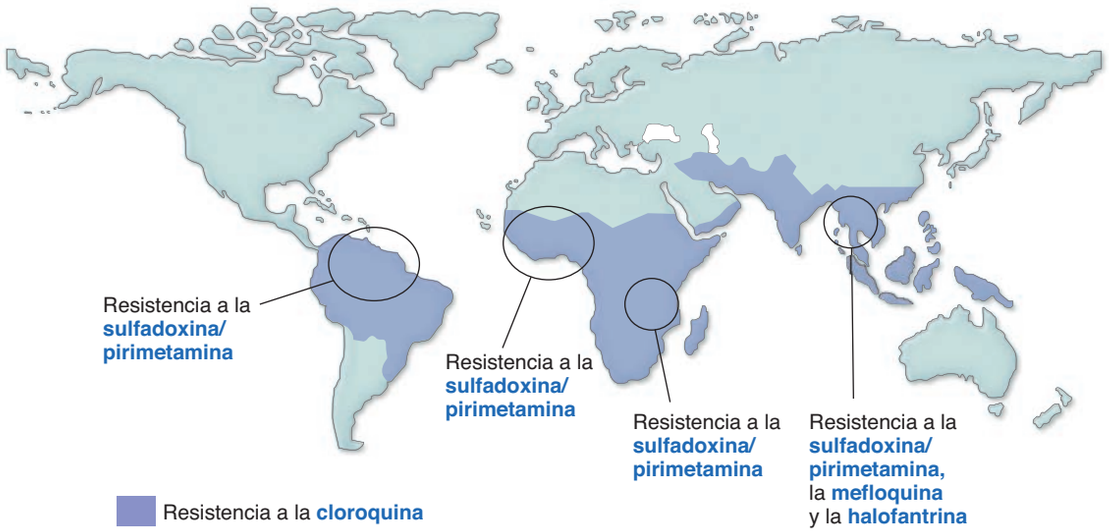


FIGURA 36-4. Distribución geográfica del *Plasmodium falciparum* resistente a fármacos. Durante mucho tiempo, la cloroquina ha sido el fármaco de elección con fines profilácticos y para tratar a personas con paludismo por *P. falciparum.* Por desgracia, este protozoo ahora es resistente a la cloroquina en la mayor parte de las regiones del mundo *(sombreado azul).* En muchas zonas, *P. falciparum* también es resistente a otros antipalúdicos, incluidos la sulfadoxina-pirimetamina, la mefloquina y la halofantrina. (La halofantrina conlleva una toxicidad cardíaca que puede ser mortal, y por ello se usa poco.)

Mefloquina

La **mefloquina** es un compuesto de quinolina que tiene una estructura similar a la de otros antipalúdicos. Al contrario que la quinina, la mefloquina no se une al ADN. No se conoce su mecanismo de acción exacto, si bien parece ser que la mefloquina detiene la polimerización de la hemozoína en parásitos del paludismo intraeritrocíticos. La mefloquina tiene varios efectos adversos, entre ellos náuseas, anomalías en la conducción cardíaca (incluidos bradicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y efectos neuropsiquiátricos, entre ellos sueños intensos/pesadillas, insomnio, ansiedad, depresión, alucinaciones, crisis y, en unos pocos casos, psicosis. Se desconocen los mecanismos que causan estos efectos adversos. La mefloquina puede utilizarse tanto con fines terapéuticos como profilácticos. Se han encontrado cepas de *P. falciparum* resistentes tanto a la cloroquina como a la mefloquina en zonas del sudeste asiático.

Artemisinina

La **artemisinina,** que procede de los ajenjos *Artemisia annua,* se ha venido empleando desde hace varios siglos en China (donde se la denomina *quinghao*) para tratar a personas con fiebre. Los derivados de la artemisinina se han convertido ahora en el fármaco de primera línea para tratar a personas con paludismo por *P. falciparum* en muchas partes del mundo. El compuesto es tanto una lactona de sesquiterpeno como un endoperóxido cíclico. Cuando se activa con hierro libre o unido a un grupo hemo, da lugar a un radical libre centrado en el carbono (fig. 36-5). Este radical libre tiene la capacidad de alquilar muchas proteínas así como también el grupo hemo. No se conoce aún el mecanismo por el que el fármaco presenta especificidad por los eritrocitos infectados por plasmodios (entre las posibles explicaciones para esta especificidad se cuentan la necesidad que tiene la artemisinina de contar con un grupo hemo para la formación de radicales libres y la acumulación preferente de artemisinina en los plasmodios). La acción del fármaco puede estar relacionada con la producción de radicales libres en la vacuola alimentaria del parásito y la consiguiente inhibición de la pfATP6, la Ca^{2+}-ATPasa del parásito que es ortóloga de la bomba de calcio SERCA de los mamíferos (v. cap. 24). La administración de artemisinina y sus derivados **(artesunato, artemetero, dihidroartemisinina)** conlleva una reducción rápida del número de parásitos del paludismo en la sangre de una persona infectada y una remisión también rápida de los síntomas en pacientes con paludismo en la fase sanguínea. Al contrario que otros muchos antipalúdicos, las artemisininas afectan a los gametocitos de la fase sanguínea, y por tanto pueden limitar la transmisión del paludismo a partir de un humano infectado. La artemisinina no es eficaz como profiláctica contra el paludismo.

Por la corta semivida de las artemisininas y el consiguiente riesgo de recrudecimiento del paludismo, así como también para reducir la probabilidad de que aparezca resistencia al fármaco, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda encarecidamente no utilizar artemisininas en régimen de monoterapia. Las artemisininas tendrían que utilizarse en combinaciones fijas, normalmente con una artemisinina de acción rápida y otro agente con una semivida más larga (a esto se le denomina tratamiento combinatorio de artemisininas [TCA]). Las combinaciones son, entre otras, artemetero-lumefantrina, artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina y dihidroartemisinina-piperazina. Existen formas de presentación por vía oral, parenteral y rectal. La OMS recomienda en la actualidad utilizar la TCA como tratamiento de primera línea del paludismo por *P. falciparum.* En comparación con la quinina, al artesunato es superior y conlleva un riesgo menor de muerte, una eliminación más rápida de los parásitos y una incidencia menor de acontecimientos adversos. La resistencia *in vitro* de la artemisinina conlleva mutaciones en la bomba de calcio de los parásitos PfATP6 (v. anteriormente), y ha habido casos recientes de resistencia relativa a la artemisinina en pacientes de Asia.

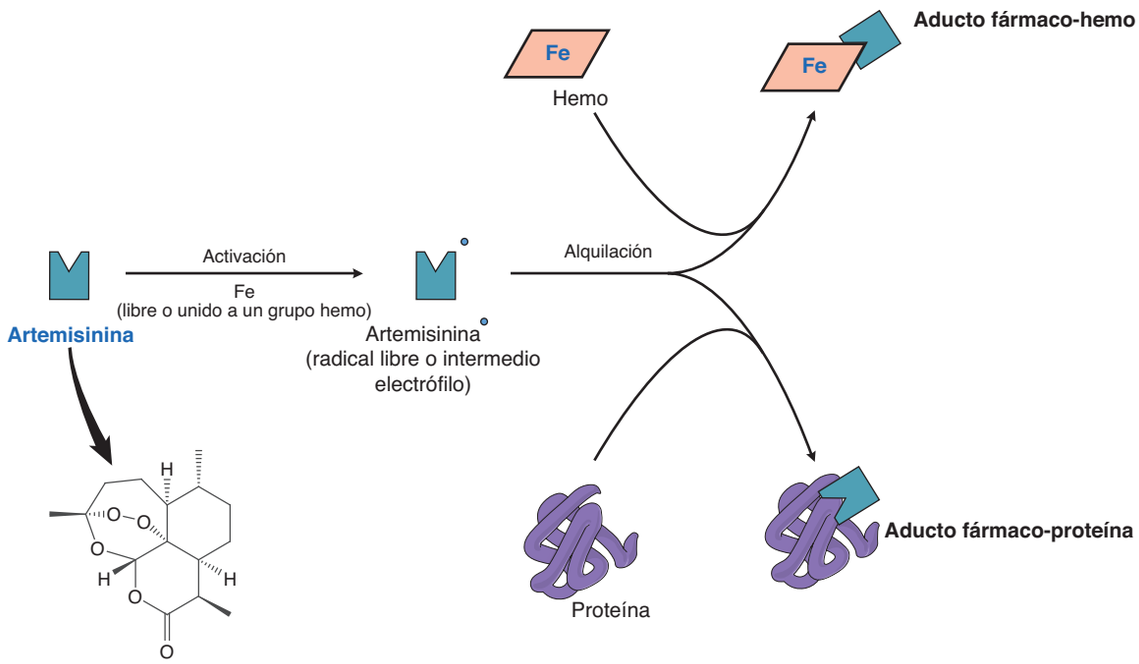


FIGURA 36-5. Mecanismo de acción propuesto de la artemisinina. La artemisinina es un endoperóxido cíclico que forma un radical libre tras su activación con hierro (Fe). El mecanismo de acción de la artemisinina no se conoce con certeza, pero puede que en él intervenga la alquilación de macromoléculas como el grupo hemo y proteínas, lo que daría lugar a la formación de aductos artemisinina-hemo y aductos artemisinina-proteína que son tóxicos para los plasmodios. Uno de estos aductos puede implicar a la PfATP6, una Ca^{2+}-ATPasa de los parásitos *(no se muestra en la figura).*

En conjunto, la artemisinina y sus derivados se toleran mejor que la mayoría de los antipalúdicos. En animales de laboratorio, se ha visto que al inyectar por vía intramuscular formas de presentación oleosas de artemisinina se produce una neuropatía del tronco encefálico; este efecto, que puede ser mortal, no se ha observado en humanos, pero en algunos estudios se han visto indicios de que las artemisininas pueden causar una discapacidad auditiva y otros efectos neurotóxicos en humanos. Es menos común que aparezca una hipoglucemia con este tratamiento que con el tratamiento con quininas. No hay suficientes datos sobre su seguridad durante el embarazo.

Inhibidores del transporte de electrones

Aunque la cadena de transporte de electrones es un elemento ubicuo de las células eucariotas, se han desarrollado dos fármacos que, según parece, interrumpen de forma selectiva la cadena de transporte de electrones en los plasmodios. Esta selectividad se debe a las distintas estructuras moleculares de la misma diana bioquímica, más que a la presencia de una vía enzimática exclusiva de los plasmodios (v. cap. 32).

Primaquina

La **primaquina** se autorizó en 1952 para tratar el paludismo. Como la primaquina ataca las formas hepáticas del paludismo que causan *P. vivax* y *P. ovale*, se utiliza para evitar el recrudecimiento de estas infecciones, y es el único fármaco estándar que por ahora está disponible para esta aplicación. En el caso del señor G., pudo recetársele primaquina para eliminar las formas hepáticas de su paludismo e impedir que reaparecieran los síntomas. La primaquina altera seriamente los procesos metabólicos de las mitocondrias de los plasmodios. Es probable que su actividad antipalúdica pueda atribuirse a la **quinona,** un metabolito de la primaquina que interfiere en el funcionamiento de la **ubiquinona** como portador de electrones en la cadena respiratoria. Otro de los posibles mecanismos de acción se basaría en la capacidad de ciertos metabolitos de la primaquina de causar daños oxidativos no específicos en las mitocondrias de los plasmodios.

La primaquina se usa sobre todo para eliminar los hipnozoítos hepáticos de las personas con paludismo causada por *P. vivax* o *P. ovale*. Las cepas de *P. vivax* tienen una variabilidad intrínseca en su sensibilidad a la primaquina. Por ejemplo, la cepa de Chesson, que se aisló por primera vez de un soldado americano en Papúa Nueva Guinea, en la década de 1940, es menos sensible a la primaquina que las demás cepas. Dada esta variabilidad, ahora se aconseja aumentar la dosis de primaquina (en comparación con la dosis más común que se ha venido administrando tradicionalmente) como tratamiento habitual. La primaquina también puede usarse como profiláctico.

Las personas con **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** tienen una capacidad limitada de proteger sus eritrocitos frente a daños oxidativos. La G6PD es necesaria para reducir el $NADP^+$ a NADPH, que convierte el **glutatión** oxidado en glutatión reducido. El glutatión reducido protege los eritrocitos al catalizar la descomposición de los compuestos oxidantes tóxicos. Cuando se administra primaquina se produce un estrés oxidativo marcado por la formación de numerosos compuestos oxidados. A consecuencia de esto, la primaquina puede inducir una **hemólisis** masiva, que puede ser mortal en personas con déficit de G6PD. Por tanto, nunca deberá darse primaquina a una persona sin haber confirmado antes que la G6PD de los eritrocitos de esa persona tiene la actividad suficiente. *No hay que administrar nunca primaquina a mujeres embarazadas,* ya que la primaquina atraviesa la placenta y puede inducir una hemólisis mortal en los eritrocitos del feto, independientemente del estado materno de la G6PD. La primaquina también puede causar alteraciones gastrointestinales, metahemoglobinemia y, en muy pocas ocasiones, neutrocitopenia, hipertensión, arritmias y síntomas neurológicos.

Atovacuona

La **atovacuona** es un análogo estructural de la ubiquinona, la proteína transportadora de la cadena de transporte de electrones. En condiciones fisiológicas, la transferencia de dos electrones de la ubiquinona reducida al complejo de citocromo bc_1 oxida la ubiquinona (v. fig. 36-3). La atovacuona inhibe la interacción entre la ubiquinona reducida y el complejo de citocromo bc_1 y con ello interrumpe el transporte de electrones. Como los plasmodios dependen de la cadena de transporte de electrones para regenerar la dihidroorotato reductasa oxidada, al administrar atovacuona se interrumpe la síntesis de pirimidina, de modo que los plasmodios no pueden replicar su ADN. Es probable que la inhibición de la cadena de transporte de electrones interrumpa también otros pasos del metabolismo intermedio del parásito que dependen del ciclo de oxidación y reducción de las proteínas.

El complejo de citocromo bc_1 es un elemento ubicuo de los organismos eucariotas. La selectividad de la atovacuona por los plasmodios reside en las diferencias, entre humanos y plasmodios, en las secuencias de aminoácidos de las regiones de unión de la ubiquinona con el citocromo bc_1. La atovacuona inhibe la actividad del citocromo bc_1 de los plasmodios con una selectividad unas 100 veces mayor que la forma humana de la proteína. No obstante, esta selectividad se altera fácilmente; una mutación en un solo punto del complejo de citocromo bc_1 puede hacer que los plasmodios sean resistentes a la atovacuona. Por este motivo, no se utiliza en régimen de monoterapia. La atovacuona puede coadministrarse con **doxiciclina,** un inhibidor de la síntesis de proteínas, o en una combinación fija con **proguanil,** un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (como veremos más adelante). El proguanil y la atovacuona actúan de forma sinérgica en su actividad frente al paludismo. Lo más interesante es que esta sinergia posiblemente no guarde relación con la acción del proguanil como antifolato, ya que hay otros inhibidores de la dihidrofolato reductasa que no tienen efectos sinérgicos con la atovacuona. En cambio, al administrarlo con atovacuona, el proguanil puede actuar como agente desacoplante en las membranas mitocondriales, con lo que potenciaría la despolarización mitocondrial mediada por la atovacuona.

La atovacuona se tolera bien por lo general; su administración presenta una incidencia baja de efectos gastrointestinales adversos, y prurito en algunos casos. En combinación con otro antipalúdico, la atovacuona puede utilizarse tanto con fines terapéuticos como profilácticos.

Inhibidores de la traducción

Doxiciclina, tetraciclina y clindamicina

Los agentes que alteran la síntesis de proteínas en los parásitos son, entre otros, la **doxiciclina,** la **tetraciclina** y la **clindamicina.** La doxiciclina es un isómero estructural de la tetraciclina y se produce de forma semisintética a partir de la oxitetraciclina o la metaciclina. La doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas del parásito al unirse a la subunidad ribosómica 30S, con lo que bloquea la unión del aminoacil-ARNt al ARNm (v. cap. 33). Gracias a su alto grado de lipofilia, la doxiciclina penetra bien en los tejidos del organismo, tiene un gran volumen de distribución, y se reabsorbe en los túbulos renales y el tubo digestivo, lo que le confiere una semivida larga. La biodisponibilidad oral de la doxiciclina y su larga semivida hacen de ella un fármaco útil

(en combinación con el artesunato o la quinina) para combatir a *P. falciparum* resistente a la cloroquina. La doxiciclina no debe usarse en monoterapia contra el paludismo. Sus efectos adversos son, entre otros: fotosensibilidad cutánea, coloración de los dientes en niños y candidosis vaginal; los efectos gastrointestinales (incluidas náuseas, diarrea y dispepsia) suelen ser leves, aunque en raros casos puede haber úlceras esofágicas.

La tetraciclina y la doxiciclina tienen perfiles farmacológicos similares, pero la tetraciclina se ha de administrar cuatro veces al día. La tetraciclina puede utilizarse en combinación con quinina para tratar el paludismo resistente a la cloroquina; no obstante, no es recomendable usarla como quimioprofiláctico contra el paludismo.

La clindamicina inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la unidad ribosómica 50S (v. cap. 33). Puede utilizarse en combinación con artesunato o quinina para tratar el paludismo cuando estén contraindicadas la tetraciclina o la doxiciclina (p. ej., en mujeres embarazadas o niños menores de 8 años). La clindamicina suele tolerarse bien, especialmente en niños; su principal efecto adverso es un riesgo mayor de diarrea asociada al uso de antibióticos y colitis, causada por *Clostridium difficile*. La clindamicina no se utiliza como quimioprofiláctico contra el paludismo.

Inhibidores del metabolismo del folato

El ácido fólico es una vitamina que interviene en la transferencia de unidades de un solo carbono en varías vías biosintéticas, incluidas las de los precursores del ADN y el ARN y determinados aminoácidos (v. cap. 32). En los humanos, el folato es una vitamina esencial, que tiene que ingerirse a través de la dieta. En los parásitos y las bacterias, el folato se sintetiza *de novo*, lo que supone una diana útil para una acción farmacológica selectiva. Al inhibir el metabolismo del folato, las infecciones parasitarias pueden tratarse con buenos resultados. En el contexto del paludismo, los fármacos antifolato actúan contra isoformas de dihidropteroato sintetasa y de dihidrofolato reductasa específicas del parásito. Para ello se emplean, entre otros, tratamientos combinatorios con sulfamida y pirimetamina. Existen dos presentaciones antipalúdicas, la **sulfadoxina-pirimetamina** y la **sulfaleno-pirimetamina;** esta última se usa menos.

Sulfadoxina-pirimetamina

La **sulfadoxina** es un análogo del ácido paraaminobenzoico (PABA) que inhibe de forma competitiva la dihidropteroato sintetasa del parásito, una enzima fundamental en la vía de síntesis del ácido fólico. La **pirimetamina** es un análogo del folato que inhibe de forma competitiva la dihidrofolato reductasa del parásito, la enzima que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato (v. figs. 32-6 y 32-7). Al combinarlas, la sulfadoxina y la pirimetamina inhiben de forma sinérgica la proliferación del parásito del paludismo.

Las combinaciones de sulfamida y pirimetamina son muy eficaces contra las fases de esquizontes en sangre del paludismo causado por *P. falciparum*, pero no contra los gametocitos, y son menos eficaces frente a otras especies causantes de paludismo. Ambos fármacos se unen en un alto grado a proteínas, con lo que tienen unas semividas de eliminación prolongadas. La larga semivida de esta combinación brinda una presión selectiva para la aparición de resistencia a fármacos en zonas con tasas elevadas de transmisión del paludismo, y el aumento de la resistencia a esta combinación la ha hecho ineficaz tanto para tratar la enfermedad como en su uso profiláctico en muchas regiones del mundo (v. fig. 36-4).

Las personas infectadas con cepas sensibles del parásito pueden recibir sulfadoxina-pirimetamina en una sola dosis, lo cual es más cómodo. Entre las reacciones adversas más graves se encuentra la hipersensibilidad a la sulfamida presente en la combinación. Se han dado casos de reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o el eritema multiforme, pero la incidencia de estos efectos adversos es poco común en tratamientos de una sola dosis para el paludismo. Entre los efectos hematológicos adversos destacan la anemia megaloblástica, la leucocitopenia y la trombocitopenia. La combinación sulfamida-pirimetamina no se usa como agente quimioprofiláctico contra el paludismo.

Proguanil

El **proguanil** es un derivado de la pirimidina y, al igual que la pirimetamina, es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Actúa contra las formas hepáticas y preeritrocíticas de *P. falciparum* y *P. vivax*. El proguanil se ha empleado con fines profilácticos en combinación con cloroquina en varias zonas del mundo en las que la resistencia a la cloroquina no está extendida. No obstante, hay otros profilácticos que son mucho más eficaces, por lo que esta combinación no es aconsejable. Se puede usar proguanil en combinación sinérgica con atovacuona tanto para tratar como para prevenir el paludismo (como hemos explicado anteriormente). El proguanil suele tolerarse bien, pero se han dado casos de úlceras bucales, pancitopenia, trombocitopenia y granulocitopenia con su uso.

Resistencia a los antipalúdicos

La resistencia a los antipalúdicos es un problema de salud pública de gran magnitud, y constituye una barrera importante para tratar de forma eficaz a personas con paludismo. En asociación con el colapso de las iniciativas de prevención eficaces, la falta de voluntad política y los factores socioeconómicos, la pérdida de eficacia de los antipalúdicos ha contribuido en gran medida a la creciente carga que implican la morbilidad y la mortalidad por paludismo en todo el mundo.

La cloroquina fue el tratamiento estándar para personas con paludismo durante muchos años desde que se introdujo en 1946. Los primeros casos de resistencia se conocieron en la década de 1950, y han aumentado de forma continua desde entonces; en este momento, se han dado casos de resistencia en todo el mundo salvo en la isla de la Española y en zonas limitadas de Centroamérica, Suramérica y Asia. Recientemente se ha detectado el haplotipo de *P. falciparum* con resistencia a la cloroquina en Haití, pero todavía no se han dado casos de resistencia clínica. El riesgo de fracaso terapéutico con la cloroquina está por encima del 60 % en muchas zonas del África subsahariana y sobrepasa el 80 % en el sureste asiático. La mortalidad infantil en el este y el sur de África se duplicó en las décadas de 1980 y 1990 a medida que aumentaba la resistencia a la cloroquina y a la combinación sulfadoxina-pirimetamina; la resistencia a la cloroquina se asoció con una duplicación global de la mortalidad infantil por paludismo, y en determinadas áreas se dieron aumentos de hasta 11 veces más. De igual forma, la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina no se observó hasta 1989, pero ahora es endémica en Indonesia y Papúa Nueva Guinea. Se han dado casos de infección por *P. vivax* resistente a la cloroquina en Suramérica, Brasil, Myanmar y la India.

La resistencia a la combinación sulfadoxina-pirimetamina se conoció después de la introducción de la combinación en 1971 como tratamiento de segunda línea para personas con *P. falciparum* resistente a la cloroquina. La resistencia a la combinación sulfadoxina-pirimetamina se observó inicialmente en el sudeste de Asia, pero ahora está relativamente extendida en Suramérica y es frecuente también en África.

CASO 3

El señor S., un periodista estadounidense de 29 años, vuelve de un viaje al sudeste asiático. Durante 5 semanas se siente bien, pero después empieza a tener una diarrea leve, dolor abdominal y malestar. No cree que estos síntomas se deban al viaje, ya que aparecieron mucho después de volver a casa. Además, la esposa del señor S. compartió la misma comida y agua que su marido durante el viaje, y está bien. Por ello, el señor S. no presta atención a los síntomas durante una semana, pero termina por ir al médico cuando los síntomas no remiten espontáneamente. En la exploración física siente dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen. En los hemogramas se observa aumento de las enzimas hepáticas, y en una tomografía computarizada se observa un absceso hepático. Las pruebas de heces dan positivo en cuanto a presencia del grupo hemo y quistes de *E. histolytica.* Se le receta metronidazol durante 10 días, y después toma paromomicina durante una semana más. En las imágenes de seguimiento se confirma que el absceso hepático del señor S. está remitiendo.

Preguntas

6. ¿Por qué no tiene síntomas la esposa del señor S.?
7. ¿Qué efectos adversos puede tener el metronidazol?
8. ¿Por qué tomó paromomicina el señor S. tras haber recibido metronidazol?

En el sureste de Asia se encontraron cepas de *P. falciparum* resistentes a la mefloquina tras la amplia introducción de este fármaco en la década de 1980. La resistencia a la mefloquina no se ha extendido más aún, en gran parte por el hecho de que en muchos lugares ya no se usa este fármaco de forma sistemática para tratar a personas con paludismo.

En 2008 se encontraron cepas de *P. falciparum* con una resistencia relativa a la artemisinina en Camboya.

Son muchos los factores que contribuyen a que aparezca resistencia al fármaco en los parásitos del paludismo, entre ellos un mal uso de los fármacos o su empleo sin la debida supervisión, la inconstancia en la disponibilidad del fármaco, una observancia inadecuada de los tratamientos a causa de los efectos adversos y otros factores, por inconstancia en la calidad de la fabricación del fármaco, existencia de fármacos falsificados y precios prohibitivos de los fármacos. Los tratamientos con combinaciones para reducir la aparición de resistencia son una estrategia que se ha venido empleando desde hace mucho tiempo para tratar a personas con tuberculosis, lepra e infección por el VIH, y esta estrategia se recomienda encarecidamente para tratar a personas con paludismo. La OMS ha solicitado que se interrumpa la producción de todos los productos con artemisinina sola, y ha solicitado que sólo se fabriquen productos con dos fármacos (uno de ellos la artemisinina) en una combinación fija. Aunque las artemisininas de acción rápida reducen la carga parasitaria en un factor de 10^4 con cada ciclo de tratamiento (lo cual elimina rápidamente los parásitos del torrente sanguíneo), la corta semivida de las artemisininas favorece la posibilidad de agravamiento de la infección y el riesgo de presión selectiva en la aparición de resistencia a fármacos. Para contrarrestar estos riesgos, la OMS recomienda combinar una artemisinina con un esquizonticida sanguíneo de eliminación lenta.

OTROS PROTOZOOS

Además de los plasmodios, otros protozoos con relevancia médica son: *Entamoeba histolytica,* el organismo que causa la amebiasis; *Giardia lamblia,* causante de la giardiosis; *Cryptosporidium hominis/parvum,* el organismo que causa la criptosporidiosis; *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense,* los causantes de la enfermedad del sueño africana; *Trypanosoma cruzi,* que causa la enfermedad de Chagas, y el género *Leishmania,* los causantes de la leishmaniasis. Puesto que se tiene un mayor conocimiento de *E. histolytica,* el apartado siguiente sobre características fisiológicas estará centrada en este parásito; no obstante, el apartado sobre farmacología incluye no sólo agentes eficaces contra la amebiasis, sino también contra la enfermedad del sueño africana, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis.

Características fisiológicas de los protozoos luminales

Los protozoos entéricos *Entamoeba dispar* y *E. histolytica* son morfológicamente indistinguibles, aunque estas dos especies pueden diferenciarse empleando anticuerpos monoclonales. *E. dispar* no causa una enfermedad invasiva (es decir, no afecta al epitelio de las vísceras), pero *E. histolytica* puede dar lugar a un estado de portador asintomático, a una colitis invasiva o a las denominadas *infecciones metastásicas* (normalmente abscesos hepáticos).

Entre el 5 % y el 10 % de las personas que viven en la pobreza en países en vías de desarrollo presentan signos serológicos de una infección anterior por *E. histolytica*. Se estima que 50 millones de casos de disentería al año están causados por *E. histolytica,* que provoca entre 40 000 y 100 000 muertes. Como la esposa del señor S. compartió la misma comida y agua que su marido, también es probable que se infectara con *E. histolytica.* Por motivos que se desconocen, excretó *E. histolytica* de forma asintomática, mientras que su marido sufrió una enfermedad invasiva.

Ciclo vital de Entamoeba histolytica

La infección por colonias de *E. histolytica* se produce como resultado de la ingestión de quistes mediante la vía fecal-oral, por ejemplo, al beber agua contaminada. Que se produzca una invasión intestinal puede depender del número de quistes ingeridos, de la cepa del parásito, de la motilidad del tubo digestivo del hospedador, y de la presencia de bacterias entéricas que sirvan de alimento a las amebas. La enfermedad se produce cuando los trofozoítos activos invaden el epitelio intestinal, y la distribución secundaria al hígado puede darse por la circulación portal (v. fig. 36-6). Como su nombre indica, *E. histolytica* lisa y destruye el tejido humano. Los trofozoítos suelen multiplicarse en la superficie de la capa muscular de la mucosa intestinal y se diseminan lateralmente. También pueden penetrar más en profundidad, con lo que en ocasiones perforan la pared intestinal y se diseminan de manera local. También es habitual que colonicen el hígado. En el caso del señor S., en una tomografía computarizada se observó afectación del hígado con formación de un absceso.

E. histolytica se da en dos formas: el **quiste** inactivo pero infectivo y el **trofozoíto** activo. Los quistes se ingieren por el agua

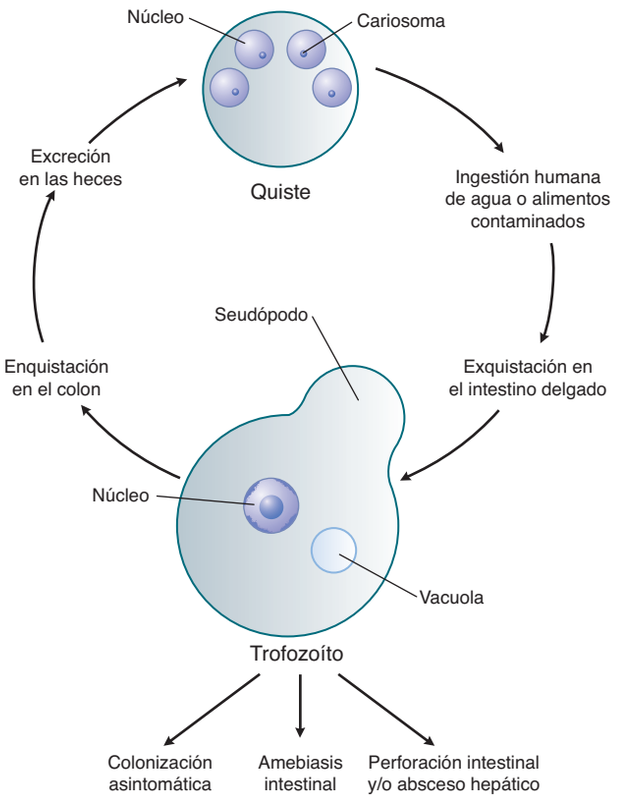


FIGURA 36-6. Manifestaciones de la amebiasis. La ingestión de quistes de *Entamoeba histolytica* puede tener varios resultados clínicos diferentes, que pueden ir desde una excreción asintomática de los quistes a una enfermedad invasiva. La infección asintomática se produce cuando los quistes ingeridos se exquistan (maduran) en el intestino delgado pero no invaden la mucosa intestinal. Estos trofozoítos se enquistan después en el colon, y se excretan en las heces. La enfermedad invasiva se da cuando los trofozoítos activos invaden el epitelio intestinal. Esta invasión puede producir una colonización asintomática, amebiasis intestinal (disenteria amebiana) (que se caracteriza por diarrea y calambres abdominales) o perforación intestinal. Si la infección se propaga por la vena porta, pueden aparecer abscesos hepáticos.

o en alimentos contaminados. La exquistación se produce en el intestino delgado, donde maduran los trofozoítos. La forma de trofozoíto puede invadir los tejidos del hospedador. En el interior del cuerpo humano, los trofozoítos se mueven mediante seudópodos e ingieren bacterias, otros protozoos y eritrocitos del hospedador. Un trofozoíto puede transformarse en una forma quística binucleada, que madura a un quiste tetranucleado que viaja por el colon pero que no es capaz de invadir las mucosas (v. fig. 36-6).

Los síntomas de la amebiasis varían desde diarrea y calambres abdominales a disentería fulminante y formación de abscesos hepáticos. Menos del 40 % de las personas con disentería amebiana presentan fiebre, y en una evaluación microscópica de las heces suelen encontrarse unos pocos neutrófilos. El inicio de los síntomas puede oscilar entre unos pocos días y un año tras la exposición, o incluso es posible que nunca se presenten síntomas. Los síntomas del señor S. no aparecieron hasta un mes después de la exposición, por lo que tuvo motivos para no atribuir sus síntomas a sus viajes.

Vías de fermentación

E. histolytica y otros parásitos luminales son un grupo diverso de eucariotas con adaptaciones nuevas a su nicho anaerobio. Por ejemplo, *E. histolytica* carece de **enzimas de fermentación** (lactato deshidrogenasa y piruvato descarboxilasa), presentes en las levaduras y otros organismos eucariotas. Las amebas también carecen de enzimas de fosforilación oxidativa, de ciclo de Krebs y de piruvato deshidrogenasa. En vez de ello, las amebas (y muchos organismos anaerobios) utilizan enzimas novedosas que sirven de fuente para las transferencias de electrones que impulsan el metabolismo.

Las amebas son fermentadores estrictos que convierten la glucosa en etanol (v. fig. 36-7). Muchas de estas enzimas de fermentación, que no se encuentran en humanos, levaduras y la mayoría de las eubacterias, contienen varios centros de hierro-azufre denominados **ferredoxinas,** que transfieren electrones en condiciones reductoras (anaerobias) muy estrictas. Esta actividad se contrapone a la del grupo hemo y los citocromos, que se sirven de los centros de hierro para transferir electrones en condiciones oxidantes (aerobias). La piruvato-ferredoxina oxidorreductasa **(PFOR),** que contiene un único dominio de ferredoxina, cataliza la descarboxilación del piruvato a acetil-CoA, con lo que se genera CO_2. La actividad de la PFOR también produce ferredoxina reducida, que puede reducir los protones para formar gas hidrógeno o reducir el $NADP^+$ a NADPH. La acetil-CoA se reduce a etanol por medio de la alcohol deshidrogenasa E (ADHE), y en el proceso se recuperan dos cofactores de NAD^+. En las bacterias anaerobias (p. ej., los géneros *Helicobacter* y *Clostridium*) se expresan PFOR, ferredoxinas y ADHE similares a las de los protozoos luminales. Es más, los análisis filogenéticos sugieren que la mayoría de los genes que codifican las enzimas de fermentación parasitarias, y muchos de los genes que codifican las enzimas de parásitos implicadas en el metabolismo energético central, se han transferido de forma lateral a partir de bacterias anaerobias. Aunque la transferencia génica lateral sea extraordinariamente frecuente entre las bacterias, es extremadamente rara entre bacterias y organismos eucariotas más evolucionados, que (a excepción de parásitos como *E. histolytica* que comparten nichos ambientales con las bacterias) mantienen sus gametos en un entorno estéril.

Farmacología de los antiprotozoarios

Metronidazol

El **metronidazol** es inactivo hasta que es reducido dentro de las células microbianas o las células del hospedador que tienen un potencial de oxidación/reducción muy negativo; estos potenciales de oxidación/reducción se dan en muchos parásitos luminales anaerobios o microaerófilos. La activación puede darse por una interacción con la ferredoxina reducida o con nitrorreductasas concretas (v. fig. 36-7). El metronidazol activado forma compuestos citotóxicos reducidos que se unen a las proteínas, las membranas y el ADN de las células diana, lo que las daña gravemente.

La sensibilidad al metronidazol guarda una relación directa con la presencia de actividad de la PFOR. La mayoría de las eucariotas y eubacterias carecen de PFOR, y por tanto no activan el metronidazol. No obstante, en tejidos poco oxigenados como son los abscesos, el metronidazol puede activarse. Como la PFOR se expresa en protozoos pero no tiene ningún homólogo en los sistemas de los mamíferos, este fármaco presenta una toxicidad selectiva en amebas y organismos anaerobios.

El amplio uso del metronidazol ha dado lugar a la aparición de resistencia farmacológica en *H. pylori,* una causa bacteriana habitual de gastritis y úlceras pépticas (v. cap. 46). Esta resistencia se debe a una mutación completa en el gen *rdxA,* que codifica una NADPH-nitrorreductasa insensible al oxígeno. También se ha observado resistencia de baja intensidad al me-

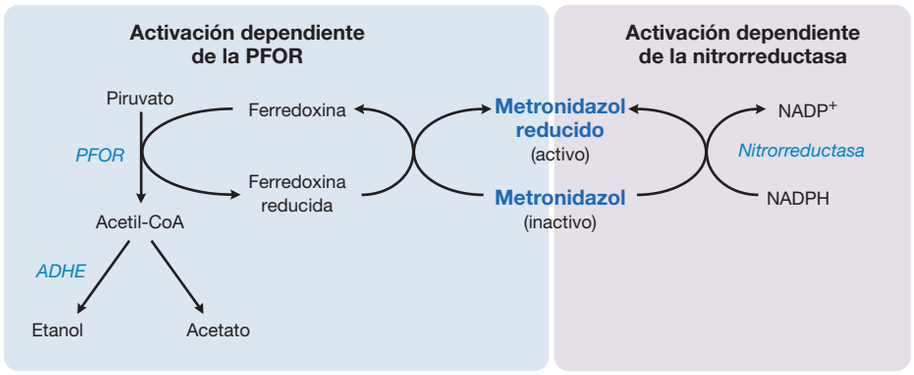


FIGURA 36-7. Enzimas de fermentación de los organismos anaerobios y mecanismos de activación del metronidazol. Los organismos anaerobios metabolizan el piruvato a acetil-CoA; esta conversión está catalizada por la enzima piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR). La acetil-CoA se hidroliza a acetato o se oxida a etanol mediante la alcohol deshidrogenasa E (ADHE). El metronidazol es un profármaco; contiene un grupo nitro que tiene que reducirse para que el fármaco tenga actividad. El metronidazol reducido es muy eficaz frente a organismos anaerobios, probablemente por la formación de productos intermedios citotóxicos que dañan el ADN, las proteínas y las membranas. Hay dos aspectos del metabolismo anaerobio que ofrecen oportunidades de reducción selectiva del grupo nitro: primero, la reacción que cataliza la PFOR reduce la ferredoxina, y la ferredoxina reducida puede transferir sus electrones al metronidazol, con lo que se generan metronidazol reducido (activo) y ferredoxina reoxidada; segundo, muchos organismos anaerobios expresan enzimas nitrorreductasa que reducen selectivamente el metronidazol y que en el proceso oxidan el NADPH a $NADP^+$.

tronidazol en varios protozoos anaerobios, entre ellos las tricomonas (causada por una menor expresión de ferredoxina), *Giardia* (causada por una menor actividad de la PFOR y una disminución de la permeabilidad al fármaco) y las amebas (causada por un aumento en la expresión de la **superóxido dismutasa**). No obstante, la resistencia al metronidazol todavía no ha cobrado relevancia clínica.

Hay tres explicaciones de por qué aparece lentamente la resistencia al metronidazol entre parásitos luminales. Primero: los parásitos luminales son, en general, diploides, de modo que lo habitual será que una sola mutación no confiera resistencia. Esto contrasta con el caso de las bacterias haploides y ciertas fases haploides de *P. falciparum*, en las que la resistencia aparece más rápido. Segundo: los parásitos luminales tienen pocas alternativas metabólicas a la actividad de la PFOR. Tercero: el metronidazol es hidrófilo, de modo que una sobreexpresión o modificación de las glucoproteínas P, que confieren resistencia a fármacos hidrófobos, no aumenta la expulsión del metronidazol.

Los efectos adversos del metronidazol son, entre otros, molestias gastrointestinales, cefaleas, neuropatía ocasional, gusto metálico y náuseas. El metronidazol también causa náuseas y enrojecimiento cuando se toma junto con alcohol (un efecto *de tipo disulfiram*, que se debe a la inhibición del metabolismo del etanol). El metronidazol tiene actividad contra los trofozoítos de *E. histolytica* en los tejidos, pero tiene mucha menos actividad contra las amebas intraluminales (probablemente, en gran parte, por la gran absorción del fármaco en la parte superior del tubo digestivo, lo que hace que se alcance una concentración baja del fármaco en la luz del colon, donde viven las amebas). Por tanto, a las personas con amebiasis invasiva suele tratárseles primero con metronidazol (para erradicar los trofozoítos que están invadiendo activamente los tejidos humanos) y luego con otro fármaco que tiene más actividad intraluminal, como la **diiodohidroxiquinoleína** o la **paromomicina.** Estos dos últimos eliminan las amebas mediante mecanismos que se desconocen, pero se absorben mal en el tubo digestivo y por tanto alcanzan concentraciones altas en la luz del colon.

Tinidazol

El **tinidazol**, un nitroimidazol de segunda generación relacionado con el metronidazol, también es eficaz contra varios protozoos, y está autorizado para tratar la giardiosis, la amebiasis y la tricomoniasis vaginal. Su mecanismo de acción no está claro, pero se cree que es parecido al del metronidazol y que está asociado a la generación de radicales libres citotóxicos. Una ventaja especial del tinidazol es que la duración del ciclo de tratamiento con el fármaco es inferior a la del metronidazol. El tinidazol también se tolera mejor que el metronidazol, pero es igualmente ineficaz como luminicida en el tratamiento de las infecciones por amebas. Los efectos adversos son poco frecuentes y leves, y son, entre otros, molestias gastrointestinales y la aparición ocasional de un gusto metálico. El tinidazol no es recomendable durante el primer trimestre del embarazo, durante la lactancia y en niños menores de 3 años.

Nitazoxanida

La **nitazoxanida** es un derivado de la nitrotiazol-salicilamida y tiene una estructura similar a la del metronidazol. La nitazoxanida tiene un espectro de acción amplio, y presenta actividad contra los protozoos, las bacterias anaerobias y los helmintos. Está autorizada en Estados Unidos para su uso en niños con giardiosis, y en adultos y niños con criptosporidiosis. Como análogo estructural de la tiamina pirofosfato, la nitazoxanida inhibe la PFOR que convierte el piruvato en acetil-CoA en los protozoos y las bacterias anaerobias (v. fig. 36-7). Su mecanismo de acción contra los helmintos no está claro. Al administrarlo por vía oral, la nitazoxanida se hidroliza rápidamente originando el metabolito activo tizoxanida. El metabolito activo se excreta en la orina, la bilis y las heces. La nitazoxanida suele tolerarse bien, y se han notificado pocos efectos adversos.

Otros antiprotozoarios

La **pentamidina** puede utilizarse para tratar la fase temprana de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño africana), causada por ***Trypanosoma brucei gambiense*** y determinadas cepas de ***T. b. rhodesiense.*** La fase temprana de la tripanosomiasis se caracteriza por no afectar al sistema nervioso central (SNC). La pentamidina inhibe la síntesis de ADN, ARN, proteínas y fosfolípidos. El fármaco tiene una elevada afinidad por el ADN de los cinetoplastos (un orgánulo con ADN de determinados protozoos), y suprime la replicación y el funcionamiento de éstos. Entre los protozoos con cinetoplastos se encuentran

los géneros *Trypanosoma* y *Leishmania*. La pentamidina también puede inhibir la **dihidrofolato reductasa.** Algunas cepas de *Trypanosoma* tienen un sistema de captación de alta afinidad para el fármaco, contribuyendo a su selectividad. La pentamidina puede causar fatiga, mareos, hipotensión, pancreatitis y lesiones renales. La pentamidina suele usarse en la actualidad más como tratamiento de segunda línea en personas con **neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)***, una infección habitual en pacientes con sida.

La **suramina** es otro fármaco que se emplea para tratar la primera fase de la tripanosomiasis africana. La suramina interactúa con muchas macromoléculas e inhibe numerosas enzimas, entre ellas las que intervienen en el metabolismo energético (p. ej., la glicerol fosfato deshidrogenasa). También inhibe la ARN-polimerasa y, por tanto, interfiere en la replicación del parásito. La suramina puede causar prurito, parestesia, vómitos y náuseas. No se conocen por completo los fundamentos bioquímicos de la selectividad relativa de la suramina por la tripanosomiasis africana.

El **melarsoprol** se emplea como fármaco de primera línea en el tratamiento de la fase tardía de la tripanosomiasis africana (es decir, la enfermedad que afecta al SNC). El melarsoprol se desarrolló conjugando el quelante de metales pesados dimercaptopropanol con el arsénico trivalente del óxido de melarsen. Este fármaco es insoluble en agua, pero se disuelve en propilenglicol. Los tripanosomas sanguíneos carecen de un ciclo de ácidos tricarboxílicos funcional y dependen por completo de la glucólisis para producir ATP. El melarsoprol inhibe la piruvato cinasa tripanosómica, con lo que inhibe la glucólisis y reduce la producción de ATP. Los tripanosomas afectados pierden rápidamente su motilidad y se lisan. El melarsoprol también inhibe la captación de adenina y adenosina mediante los transportadores tripanosómicos. Las células de los mamíferos son menos permeables al fármaco que los tripanosomas, lo que hace que el fármaco tenga cierta selectividad. Por desgracia, el melarsoprol es todavía muy tóxico para los humanos (tiene una mortalidad del 4 % al 6 %). El melarsoprol se administra por vía intravenosa y puede causar una flebitis grave. También corroe los plásticos, lo cual limita las opciones de almacenamiento y administración. Además, del 5 % al 10 % de las personas con tripanosomiasis africana de fase tardía padecen una inflamación intensa del cerebro al recibir melarsoprol *(«encefalopatía reactiva»);* esta complicación tiene una tasa de mortalidad superior al 50 %. La administración concomitante de corticoesteroides reduce la probabilidad de que se produzca una encefalopatía reactiva. La polineuropatía que se produce tras la administración de melarsoprol también es habitual (10 %) y puede reducirse con la administración concomitante de tiamina.

La **eflornitina** (α-difluorometilornitina) es una opción mucho menos tóxica para tratar la tripanosomiasis africana causada por *T. b. gambiense* (enfermedad del sueño de África occidental). Este fármaco es muy eficaz frente a la enfermedad en sus fases temprana y tardía, pero no contra la tripanosomiasis de África oriental (causada por *T. b. rhodesiense*). La eflornitina es un inhibidor selectivo e irreversible de la **ornitina descarboxilasa** y por tanto de la síntesis de poliamina. La ornitina descarboxilasa convierte la ornitina en putrescina; éste es un paso limitante en la síntesis de putrescina y de las poliaminas espermina y espermidina. Las poliaminas intervienen en la síntesis de ácidos nucleicos y la regulación de la síntesis de proteínas. *T. b. gambiense* es sensible a la eflornitina, posiblemente por la lenta renovación de la ornitina descarboxilasa en estos parásitos; los organismos de la especie *T. b. rhodesiense* tienen un ciclo de renovación más rápido (igual que las células humanas) y son menos sensibles.

El **nifurtimox** se emplea en el tratamiento de la tripanosomiasis del Nuevo Mundo (enfermedad de Chagas), que está causada por ***Trypanosoma cruzi.*** Este fármaco se reduce y genera radicales de oxígeno intracelulares en el parásito. Primero forma productos intermedios reducidos, como, por ejemplo, radicales aniónicos de nitrógeno. Estos radicales pueden reoxidarse posteriormente y, en el proceso, generar aniones **superóxido,** que reaccionan con agua y producen peróxido de hidrógeno citotóxico. Algunos parásitos, como los tripanosomas, carecen de **catalasa** y otras enzimas capaces de degradar el peróxido de hidrógeno. Estos parásitos son, por tanto, sensibles a la toxicidad de los fármacos aromáticos nitrogenados. Las células de los mamíferos están protegidas por su dotación complementaria de enzimas antioxidantes como la catalasa, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. El nifurtimox puede causar anorexia, vómitos, pérdida de memoria, trastornos del sueño y convulsiones.

La leishmaniasis, causada por parásitos del género *Leishmania,* se trata con **estibogluconato de sodio** y **antimoniato de meglumina.** Estos fármacos contienen antimonio pentavalente y actúan mediante un mecanismo desconocido. Existe la hipótesis de que estos fármacos inhiben la vía glucolítica y la oxidación de los ácidos grasos, procesos que son fundamentales para el metabolismo intermediario. El antimonio pentavalente puede tener también muchos efectos no específicos, como la modificación de los grupos sulfhidrilo. Estos fármacos pueden causar depresión de la médula ósea, prolongación del intervalo QT, pancreatitis y exantemas.

Cada vez es más frecuente encontrar resistencia de las leishmanias a los antimoniales, especialmente en el sur de Asia. Entre los fármacos alternativos están, entre otros, la **amfotericina** y la **miltefosina.** El mecanismo de acción de la miltefosina no se conoce; es un éter sintético análogo fosfolipídico con una estructura química similar a la de los fosfolípidos naturales presentes en las membranas celulares. Se ha demostrado que la miltefosina tiene actividad antineoplásica, inmunomoduladora y antiprotozoaria. Se cree que los efectos citostáticos y citotóxicos de la miltefosina se deben a la inhibición de los sistemas de enzimas asociados a las membranas plasmáticas (como la proteína cinasa C) y la inhibición de la biosíntesis de la fosfatidilcolina. Es posible que la miltefosina también inhiba las respuestas inducidas por el factor activador plaquetario y la formación de inositol fosfato. Varios de los efectos inmunomoduladores de la miltefosina son la activación de los linfocitos T, la producción de interferón γ en las células mononucleares periféricas y un aumento en la expresión del receptor de interleucina 2 y del HLA-DR. El fármaco puede administrarse por vía oral y utilizarse en el tratamiento de la leishmaniasis visceral.

HELMINTOS

Los helmintos son organismos pluricelulares con un sistema digestivo, un sistema excretor, un sistema nervioso y un sistema reproductor. Los helmintos parasitarios pueden infectar el hígado, la sangre, los intestinos y otros tejidos de hospedadores humanos. Los helmintos con relevancia clínica pueden dividirse filogenéticamente en tres clases: **nematodos** (lombrices), **trematodos** (duelas) y **cestodos** (tenias). La presencia de un sistema nervioso rudimentario aporta diversas dianas potenciales para los fármacos antihelmínticos. Las características fisiológicas de ***Onchocerca volvulus,*** que causa la oncocercosis («ceguera de los ríos»), sirven como ejemplo de las posibles dianas de los fármacos antihelmínticos. Aunque la mayor parte del texto siguiente se centra en las características fisiológicas y la farmacología de la oncocercosis, también presentamos otros fármacos antihelmínticos.

CASO 4

Thumbi es un chico al que le gusta pescar en un río que hay cerca de su pueblo en la República Democrática del Congo. Cuando tiene 13 años, emigra con su familia a Estados Unidos. Poco después, empieza a rascarse los brazos y las piernas con ansia. Seis meses después, su madre le lleva a un dermatólogo. Durante la exploración física, el dermatólogo encuentra una erupción maculopapulosa con excoriaciones en los brazos y las piernas, así como también unos pocos nódulos subcutáneos. Al analizar la sangre periférica se encuentra una eosinofilia elevada. Se le extirpa un nódulo, un patólogo lo examina y llega a un diagnóstico. Thumbi empieza a recibir ivermectina, pero vuelve al día siguiente con fiebre y sintiendo más prurito que antes.

Preguntas

9. ¿Qué vio el patólogo en el nódulo subcutáneo?

10. ¿Por qué se sintió peor Thumbi justo después de empezar a recibir ivermectina?

Características fisiológicas de los helmintos

Los humanos pueden ser parasitados por helmintos al ingerir alimentos o agua contaminados con huevos o larvas. Además, las larvas del suelo pueden penetrar en la piel humana, y los insectos pueden transmitir también otras larvas al picar a los posibles hospedadores. Si los humanos son el hospedador final, los huevos o las larvas se convierten en helmintos adultos que pueden migrar por los tejidos y pasar a la fase sexual. Durante esta fase, los helmintos adultos liberan más huevos o larvas, que pueden salir del hospedador por el tubo digestivo o el tracto urinario. Las larvas presentes en los humanos también pueden ingerirlas los insectos al alimentarse de sangre. En el entorno o en el interior de los hospedadores vectores, los huevos o las larvas adquieren capacidad para parasitar a otros humanos, iniciándose nuevos ciclos.

Ciclo vital de Onchocerca volvulus

La oncocercosis es una de las ocho filariasis humanas (un tipo concreto de infección por nematodos). En el caso de Thumbi, en África le picó una mosca negra del género *Simulium* que le inoculó larvas de *O. volvulus* en la piel. Posteriormente se desarrollaron los helmintos adultos en los tejidos subcutáneos de Thumbi. Estos organismos adultos, machos y hembras, entraron en fase de reposo en nódulos subcutáneos, donde se reprodujeron (fig. 36-8). Las formas adultas son grandes (3-80 cm de longitud), parecen espaguetis y pueden vivir entre 10 años y 15 años. Los nódulos tienen una apariencia característica que el patólogo reconoció. De estos nódulos *(«oncocercomas»)*, las hembras en estado de gravidez liberan millones de microfilarias, que migran libremente a través de la piel y la córnea. Si las ingiere una mosca del género *Simulium*, puede producirse una maduración adicional, y el ciclo puede continuar. El diagnóstico de la oncocercosis suele basarse en la detección microscópica de microfilarias en fragmentos de la piel, no en la exploración patológica de los oncocercomas extirpados. Las microfilarias son pequeñas (200-400 μm); a medida que degeneran y mueren, pueden causar reacciones inflamatorias locales, con lo que provocan prurito, dermatitis y, al final, cicatrices. Cuando las microfilarias mueren en la córnea, inducen una queratitis puntiforme que, con los años, deja cicatrices y provoca ceguera. Esta afectación ocular ha hecho de la oncocercosis una causa importante de ceguera infecciosa en el mundo (junto con el tracoma), y es el motivo por el cual a la oncocercosis también se la denomina «ceguera de los ríos» (lo que también refleja el hecho de que las moscas negras portan las larvas que viven en zonas con riachuelos, como aquel en el que a Thumbi le gustaba pescar). Sin tratamiento, Thumbi podría haber sido una de los cientos de miles de personas en todo el mundo que se han quedado ciegos o tienen una discapacidad visual a causa de la oncocercosis.

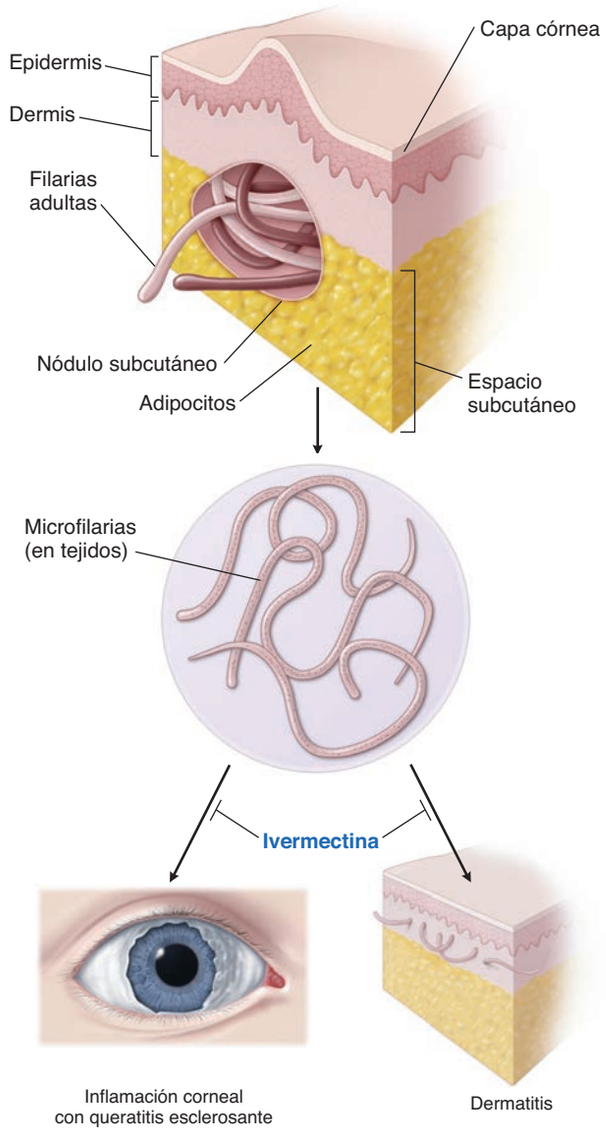


FIGURA 36-8. Ciclo vital de *Onchocerca volvulus*. Las filarias adultas se aparean en los nódulos subcutáneos de los humanos, con lo que liberan microfilarias que migran por la piel y los tejidos subcutáneos y causan dermatitis y prurito a medida que van muriendo. Las microfilarias que mueren en la córnea inducen una inflamación ocular, que puede dejar cicatrices en la córnea y causar ceguera («ceguera de los ríos»). La ivermectina, que es el fármaco de elección para tratar a las personas con oncocercosis, es eficaz solamente frente a las microfilarias; este fármaco no elimina las filarias adultas.

Actividad neuromuscular

La capa subcuticular del músculo longitudinal de los nematodos se inhibe por transmisores **GABAérgicos** y es estimulada por transmisores **colinérgicos.** Las neuronas motoras de los invertebrados son amielínicas, lo cual las hace más vulnerables a las neurotoxinas que las neuronas motoras somáticas de los humanos. (Para más información sobre el sistema nervioso humano, v. cap. 8.) Muchos antihelmínticos modulan la actividad neuromuscular de los parásitos potenciando la señalización inhibidora, antagonizando la señalización excitadora (bloqueo no despolarizante) o estimulando tónicamente la señalización excitadora (bloqueo despolarizante).

Farmacología de los antihelmínticos

Fármacos que interrumpen la actividad neuromuscular

Ivermectina

La **ivermectina** es una lactona macrocíclica semisintética que actúa frente a una amplia gama de helmintos y artrópodos, y que se ha empleado en su mayor parte para tratar y controlar la oncocercosis. El mecanismo de acción exacto de la ivermectina no está claro, pero varios estudios sobre *Caenorhabditis elegans* (un helminto del suelo que se estudia a fondo en la biología de las eucariotas como organismo modelo simple) indican que en el mecanismo de acción interviene la potenciación y/o la activación directa de los **canales de cloruro dependientes de glutamato** en las membranas plasmáticas de los nematodos. Esto provoca una hiperpolarización de las células neuromusculares y parálisis faríngea. Se piensa que la ivermectina también afecta a la transmisión inhibidora del **ácido γ-aminobutírico (GABA)** al potenciar la liberación de GABA de los terminales presinápticos, con lo que activa directamente los receptores del GABA o potencia la unión del GABA a su receptor. Todos estos efectos aumentan la transmisión de las señales en los nervios periféricos mediada por el GABA, lo cual da lugar a hiperpolarización. El efecto neto es variable, según el sistema del modelo de nematodo en estudio, pero *el resultado final es el bloqueo de la transmisión neuromuscular y la parálisis del helminto.*

La parálisis faríngea de *O. volvulus* inhibe la captación de nutrientes y mata las larvas en desarrollo (microfilarias). Por desgracia, la ivermectina no mata los helmintos adultos. No obstante, sí que destruye las microfilarias *in utero*, con lo que impide la producción y liberación de nuevas microfilarias de las hembras adultas durante al menos 6 meses. De ahí que la ivermectina se emplee para prevenir las lesiones oculares que causan las microfilarias y para reducir la transmisión de humanos a vectores (ya que las microfilarias son infectivas para las moscas *Simulium*), pero no puede curar a los hospedadores humanos de la parasitosis por *O. volvulus.* Como este fármaco no es curativo, suele administrarse a humanos parasitados cada 6 a 12 meses, durante el período de esperanza de vida de los helmintos adultos (5-10 años).

La ivermectina interactúa con los receptores del GABA de los vertebrados, pero su afinidad por los receptores del GABA de invertebrados es unas cien veces mayor. Los cestodos y los trematodos carecen de receptores de ivermectina de alta afinidad, lo cual puede explicar la resistencia de estos organismos al fármaco. Los receptores del GABA en los humanos están presentes sobre todo en el SNC, pero como la ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica, el fármaco suele tolerarse bien. Cuando la barrera hematoencefálica es hiperpermeable, como ocurre en los pacientes con meningitis, la ivermectina puede ser más tóxica y provocar cefaleas, ataxia y coma. Los efectos adversos de la ivermectina suelen atribuirse a respuestas inflamatorias o alérgicas a las microfilarias eliminadas *(«reacción de tipo Mazzotti»)*, y son, entre otros, cefaleas, mareos, debilidad, exantema, prurito, edema, dolor abdominal, hipotensión y fiebre. Por esta razón Thumbi se sintió peor al día siguiente de iniciar el tratamiento.

La ivermectina se utiliza ampliamente para tratar a animales con infecciones por nematodos, y ya se han encontrado casos de resistencia al fármaco en parásitos del ganado. Aunque no se conoce el mecanismo de resistencia exacto, es posible que uno de los elementos que intervienen sea la glucoproteína P. En estudios con ratones, la hipersensibilidad a la ivermectina deriva de la desaparición del gen *mdr1a*, que codifica un transportador de membrana de la glucoproteína P. Es más: el análisis del ADNc de la glucoproteína P de *Haemonchus contortus* (un nematodo relevante en veterinaria) presenta una homología del 65 % en las secuencias que codifican la glucoproteína P del sistema de resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug resistance protein*) en ratones y humanos. La expresión del ARNm de la glucoproteína P es mayor en cepas de *H. contortus* seleccionadas con ivermectina que en cepas no seleccionadas, y el verapamilo, que invierte la resistencia a múltiples fármacos al bloquear los canales de glucoproteína P, aumenta la eficacia de la ivermectina. Afortunadamente, aún no se han dado casos de resistencia con relevancia clínica en humanos.

Además de su aplicación para tratar la oncocercosis, la ivermectina se emplea para tratar la estrongiloidosis y las parasitosis por larvas migratorias cutáneas (ambas son infecciones por nematodos) y la sarna (una ectoparasitosis).

Piperazina y embonato de pirantel

La **piperazina** y el **embonato de pirantel** son antihelmínticos con interés eminentemente histórico. De ellos hablamos brevemente en la tabla resumen de fármacos.

Otros antihelmínticos

El **albendazol**, el **mebendazol** y el **tiabendazol** inhiben la polimerización de la tubulina uniéndose a la tubulina β. Existen indicios de que estos fármacos son selectivos para la isoforma de la tubulina β propia de los nematodos, con lo que reducen su toxicidad para el hospedador. Al inhibir la polimerización de la tubulina se interrumpe la motilidad de los nematodos y la replicación del ADN (v. cap. 38), lo cual da lugar a cambios degenerativos en las células tegumentarias y las células intestinales de los helmintos, y termina por inmovilizar y matar a los gusanos. Los efectos de los fármacos contra formas tisulares inmóviles de larvas parasitarias de cestodos (p. ej., la cisticercosis y la equinococosis) se conocen peor, pero es posible que también intervenga la unión a la tubulina β. En este caso, los fármacos destruyen la integridad del recubrimiento del protoescólex, una estructura larvaria que al final se convierte en la «cabeza» del cestodo adulto. El tiabendazol causa náuseas intensas, vómitos y anorexia a dosis terapéuticas, y se usa raramente. El mebendazol y el albendazol se toleran mejor, y el albendazol tiene la biodisponibilidad oral más alta de estos tres fármacos.

El **prazicuantel** es el fármaco más empleado para tratar las infecciones por cestodos adultos y trematodos. Lo más importante es que el prazicuantel es el fármaco más empleado para tratar a personas con esquistosomiasis, una infección por trematodos que causa una morbilidad y una mortalidad considerables en todo el mundo. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto del prazicuantel, parece ser que aumenta la permeabilidad de las membranas al calcio, lo cual provoca una contracción y una parálisis de los helmintos. Los principales efectos adversos del prazicuantel son, entre otros, náuseas, cefaleas y molestias abdominales.

La **dietilcarbamazina (DEC),** un derivado de la piperazina, es el fármaco más utilizado para tratar determinadas filariasis, incluida la linfática. Su uso en el tratamiento de la oncocercosis se ha sustituido en gran parte por la ivermectina (principalmente por la tolerabilidad y la facilidad de administración de este fármaco). No obstante, al contrario que la ivermectina, la DEC mata las filarias adultas, lo que hace de ella un agente curativo. El mecanismo de acción de la DEC no se conoce; las hipótesis actuales contemplan la estimulación de los mecanismos inmunitarios innatos, la inhibición de la polimerización de los microtúbulos y la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico. La DEC se tolera razonablemente bien a dosis bajas; sus principales efectos adversos incluyen anorexia, cefalea y náuseas. No obstante, la administración de DEC puede desencadenar reacciones de Mazzotti en personas con cargas microfilariásicas intensas, y este tipo de reacciones pueden ser mortales. La administración de dosis cada vez mayores de DEC reduce al mínimo esta posibilidad. La DEC se excreta a través de los riñones, y cabe la posibilidad de que en personas con insuficiencia renal tenga que ajustarse la dosis.

Los fármacos antibacterianos tienen también un papel en el tratamiento de determinadas infecciones helmínticas. Por ejemplo, se sabe que *O. volvulus* contiene un simbionte estricto (las endobacterias *Wolbachia*) importante para la fertilidad de los helmintos, por lo que al utilizar doxiciclina para tratar a personas con oncocercosis disminuye la fertilidad, la embriogenia y la viabilidad de *O. volvulus.*

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El desarrollo de nuevos antiparasitarios se basará en aprovechar continuamente las diferencias moleculares y metabólicas entre parásitos y hospedadores. Los avances recientes en la aplicación de técnicas biológicas y moleculares para estudiar los organismos eucariotas parasitarios, y el conocimiento detallado del parásito, el vector y los genomas del hospedador, los transcriptomas y los proteomas, tendrían que facilitar el desarrollo de agentes más selectivos que sean eficaces frente a muchas infecciones parasitarias. La aparición de resistencia frente a agentes parasitarios supone un motivo de preocupación cada vez mayor, principalmente con los parásitos del paludismo y la leishmaniasis, y hará que tengamos que emplear con buen criterio los fármacos que hay disponibles y desarrollar fármacos nuevos, incluidas vacunas antiparasitarias.

A pesar de que hace mucho tiempo que se buscan tratamientos eficaces para el paludismo, esta enfermedad sigue representando una causa de morbimortalidad importante a escala mundial. El desarrollo de una vacuna eficaz contra el paludismo podría tener un gran impacto en esta carga global. No obstante, el desarrollo de una vacuna eficaz se ha visto limitado por varios problemas científicos, entre ellos la diversidad de especies y cepas de parásitos, la diversidad de formas de vida parasitarias, la ubicación intracelular de los parásitos y la capacidad de *P. falciparum* de adquirir variaciones antigénicas. La falta de incentivos económicos importantes para el desarrollo de vacunas ha empeorado la situación. Por desgracia, la complejidad de los parásitos y de su relación íntima con los hospedadores infectados indica que el desarrollo de vacunas antiparasitarias (especialmente contra el paludismo) será difícil.

Lecturas recomendadas

Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs* 2007;67:1947–1967. *(Analiza las propiedades antiparasitarias y antianaerobias de este interesante fármaco.)*

Hoerauf A. Filariasis: new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;6:673–681. *(Habla del tratamiento antibacteriano dirigido a los endosimbiontes de las infecciones filariásicas.)*

Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. Artemisinin Resistance in Cambodia 1 (ARC1) Study Consortium. *N Engl J Med* 2008;359:2619–2620. *(Estudio que cuestiona las predicciones sobre la resistencia a los derivados de la artemisinina.)*

Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(6 Suppl):181–192. *(Analiza los tratamientos con combinaciones de artemisinina contra el paludismo.)*

Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents* 2008;3:91–98. *(Habla de un antiparasitario de primera línea con varias aplicaciones.)*

Whitty CJ, Chandler C, Ansah E, Leslie T, Staedke SG. Deployment of ACT antimalarials for treatment of malaria: challenges and opportunities. *Malar J* 2008;7(Suppl 1):S7. *(Trata los problemas derivados de administrar ciclos de tratamiento con combinaciones de artemisinina.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las parasitosis

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIPALÚDICOS: INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL GRUPO HEMO *Mecanismo: descenso del metabolismo y/o eliminación de los productos tóxicos del grupo hemo, lo que conduce a un aumento de la toxicidad para los plasmodios*				
Cloroquina	Paludismo, todas las especies	*Retinopatía, prolongación del intervalo QT, metahemoglobinemia, amnesia, muerte (en dosis supraterapéuticas)* Prurito, debilidad muscular, empeoramiento de la psoriasis y la porfiria	Cambios en el campo visual	La cloroquina protonada se acumula dentro de la vacuola alimentaria del parásito, donde se une a la ferriprotoporfirina IX (hemo) e inhibe su polimerización; la acumulación de ferriprotoporfirina IX provoca un daño oxidativo en la membrana La mayoría de las cepas de *P. falciparum* en África, Asia y Suramérica han desarrollado resistencia a la cloroquina Sólo elimina la fase eritrocítica de las infecciones por plasmodios Aplicaciones terapéuticas y profilácticas
Quinina **Quinidina** (v. cap. 23)	Paludismo, en especial por *Plasmodium falciparum*	*Quininismo (acúfenos, sordera, cefaleas, náuseas, vómitos, alteraciones visuales), prolongación del intervalo QT, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, hepatotoxicidad, síndrome urémico hemolítico, nefritis intersticial* Exantema, hipoglucemia, alteraciones gastrointestinales, cefalea	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) Miastenia grave	Mecanismo similar al de la cloroquina; además, la quinina se intercala en el ADN Se emplea para tratar el paludismo de fase sanguínea aguda, pero no se usa con fines profilácticos
Mefloquina	Paludismo resistente a la cloroquina	*Convulsiones, síntomas neuropsiquiátricos (sueños intensos, insomnio, depresión, alucinaciones, psicosis), anomalías de la conducción cardíaca (bradicardia, prolongación del intervalo QT, arritmia)* Alteraciones gastrointestinales, mareos	Depresión Trastorno de ansiedad generalizada Psicosis Esquizofrenia Convulsiones	Según parece, altera la polimerización del grupo hemo a hemozoína dentro de los parásitos intraeritrocíticos del paludismo Aplicaciones terapéuticas y profilácticas
Artemisinina **Artesunato** **Artemetero** **Dihidroartemisinina**	Paludismo, todas las especies	*Anemia hemolítica, bradicardia, posibles efectos neurotóxicos*	Hipersensibilidad a la artemisinina y sus derivados	Forman radicales libres con un carbono central que alquilan el grupo hemo Tratamiento de primera línea para el paludismo con y sin complicaciones en combinación con otro antipalúdico No tienen aplicación como profilácticos En Estados Unidos se puede adquirir la combinación artemetero-lumefantrina para tratar el paludismo no complicado El artesunato intravenoso está disponible en el programa de nuevos fármacos de investigación de los Centers for Disease Control and Prevention para tratar el paludismo por *P. falciparum* no complicado

Golan3e_CH36_cast.indd 644 18/03/12 20:11

Golan3e_CH36_cast.indd 645

ANTIPALÚDICOS: INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE ELECTRONES *Mecanismo: inhibición de la cadena de transporte de electrones de los plasmodios*				
Primaquina	*P. vivax* *P. ovale*	*Anemia hemolítica, leucocitopenia, metahemoglobinemia* Molestias gastrointestinales	Deficiencia de G6PD Embarazo Uso concomitante de medicamentos mielodepresores Artritis reumatoide Lupus eritematoso	Altera el metabolismo de las mitocondrias de los plasmodios, probablemente mediante la inhibición de la ubiquinona y daños oxidativos no específicos Se emplea para erradicar los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale;* a veces se usa como medio profiláctico primario frente a todos los plasmodios del paludismo Elimina tanto los parásitos del paludismo del hígado como los de fase eritrocítica
Atovacuona	*P. falciparum* Toxoplasmosis Babesiosis	Molestias gastrointestinales, cefalea, elevación de enzimas hepáticas	Hipersensibilidad a la atovacuona	Inhibe la interacción entre la ubiquinona reducida y el complejo de citocromo bc_1 Se usa combinada con proguanil o doxiciclina
ANTIPALÚDICOS: INHIBIDORES DE LA TRADUCCIÓN *Mecanismo: inhibición de la síntesis de proteínas mediante su unión a la subunidad ribosómica 30S (doxiciclina y tetraciclina) o la subunidad ribosómica 50S (clindamicina)*				
Doxiciclina **Tetraciclina** **Clindamicina**	Paludismo, todas las especies (más indicaciones en cap. 33)	Fotosensibilidad, molestias gastrointestinales, úlcera esofágica, coloración de los dientes en niños, fontanela protuberante en neonatos, candidosis vaginal (doxiciclina y tetraciclina) Molestias gastrointestinales y mayor riesgo de colitis por *Clostridium difficile* (clindamicina)	Hipersensibilidad a la doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina Segunda mitad del embarazo, y en la infancia hasta los 8 años de edad (doxiciclina y tetraciclina)	En combinación con la quinina, la doxiciclina o la tetraciclina se emplean para tratar la enfermedad por *P. falciparum* resistente a la cloroquina La clindamicina se emplea en combinación con la quinina cuando está contraindicado el uso de doxicicilina o tetraciclina (p. ej., en embarazadas y niños menores de 8 años)
ANTIPALÚDICOS: INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL FOLATO *Mecanismo: v. cada fármaco por separado*				
Sulfadoxina-pirimetamina **Sulfaleno-pirimetamina**	*P. falciparum*	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, anemia megaloblástica, leucocitopenia, trombocitopenia, nefrotoxicidad* Alteraciones gastrointestinales, urticaria	Discrasias sanguíneas Niños menores de 2 meses Embarazo o lactancia Hepatopatía o nefropatía grave	La sulfadoxina y el sulfaleno son análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA) que inhiben de forma competitiva la dihidropteroato sintetasa de los plasmodios La pirimetamina es un análogo del folato que inhibe de forma competitiva la dihidrofolato reductasa de los plasmodios Eficaz frente a las fases esquizontes de *P. falciparum,* pero no frente a los gametocitos La combinación sulfadoxina-pirimetamina puede administrarse en una sola dosis, pero la resistencia a escala mundial a esta combinación ha mermado enormemente su utilidad
Proguanil	Paludismo, todas las especies	*Pancitopenia, trombocitopenia, granulocitopenia* Úlceras bucales, molestias gastrointestinales, prurito, cefalea	Profilaxis del paludismo por *P. falciparum* en pacientes con insuficiencia renal grave	Derivado de la pirimidina que inhibe la dihidrofolato reductasa de los plasmodios Activo sobre todo frente a las formas hepáticas y preeritrocíticas de *P. falciparum* y *P. vivax* En combinación con la cloroquina se emplea con fines profilácticos en zonas en las que la resistencia a la cloroquina no esté extendida También se usa en combinación con la atovacuona para tratar y prevenir el paludismo

Continúa

18/03/12 20:11

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las parasitosis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIPROTOZOARIOS *Mecanismo: v. cada fármaco por separado*				
Metronidazol **Tinidazol**	Bacterias anaerobias Amebiasis Giardiosis Tricomoniasis	*Leucocitopenia, trombocitopenia, ototoxicidad* Efecto similar al del disulfiram con el alcohol, molestias gastrointestinales, cefalea, neuropatía, gusto metálico, vaginitis	Hipersensibilidad al metronidazol u otros agentes derivados del nitroimidazol Hipersensibilidad a los parabenos (forma de presentación en gel) Primer trimestre del embarazo La administración concomitante de alcohol provoca una reacción como la del disulfiram	El metronidazol se activa por las enzimas de los parásitos y las bacterias anaerobias, formándose compuestos citotóxicos reducidos que dañan las proteínas, las membranas y el ADN microbianos Actividad frente a los trofozoítos de *Entamoeba histolytica* en tejidos, pero mucha menos actividad frente a amebas intraluminales A las personas con amebiasis invasiva se les suele tratar primero con metronidazol y luego con otro fármaco como la diiodohidroxiquinoleína o la paromomicina El tinidazol es un nitroimidazol de segunda generación relacionado con el metronidazol; en comparación con el metronidazol, se tolera mejor y tiene que administrarse durante menos tiempo
Nitazoxanida	Giardiosis Criptosporidiosis	Molestias gastrointestinales, cefalea	Hipersensibilidad a la nitazoxanida	Estructura parecida a la del metronidazol Inhibe la enzima piruvato-ferredoxina oxidorreductasa (PFOR) que convierte el piruvato en acetil-CoA en protozoos y bacterias anaerobias Mecanismo de acción frente a helmintos poco claro
Pentamidina	Tripanosomiasis africana Neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*	*Pancreatitis, nefrotoxicidad, arritmia cardíaca, hipotensión, hipoglucemia, leucocitopenia, trombocitopenia* Exantema, anomalías de las enzimas hepáticas, broncoespasmos, mareos	Hipersensibilidad a la pentamidina	Inhibe la síntesis de ADN, ARN, proteínas y fosfolípidos, y la actividad de la dhidrofolato reductasa Tiene una elevada afinidad por el ADN en cinetoplastos y suprime la replicación y el funcionamiento de éstos Se suele emplear como tratamiento de segunda línea para personas con neumonía por *P. jiroveci (P. carinii)*
Suramina	Tripanosomiasis africana en fase temprana	Prurito, parestesias, vómitos, náuseas	Hipersensibilidad a la suramina	Inhibe la ARN polimerasa y la glicerol fosfato deshidrogenasa
Melarsoprol	Tripanosomiasis africana en fase tardía	*Encefalopatía reactiva, muerte* Fiebre, flebitis, neuropatía	Hipersensibilidad al melarsoprol	Fármaco de primera línea para la tripanosomosis africana de fase tardía, en la que la enfermedad afecta al SNC El melarsoprol inhibe la piruvato cinasa tripanosómica, con lo que inhibe la glucólisis y reduce la producción de ATP; el melarsoprol también inhibe la captación de adenina y adenosina mediante transportadores tripanosómicos El tratamiento puede conllevar una tasa de mortalidad del 4 % al 6 % La administración concomitante de corticoesteroides reduce la probabilidad de que se produzca una encefalopatía reactiva La administración concomitante de tiamina reduce la probabilidad de polineuropatía

Golan3e_CH36_cast.indd 646 18/03/12 20:11

Eflornitina	Tripanosomiasis del África occidental (intravenosa) Depilación (tópica)	*Mielosupresión, trombocitopenia, convulsiones, ototoxicidad*	Hipersensibilidad a la eflornitina	Tiene actividad frente a la tripanosomiasis del África occidental de fase temprana y tardía (causada por *T. b. gambiense*), pero no es eficaz frente a la tripanosomiasis del África oriental (causada por *T. b. rhodesiense*) La eflornitina es un inhibidor selectivo e irreversible de la ornitina descarboxilasa; los organismos de la especie *T. b. gambiense* pueden ser sensibles a este fármaco por su baja tasa de renovación de la ornitina descarboxilasa En Estados Unidos, la forma de presentación tópica de la eflornitina se emplea para depilación
Nifurtimox	Tripanosomiasis del Nuevo Mundo (enfermedad de Chagas)	*Pancitopenia, neuropatía, convulsiones* Vómitos, anorexia, pérdida de memoria, trastornos del sueño	Hipersensibilidad al nifurtimox	Genera radicales de oxígeno intracelulares en el parásito; las células de los mamíferos están protegidas por la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa
Estibogluconato de sodio **Antimoniato de meglumina**	Leishmaniosis	*Mielosupresión, pancreatitis química, prolongación del intervalo QT, disfunción renal* Exantema	Hipersensibilidad al estibogluconato de sodio o al antimoniato de meglumina	Contiene antimonio pentavalente y actúa por un mecanismo desconocido; existe la hipótesis de que inhibe la vía glucolítica y la oxidación de ácidos grasos
Miltefosina	Leishmaniosis visceral (oral) Linfomas cutáneos y metástasis cutáneas por cáncer de mama (cutánea)	*Leucocitosis, trombocitosis* Molestias gastrointestinales, prurito, exantema	Lactancia Radioterapia concomitante de la piel afectada Metástasis grandes y profundas No es recomendable para zonas tan pequeñas y bien definidas que con una intervención quirúrgica o con radiación se obtendrían buenos resultados Embarazo	Éter sintético análogo fosfolipídico parecido a los fosfolípidos naturales de las membranas celulares Tiene actividad antineoplásica, inmunomoduladora y antiprotozoaria Puede inhibir los sistemas de enzimas asociados a las membranas plasmáticas (como la proteína cinasa C) y la biosíntesis de fosfatidilcolina Puede inhibir también las respuestas inducidas por el factor de activación plaquetario y la formación de inositol fosfato Los efectos inmunomoduladores son, entre otros, la activación de los linfocitos T, la producción de interferón γ y un aumento de la expresión del receptor de interleucina 2 y el HLA-DR
ANTIHELMÍNTICOS *Mecanismo: todos los mecanismos provocan una parálisis y la muerte de los helmintos; v. los mecanismos de cada fármaco por separado*				
Ivermectina	Oncocercosis Filariosis linfática Estrongiloidosis Sarna Larvas migratorias cutáneas	*Convulsiones* Respuestas inflamatorias o alérgicas a las microfilarias que mueren («reacción de tipo Mazzotti»), incluidos prurito, fiebre, mareos, cefalea	Hipersensibilidad a la ivermectina	Potencia los canales de cloro dependientes de glutamato en las membranas de los nematodos y la liberación de ácido γ-aminobutírico (GABA) de los terminales presinápticos → hiperpolarización de las células neuromusculares y parálisis faríngea No mata los helmintos adultos y por tanto no cura a los hospedadores humanos de la infección por *O. volvulus* La ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica; no obstante, el fármaco tiene más toxicidad en el SNC (cefaleas, ataxia, coma) cuando la barrera hematoencefálica es hiperpermeable (como ocurre en la meningitis) Se ha encontrado resistencia a la ivermectina en parásitos del ganado, pero no (hasta la fecha) en humanos; en los parásitos del ganado, es posible que la glucoproteína P esté involucrada en la resistencia a la ivermectina

Continúa

Golan3e_CH36_cast.indd 647 18/03/12 20:11

Golan3e_CH36_cast.indd 648

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las parasitosis *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIHELMÍNTICOS *(cont.)*				
Albendazol **Mebendazol** **Tiabendazol**	Infecciones por nematodos Cisticercosis Equinococosis	*Agranulocitosis, leucocitopenia, pancitopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda* Molestias gastrointestinales, cefalea	Hipersensibilidad al albendazol, mebendazol, tiabendazol	Inhiben la polimerización de la tubulina mediante la unión a la tubulina β → cambios degenerativos en las células intestinales y tegumentarias de los helmintos El tiabendazol causa importantes náuseas, vómitos y anorexia a dosis terapéuticas, y se usa poco El mebendazol y el albendazol se toleran mejor; el albendazol es el que tiene la mayor biodisponibilidad oral de estos tres fármacos Es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal
Prazicuantel	Esquistosomiasis Infecciones por tenias Infecciones por trematodos en el hígado	Cefalea, molestias gastrointestinales	Hipersensibilidad al prazicuantel	Aumenta la permeabilidad de la membrana de los parásitos al calcio → contracción y parálisis de los helmintos
Dietilcarbamazina	Filariasis	*«Reacciones de tipo Mazzotti» en personas con cargas de microfilarias importantes* Anorexia, cefalea, náuseas	Hipersensibilidad a la dietilcarbamazina	Mecanismo de acción desconocido; es posible que estimule el sistema inmunitario innato, inhiba la polimerización de los microtúbulos e inhiba el metabolismo del ácido araquidónico Elimina las filarias adultas y se considera un fármaco curativo Se excreta por vía renal; hay que plantearse ajustar la dosis en personas con insuficiencia renal
Embonato de pirantel	Infecciones por oxiuros, nematodos y *Ancylostoma duodenale*	Molestias gastrointestinales, mareos	Hipersensibilidad al embonato de pirantel	Causa una liberación constante de acetilcolina → activación persistente de los receptores de acetilcolina nicotínicos → parálisis tónica Se ha sustituido en gran parte por otros agentes más eficaces y que se toleran mejor
Piperazina	Infección por nematodos	Molestias gastrointestinales, prurito	Hipersensibilidad a la piperazina	Agonista del GABA → parálisis flácida Se usa poco

18/03/12 20:11

37

Farmacología de las infecciones víricas

Robert W. Yeh y Donald M. Coen

INTRODUCCIÓN Y CASO 649-650
FISIOLOGÍA DE LA REPLICACIÓN VÍRICA 649
Ciclo de vida vírico 650
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 652
Inhibidores de la adhesión y la penetración víricas 652
Maraviroc 652
Enfuvirtida (T20) 653
Inhibidores del denudamiento vírico 654
Inhibidores de la replicación del genoma vírico 655
Análogos nucleosídicos y nucleotídicos antiherpesvirus 655
Análogos nucleosídicos y nucleotídicos con actividad contra el VIH y el VHB 659
Inhibidores de la ADN polimerasa no nucleosídicos . . 661
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos 662
Inhibidores de la integrasa del VIH 662
Inhibidores de la maduración vírica 662
Inhibidores de la liberación vírica 665
Fármacos antivíricos con mecanismos de acción desconocidos 667
Fomivirseno 667
Docosanol 668
Ribavirina 668
Fármacos que modulan el sistema inmunitario 668
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 669
Lecturas recomendadas 669

INTRODUCCIÓN

Las infecciones víricas se hallan entre las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Aunque ha habido avances en el desarrollo de los fármacos antivíricos, la principal forma que la sociedad tiene para controlar la propagación de las infecciones víricas sigue siendo la aplicación de medidas de salud pública y el uso de vacunas profilácticas, como tan dolorosamente pone de manifiesto la persistencia de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Pese a los avances en los tratamientos farmacológicos para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el sida continúa siendo una causa frecuente de muerte, en especial en algunos países africanos, en los que 1 de cada 5 personas está infectada por el virus. Esta enorme prevalencia puede atribuirse en gran parte al fracaso de algunas medidas de salud pública y a la falta de una vacuna eficaz contra el VIH, en un marco en el que los fármacos antirretrovíricos para combatir el VIH son demasiado caros.

A pesar de estos datos estadísticos desoladores, los fármacos disponibles para combatir los virus han sido fundamentales para salvar millones de vidas cada año y mejorar la calidad de vida de infinidad de personas con enfermedades víricas. En este capítulo se describe la fisiología de la replicación vírica y las fases del ciclo de vida vírico sobre las que actúan los fármacos antivíricos actuales. Entre los conceptos esenciales de este capítulo destacan: *1)* que los virus se replican intracelularmente utilizando la maquinaria de las células hospedadoras; *2)* que a pesar de este modo de replicación, son varias las dianas terapéuticas posibles que se han utilizado en el tratamiento con fármacos antivíricos, y *3)* que los antivíricos más frecuentes explotan las diferencias entre las estructuras y las funciones de las proteínas víricas y humanas para conseguir una acción antivírica selectiva.

FISIOLOGÍA DE LA REPLICACIÓN VÍRICA

Los virus se replican apropiándose de la maquinaria metabólica de la célula hospedadora. Por este motivo, entre los virus y sus hospedadores humanos hay menos diferencias que puedan utilizarse en el desarrollo de fármacos que las que existen entre las bacterias y los humanos. También resulta más difícil desarrollar fármacos activos contra un amplio espectro de virus que de bacterias. Esta dificultad tiene su origen en que los virus son un grupo heterogéneo de agentes infecciosos, mientras que la mayoría de las bacterias comparten la estructura de la pared celular y una maquinaria característica para la transcripción y la traducción.

A pesar de estos obstáculos, todos los virus codifican proteínas que difieren de manera considerable de sus equivalentes humanas. Además, algunas proteínas del hospedador tienen más importancia para la replicación vírica que para la salud humana. En principio, los fármacos antivíricos podrían actuar sobre muchas de estas proteínas. Sin embargo, en la práctica, relativamente pocas proteínas víricas y aún menos proteínas del hospedador han servido hasta ahora como dianas terapéuticas útiles para el tratamiento. No obstante, una buena prueba de los extraordina-

Golan3e_CH37_cast.indd 649 18/03/12 20:12

CASO

Corre el año 1993. El señor M., un varón de 26 años, acude a su médico de cabecera, el Dr. Rose, porque lleva varias semanas con dolor de garganta, fiebre y cansancio. En el reconocimiento médico, el Dr. Rose detecta linfadenopatía cervical bilateral, lo que concuerda con los «síntomas gripales» del paciente. El Dr. Rose cree que el señor M. tiene una infección, posiblemente un simple «resfriado», la «gripe» o faringoamigdalitis estreptocócica. Como presenta síntomas similares a los de la mononucleosis, el Dr. Rose también incluye citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), la toxoplasmosis y el VIH en su diagnóstico diferencial. Las pruebas analíticas para estreptococos, CMV, VEB, toxoplasmosis y VIH dan negativo. Al señor M. le preocupa la posibilidad de estar infectado por el VIH y la falta de tratamientos verdaderamente eficaces para el sida, aunque dice no haber mantenido relaciones sexuales sin protección, ni haber consumido drogas por vía intravenosa u otras posibles exposiciones de riesgo. El Dr. Rose comenta al paciente que es probable que sus síntomas desaparezcan con reposo, pero le indica que debe volver dentro de 6 meses para realizarle un seguimiento. Le explica que, si se ha infectado hace poco con el VIH, es probable que su organismo no haya producido aún anticuerpos suficientes como para que puedan detectarse en una prueba de anticuerpos anti-VIH.

Cinco años más tarde, el señor M. acude de nuevo a la consulta del Dr. Rose. En todo este tiempo no ha acudido a ningún médico y ahora presenta varios síntomas nuevos. Tiene varias lesiones abiertas en labios y boca y asegura tener lesiones similares en los genitales. Una prueba ELISA da positivo para anticuerpos anti-VIH y la medición de la carga vírica muestra niveles altos de ARN del VIH en su sangre. La cifra de CD4 es de 100/mm^3 (intervalo normal, 800-1 200/mm^3). El Dr. Rose le receta rápidamente un tratamiento a base de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y ritonavir, y le explica que una combinación de fármacos antirretrovíricos es la mejor opción para reducir la carga vírica y prevenir enfermedades más graves. Además, le prescribe también aciclovir oral para tratar el herpes bucal y genital.

En los tres años siguientes, la carga vírica cae hasta niveles indetectables y su estado mejora. Las infecciones por herpes también se mantienen controladas. En la actualidad, el señor M. goza de buena salud y, aunque le supone un gran esfuerzo, se toma la medicación con diligencia.

Preguntas

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción del aciclovir?
2. ¿Por qué el aciclovir no suele causar toxicidad significativa en humanos, mientras que la AZT sí la causa?
3. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los tres fármacos antirretrovíricos prescritos por el Dr. Rose?
4. ¿Por qué se necesita un tratamiento combinado con antirretrovíricos para tratar de forma eficaz las infecciones por VIH?
5. ¿Qué posibles efectos adversos podría experimentar el señor M. con el tratamiento a largo plazo con ritonavir?

rios avances realizados en el desarrollo de fármacos antivíricos es que el número de proteínas víricas que se han explotado para el tratamiento antivírico es mayor que el número de proteínas bacterianas que se han aprovechado para el tratamiento antibacteriano. Pese a todo, la mayoría de los fármacos antivíricos son activos sólo contra un virus o contra unos pocos, mientras que la mayoría de los fármacos antibacterianos actúa contra múltiples especies bacterianas.

Los virus están presentes en forma de pequeñas partículas denominadas **viriones.** A su vez, éstos están formados por un genoma de ácido nucleico empaquetado en una cubierta proteica que codifica el virus y que se denomina **cápside.** En algunos virus, la cápside está rodeada por una **envoltura,** una membrana de doble capa lipídica que contiene proteínas codificadas por el virus. Los genomas víricos pueden estar formados por ADN o ARN y pueden ser monocatenarios o bicatenarios.

Ciclo de vida vírico

Casi todos los virus tienen el mismo ciclo general de vida para su replicación (fig. 37-1). La figura 37-2 ilustra el ciclo de vida específico del VIH, que, al ser un retrovirus, contiene ARN que se copia en el ADN. (Para ciertos virus que contienen ARN, como el virus de la gripe, la ilustración sería algo distinta, ya que, en ellos, el propio ARN vírico se replica y transcribe). Al comienzo de la infección, el virus se adhiere a la célula hospedadora. Esta **adhesión** está mediada por proteínas presentes en la superficie del virus que se unen de manera específica a un componente concreto de la membrana de la célula hospedadora. Por ejemplo, la envoltura vírica del VIH contiene la glucoproteína gp120, una proteína transmembrana que interviene en la unión y adhesión del virus a las células hospedadoras que expresan receptores CD4 y de quimiocinas, tales como CCR5 o CXCR4 (v. fig. 37-2). A continuación, el virión **penetra** atravesando la membrana de la célula hospedadora. En el caso del VIH, el proceso de penetración depende de la glucoproteína gp41, una proteína de la envoltura vírica que fusiona las membranas del VIH y de la célula hospedadora.

Después, el virión pierde buena parte de las proteínas de su cápside en la fase que se conoce como **denudamiento,** de forma que su ácido nucleico queda disponible para su **transcripción** en ARNm, el cual experimenta luego un proceso de **traducción** en los ribosomas celulares. En el caso de los retrovirus, el denudamiento permite que se produzca la transcripción inversa. En algunos virus que contienen ARN, el denudamiento va seguido directamente por la traducción del ARN vírico.

La **replicación del genoma** vírico es la siguiente fase del ciclo. Esta fase requiere un aporte de ribonucleósidos trifosfato para los virus de ARN y de desoxirribonucleósidos trifosfato en los virus de ADN. En el caso de los virus con ADN, estos desoxirribonucleósidos trifosfato se generan a través de dos vías: la vía de recuperación, que hace uso de la enzima timidina cinasa, de gran importancia farmacológica, y la vía *de novo,* que incluye la enzima timidilato cinasa. Los nucleósidos trifosfato se incorporan en los nuevos genomas víricos mediante una polimerasa vírica o celular (v. cap. 38), para obtener más información sobre

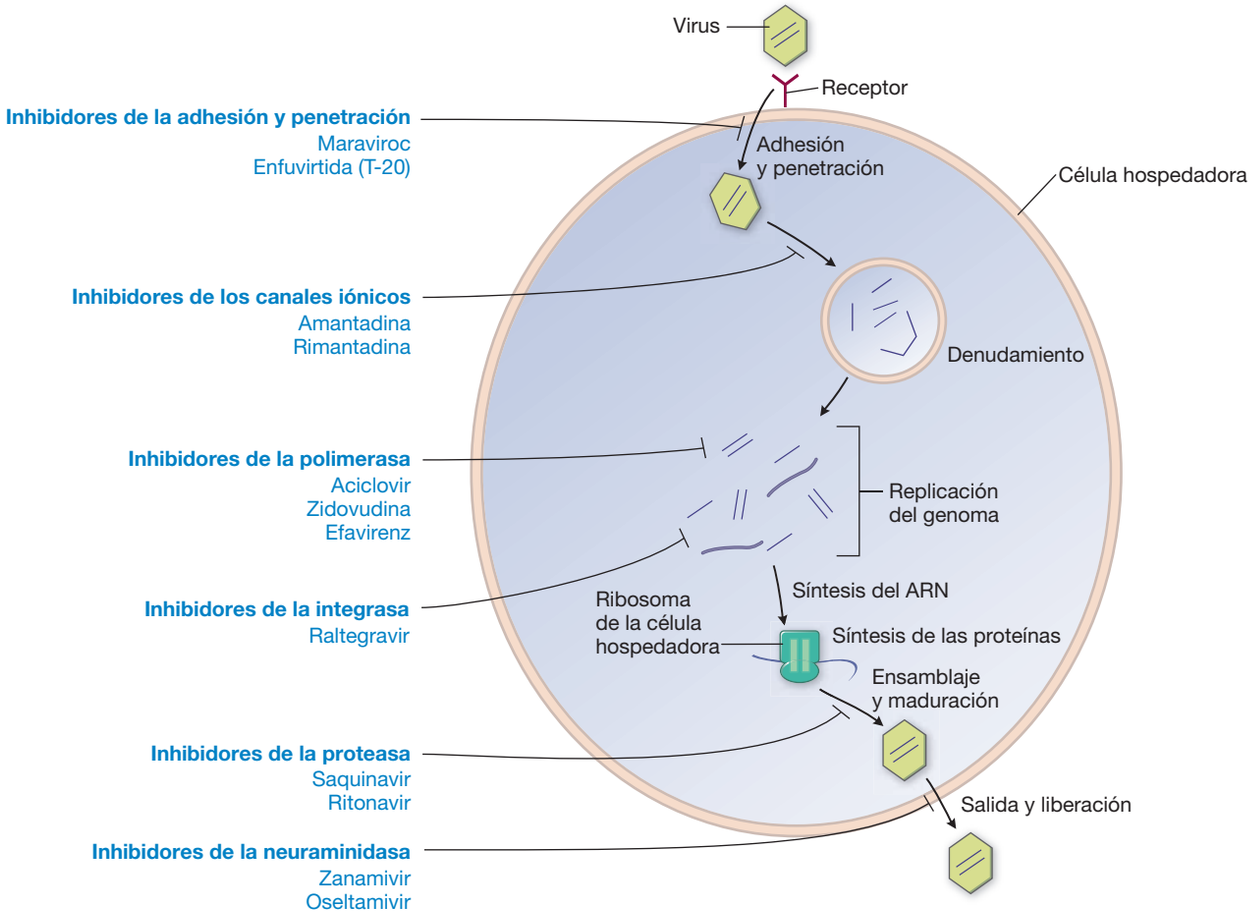


FIGURA 37-1. Ciclo de vida vírico e intervención farmacológica. El ciclo de vida vírico puede dividirse en una secuencia de fases individuales, cada una de las cuales es una posible diana para la intervención farmacológica. En la figura se muestra un ciclo genérico de replicación de virus en células y, para cada una de las fases de ese ciclo, se enumeran los nombres de las clases farmacológicas y ejemplos de fármacos concretos que bloquean cada una de las fases. Muchos de los fármacos antivíricos autorizados en la actualidad son análogos nucleosídicos que actúan sobre la replicación vírica, por lo general mediante la inhibición de la ADN polimerasa vírica o la transcriptasa inversa. Otras clases de fármacos actúan sobre otras fases del ciclo de vida vírico, tales como la adhesión y penetración, el denudamiento, el ensamblaje y la maduración, y la salida y liberación. Conviene señalar que los detalles de la replicación vírica difieren para cada tipo de virus y a menudo suponen dianas exclusivas para la intervención farmacológica y el desarrollo de fármacos.

el metabolismo de los nucleótidos). En el caso del virus del herpes simple (VHS), los desoxirribonucleósidos trifosfato se generan mediante fosforilación de los nucleósidos a través de la vía de recuperación mediante una timidina cinasa vírica; luego, una ADN polimerasa vírica añade desoxirribonucleósidos trifosfato al genoma de ADN en formación. La explotación de este proceso bifásico ha facilitado el desarrollo de algunos de los fármacos antivíricos más eficaces y seguros disponibles en la actualidad, ya que *las diferencias entre las cinasas y polimerasas humanas y víricas permiten que los fármacos se beneficien de estas dos fases distintas en una única vía.*

Las proteínas víricas sintetizadas intracelularmente se ensamblan en los genomas víricos dentro de la célula hospedadora, en un proceso denominado **ensamblaje.** En determinados virus, el ensamblaje va seguido de un proceso llamado **maduración,** que es esencial para que los viriones recién formados se conviertan en infecciosos. En este proceso suele producirse la escisión de las poliproteínas víricas mediante proteasas. En algunos virus, la maduración se produce en el interior de la célula hospedadora, mientras que en otros, como el VIH, tiene lugar en el exterior de la célula hospedadora. Los virus **salen** de la célula bien mediante lisis celular, bien mediante brotación a través de la membrana celular. En el caso de los virus de la gripe, los viriones recién formados necesitan un paso adicional de **liberación** de la superficie extracelular de la membrana de la célula hospedadora.

En resumen, casi todos los virus se replican mediante las fases siguientes: adhesión, penetración, denudamiento, replicación del genoma, transcripción, traducción, ensamblaje y salida. Algunos virus tienen fases adicionales como maduración y liberación. Las fases de la infección por retrovirus se producen en un orden distinto al de la mayoría de los demás virus, y los retrovirus tienen fases adicionales en su ciclo de vida. Por ejemplo, la replicación del VIH incluye la fase adicional de **integración,** en la que el genoma vírico se incorpora al genoma hospedador (v. fig. 37-2). En cada una de estas fases intervienen proteínas específicas del hospedador, del virus, o de ambos, y las diferencias entre las proteínas víricas y hospedadoras en cada una de estas fases pueden proporcionar dianas para el tratamiento antivírico.

Los distintos virus tienen conjuntos de genes muy diferentes. Algunos, como el virus de la hepatitis B (VHB), presentan genomas compactos que codifican únicamente proteínas de recubrimiento y unas pocas proteínas utilizadas en la expresión génica y la replicación del genoma. Otros, como los herpesvirus, codifican multitud de proteínas que realizan numerosas funciones

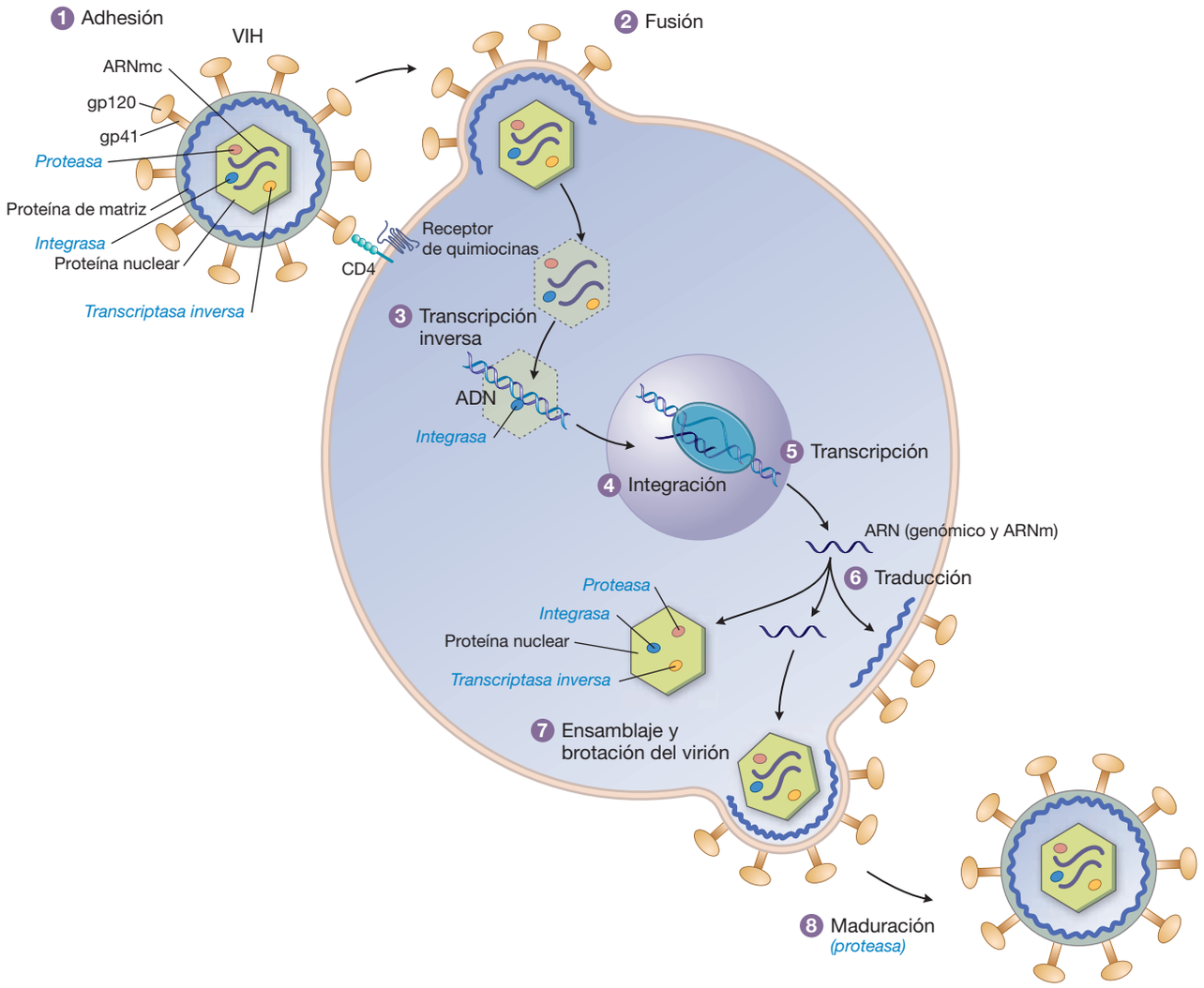


FIGURA 37-2. Ciclo de vida del VIH. El VIH es un retrovirus que infecta las células $CD4^+$. **1)** La adhesión del virus depende de interacciones de unión entre las proteínas gp41 y gp120 víricas y la proteína CD4 de la célula hospedadora y ciertos receptores de quimiocinas. **2)** La fusión de la membrana vírica (envoltura) con la membrana plasmática de la célula hospedadora permite que el genoma del VIH forme un complejo con algunas proteínas del virión para penetrar en la célula hospedadora. **3)** El denudamiento permite que el genoma del VIH con su ARN monocatenario (ARNmc) sea copiado por la transcriptasa inversa en ADN bicatenario. **4)** El ADN del VIH se integra en el genoma de la célula hospedadora en una reacción que depende de la integrasa codificada en el VIH. **5)** La transcripción génica y el proceso postranscripcional por las enzimas de la célula hospedadora producen ARN del VIH genómico y ARNm vírico. **6)** El ARNm vírico se traduce en proteínas en los ribosomas de las células hospedadoras. **7)** Las proteínas se ensamblan en viriones inmaduros que brotan de la membrana de la célula hospedadora. **8)** Los viriones sufren un proceso de escisión proteolítica y maduran para convertirse en viriones con infectividad plena. En la actualidad, los fármacos antirretrovíricos autorizados actúan sobre la adhesión y la fusión víricas, la transcripción inversa, la integración y la maduración. El desarrollo de resistencia farmacológica puede diferirse considerablemente mediante el uso de combinaciones de fármacos que actúan sobre una única fase (p. ej., dos o más inhibidores de la transcripción inversa) o en más de una fase del ciclo de vida del VIH (p. ej., inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa).

diferentes. Las proteínas víricas que, por el momento, han resultado ser las mejores dianas terapéuticas de los fármacos antivíricos son enzimas que intervienen en la replicación del genoma o la maduración, si bien otras fases del ciclo de vida vírico también pueden ser dianas terapéuticas de los fármacos antivíricos.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Inhibidores de la adhesión y la penetración víricas

Todos los virus deben infectar células para poder replicarse, por lo que la inhibición de las fases iniciales de adhesión y penetración víricas supone una medida «preventiva» teórica contra la infección y podría limitar la propagación del virus por el organismo. Dos fármacos antirretrovíricos, **maraviroc** y **enfuvirtida** (T-20), actúan en estas fases y ambos presentan propiedades poco corrientes en fármacos antivíricos: el maraviroc actúa sobre una proteína hospedadora, en lugar de hacerlo sobre una proteína vírica, y la enfuvirtida es un péptido.

Maraviroc

El maraviroc actúa sobre el receptor de quimiocinas CCR5. El desarrollo del maraviroc tuvo su origen en estudios clínicos llevados a cabo en sujetos que habían estado expuestos de manera repetida al VIH y, sin embargo, no desarrollaron sida. Se observó que algunos de estos sujetos presentaban una deleción en el gen *CCR5*. La ausencia del producto de este gen prevenía la infección por las cepas de VIH de transmisión más frecuente entre

individuos. Por lo demás, el impacto negativo de esta deleción sobre la salud humana era escaso. Los laboratorios farmacéuticos realizaron entonces un cribado de posibles compuestos que podrían prevenir la unión de quimiocinas con el receptor CCR5 y modificaron químicamente los principales compuestos posibles para optimizar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. (Estos «cribados basados en dianas terapéuticas» habían tenido éxito en el pasado en el desarrollo de antirretrovíricos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos [ITINN] v. cuadro 37-2.) El maraviroc, el resultado final de este proceso, bloquea la infección por cepas del VIH que utilizan el CCR5 para la adhesión y la penetración (fig. 37-3). Sin embargo, este fármaco no actúa contra las cepas del VIH que utilizan el receptor CXCR4. Está autorizado para su uso en combinación con otros antirretrovíricos en pacientes con cargas víricas detectables de forma persistente o formas víricas multirresistentes.

Enfuvirtida (T20)

La enfuvirtida es un péptido con estructura similar a un segmento de la glucoproteína gp41, la proteína del VIH que interviene en

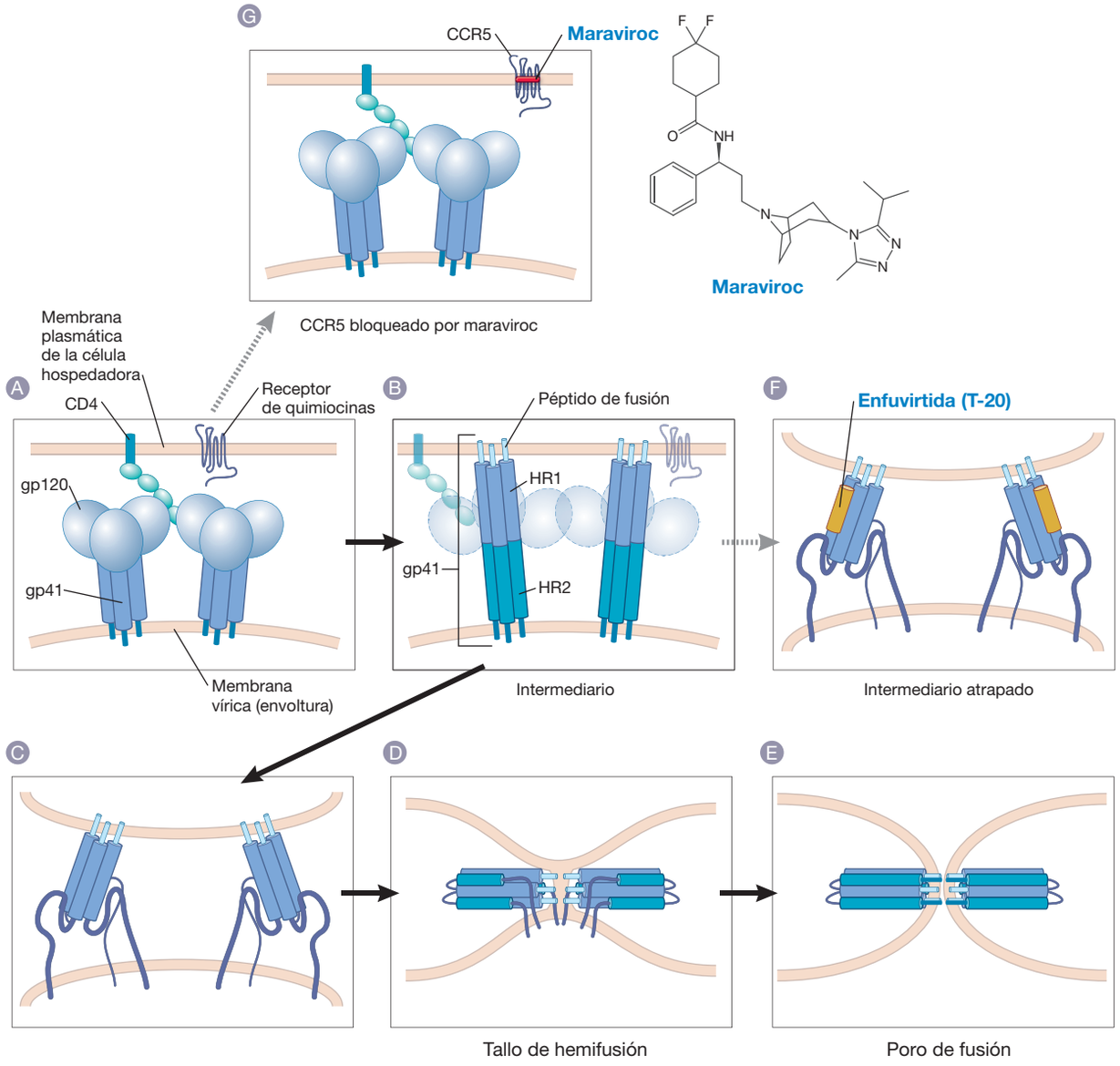


FIGURA 37-3. Modelo de fusión mediada por la proteína gp41 en el VIH y acción del maraviroc y la enfuvirtida (T-20). A) Las glucoproteínas del VIH están presentes en forma trimérica en la membrana vírica (envoltura). Cada molécula de gp120 se muestra como un balón unido mediante un enlace no covalente a la gp41. **B)** La unión de gp120 a CD4 y algunos receptores de quimiocinas en la membrana plasmática de la célula hospedadora provoca un cambio conformacional en la gp41 que deja expuesto el péptido de fusión y las dos regiones de héptadas repetidas (HR1 y HR2). El péptido de fusión se inserta en la membrana plasmática de la célula hospedadora. **C)** La gp41 experimenta nuevos cambios conformacionales, caracterizados principalmente por el desplegamiento y replegamiento de las repeticiones de HR2. **D)** El replegamiento completo de las regiones HR da lugar a un proceso de hemifusión en el que las capas externas de las membranas de la célula vírica y de la célula hospedadora se fusionan. **E)** La formación de un poro de fusión completo permite la penetración vírica en la célula hospedadora. **F)** La enfuvirtida (T-20) es un péptido sintético que imita a la HR2, se une a la HR1 e impide la interacción HR2-HR1 *(flecha discontinua).* De este modo, el fármaco bloquea la interacción virus-célula hospedadora en la fase de adhesión, lo que impide la fusión de la membrana y la penetración vírica. **G)** El maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas CCR5, de pequeña masa molecular; el fármaco bloquea la infección de las células por las cepas del VIH que utilizan CCR5 para la adhesión y penetración *(flecha discontinua).* Se muestra la estructura del maraviroc.

la fusión con la membrana. En la figura 37-3 se ilustra el posible mecanismo de fusión con la membrana mediado por la gp-41 y la acción de la enfuvirtida (también conocida como T-20). En el virión nativo, la gp-41 se encuentra en una conformación tal que impide la fusión con las membranas o la unión con la T20. La adhesión del VIH a sus receptores celulares desencadena un cambio conformacional de la gp-41 que deja expuestos: un segmento que puede insertarse en las membranas (péptido de fusión); una región que contiene héptadas repetitivas (HR1), y una segunda región con héptadas repetitivas imitada por la T-20 (HR2). Después, la gp41 se repliega de forma que los segmentos de la HR2 se unen directamente a los segmentos de la HR1. Si el péptido de fusión se ha insertado de forma correcta en la membrana de la célula hospedadora, este replegamiento deja muy próximas entre sí la envoltura del virión y la membrana celular, lo que facilita la fusión con la membrana (mediante mecanismos que aún no se comprenden bien). Sin embargo, cuando está presente la T-20, este fármaco se une a los segmentos expuestos de HR1 e impide el replegamiento de la gp41, lo que, a su vez, impide la fusión de la envoltura del VIH con la membrana de la célula hospedadora.

La enfuvirtida está autorizada para su uso en combinación con otros antirretrovíricos en pacientes en los que la infección por VIH no se ha conseguido controlar con antirretrovíricos de primera línea. Como la enfuvirtida es un péptido, debe administrarse por vía parenteral, por lo general mediante inyecciones subcutáneas dos veces al día.

Inhibidores del denudamiento vírico

Los adamantanos, **amantadina** y **rimantadina** (v. sus estructuras en la fig. 37-4), son inhibidores del denudamiento vírico que actúan de forma exclusiva contra el virus A de la gripe (y no contra los virus B y C). En la figura 37-4 se muestra un esquema perfectamente fundamentado de un modelo del mecanismo de acción

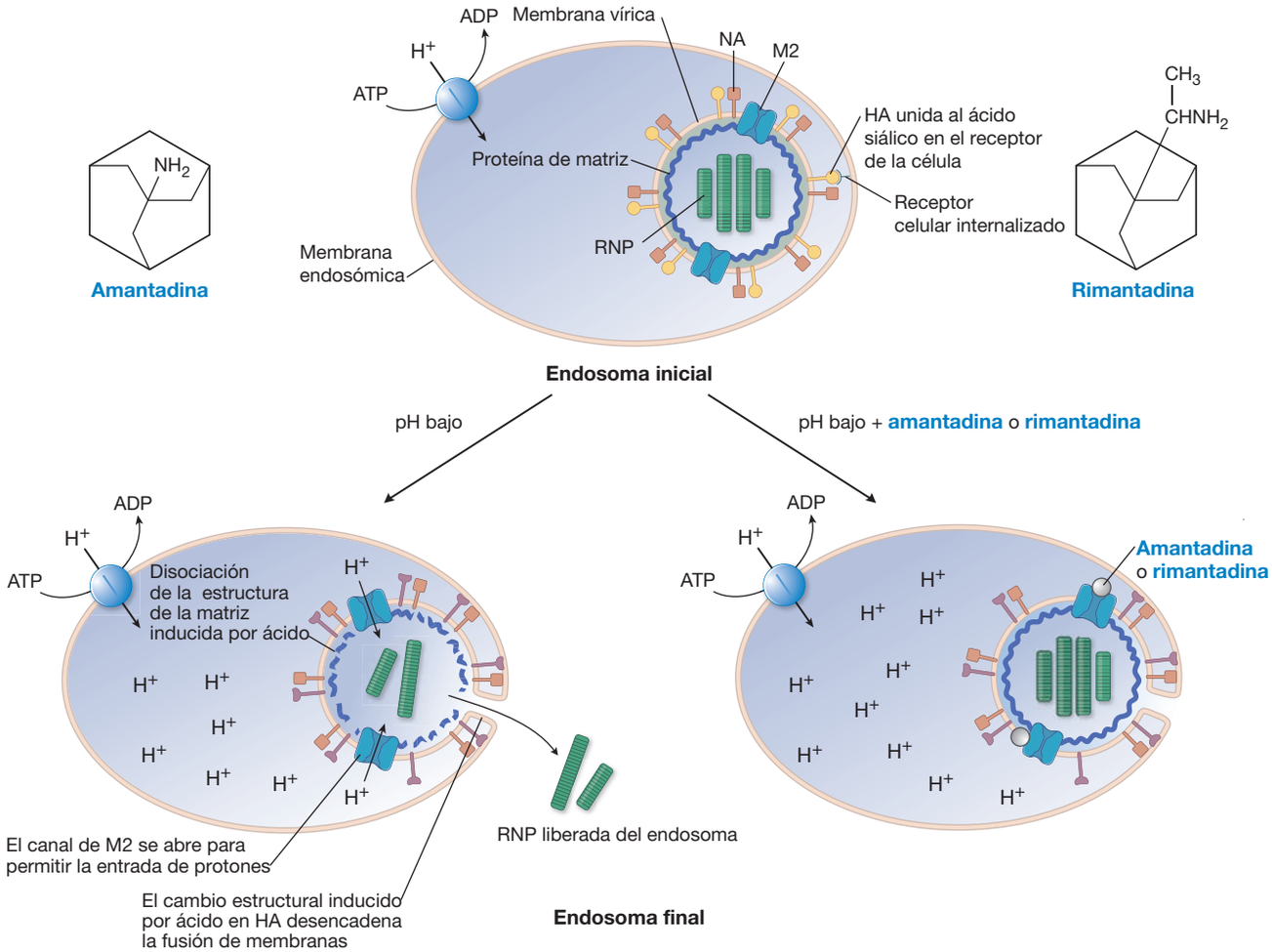


FIGURA 37-4. Denudamiento del virus de la gripe y efecto de la amantadina y la rimantadina. Se muestran las estructuras de los adamantanos, amantadina y rimantadina. El virus de la gripe penetra en las células hospedadoras mediante endocitosis mediada por receptores (*no se muestra*) y queda dentro de un endosoma inicial. Este endosoma contiene una H^+-ATPasa que acidifica el endosoma bombeando protones desde el citosol al endosoma. Un cambio conformacional dependiente de un pH bajo en la proteína hemaglutinina (HA) de la envoltura vírica desencadena la fusión de la membrana vírica con la membrana endosómica. No obstante, la fusión por sí sola no basta para provocar el denudamiento vírico. Además, los protones del endosoma con pH bajo deben penetrar en el virus a través de M2, un canal de protones dependiente del pH en la envoltura vírica que se abre en respuesta a la acidificación. La entrada de los protones a través de la envoltura vírica hace que la proteína de matriz se disocie de la ribonucleoproteína (RNP) del virus de la gripe, liberando la RNP y, de este modo, el material genético del virus en el citosol de la célula hospedadora. La amantadina y la rimantadina bloquean la función del canal iónico M2 y, de este modo, inhiben la acidificación del interior del virión, la disociación de la proteína de matriz y el denudamiento. Obsérvese que se muestra cómo el fármaco «tapona» el canal (panel inferior derecho, gráfico del canal superior); no obstante, también hay indicios de que el fármaco puede unirse a la parte exterior del canal (panel inferior derecho, gráfico del canal inferior). NA, neuraminidasa.

de estos fármacos. Los viriones de la gripe penetran en las células mediante endocitosis mediada por receptores y se internalizan en los endosomas (v. cap. 1). A medida que se acidifican los endosomas por acción de la bomba de protones endosómica, se producen dos acciones. En primer lugar, la conformación de la **hemaglutinina,** una proteína de la envoltura vírica, experimenta un cambio drástico que permite la fusión de la envoltura del virus de la gripe con la membrana endosómica (v. lo comentado antes sobre la fusión con la membrana mediada por el VIH). Por sí sola, esta acción podría liberar ribonucleoproteína vírica (incluido el genoma de ARN del virión), pero eso no bastaría para permitir su transcripción: se necesita que en el interior del virión tenga lugar una segunda acción dependiente del pH. Esta segunda acción supone la entrada de protones a través de un canal de protones situado en el envoltorio vírico denominado **M2,** que hace que la **proteína de matriz** del virión se disocie del resto de la ribonucleoproteína. La amantadina y la rimantadina inhiben la entrada de protones a través de M2. Se desconoce el modo exacto en que se produce esta inhibición. Al ser moléculas hidrófobas con una carga positiva en un extremo, estos fármacos se asemejan a los inhibidores de los canales iónicos celulares (v. caps. 11 y 13). Sin embargo, los datos de los que se dispone en la actualidad son contradictorios en lo que respecta al modo en que los adamantanos bloquean el canal M2. Un grupo de estudios respalda con su interpretación un modelo en el que los adamantanos simplemente «taponan» (obstruyen físicamente) el canal. Otro grupo de estudios apoya un modelo en el que los fármacos se unen a la parte externa del canal y, de forma alostérica, impiden su apertura.

La amantadina puede causar mareo leve y dificultad para concentrarse, y es probable que estos efectos adversos se deban a los efectos de la amantadina sobre los canales iónicos de las células del hospedador. De hecho, es probable que los efectos no deseados de la amantadina sobre los canales del hospedador expliquen otro uso terapéutico de este fármaco: el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 13). La rimantadina es un análogo de la amantadina que tiene un mecanismo antivírico similar y se utiliza mucho más que la amantadina en la práctica clínica debido a que apenas provoca efectos adversos, en especial, los efectos neurológicos que pueden resultar problemáticos en ancianos. La rimantadina suele emplearse como tratamiento profiláctico en poblaciones grandes con riesgo de morbilidad por gripe (p. ej., residencias de ancianos). No obstante, la resistencia a los adamantanos se desarrolla de forma rápida y los virus resistentes conservan su potencial patógeno. De hecho, ciertas cepas del virus A de la gripe surgen ya como microorganismos patógenos humanos resistentes a los adamantanos. El uso de esta clase de fármacos ha quedado relegado en gran medida por la utilización de inhibidores de la neuraminidasa (v. a continuación «Inhibidores de la liberación vírica»).

Inhibidores de la replicación del genoma vírico

La gran mayoría de los fármacos que inhiben la replicación del genoma vírico inhibe una polimerasa. Todos los virus utilizan una polimerasa para replicar su genoma. Algunos (p. ej., los papilomavirus) usan las ADN polimerasas celulares; en estos casos, los fármacos que actúan sobre las polimerasas inhibirían también la replicación del ADN celular y provocarían una toxicidad inaceptable. Sin embargo, la mayoría de los virus codifican sus propias polimerasas, lo que convierte esta fase del ciclo celular vírico en una diana terapéutica excelente de los fármacos antivíricos. Los virus con polimerasas sobre las que actúan con éxito fármacos autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) incluyen ciertos herpesvirus humanos, el retrovirus VIH y el hepadnavirus VHB. La mayoría de estos fármacos recibe el nombre de **análogos nucleosídicos** (fig. 37-5). Algunos, como se comentará más adelante, son **inhibidores no nucleosídicos** de la ADN polimerasa o de la transcriptasa inversa. Estos últimos no se asemejan estructuralmente a los nucleósidos fisiológicos, sino que inhiben la actividad de la ADN polimerasa o de la transcriptasa inversa uniéndose en un sitio diferente del sitio de unión del desoxirribonucleósido trifosfato.

Para poder ejercer su efecto, todos los análogos nucleosídicos deben activarse mediante fosforilación, habitualmente en forma de trifosfato. La fosforilación favorece que estos agentes imiten a los desoxirribonucleósidos trifosfato, que son los sustratos naturales de las ADN polimerasas. *Los análogos nucleosídicos inhiben las polimerasas mediante competición con el sustrato trifosfato natural; estos análogos suelen incorporarse también a la cadena de ADN en formación, donde, a menudo, terminan la elongación.* Cualquiera de estas dos características, la inhibición enzimática y la incorporación al ADN, pueden ser importantes para la actividad antivírica.

Cuanto más eficaces sean las enzimas celulares en la fosforilación del análogo nucleosídico y más potentes sean las formas fosforiladas al actuar contra las enzimas celulares, más tóxico será el análogo nucleosídico. Por lo tanto, la selectividad dependerá de que las enzimas víricas fosforilen el fármaco con mayor eficacia que las enzimas celulares, así como de que la síntesis del ADN vírico se inhiba con mayor potencia y eficacia que las funciones celulares. El reto al diseñar análogos nucleosídicos es conseguir que el fármaco se parezca lo suficiente a un nucleósido natural como para activarlo y que su forma trifosfato pueda inhibir una polimerasa vírica, pero no tanto como para inhibir los procesos celulares. Todos los análogos nucleosídicos emplean variaciones de esta fórmula para lograr sus respectivos grados de selectividad. Las dos categorías principales de análogos nucleosídicos son los fármacos antiherpesvirus y los antirretrovíricos. Dos antirretrovíricos **(adefovir** y **lamivudina)** y un tercer fármaco, **entecavir** (v. fig. 37-5) también están autorizados para su uso contra el virus de la hepatitis B.

Análogos nucleosídicos y nucleotídicos antiherpesvirus

Aunque las enfermedades causadas por los herpesvirus no son potencialmente mortales en la gran mayoría de los sujetos, algunas, como el herpes genital, causado por el VHS, y el herpes zóster, causado por el virus varicela-zóster (VVZ), pueden ser dolorosas y ocasionar un desgaste emocional. No obstante, en el caso de pacientes inmunodeprimidos como el señor M., las enfermedades causadas por los herpesvirus, como la esofagitis por VHS y la neumonía o retinitis por citomegalovirus (CMV), pueden desencadenar enfermedades muy graves e incluso mortales. Los herpesvirus también se caracterizan por poder permanecer en estado de **latencia,** durante el cual los genomas víricos se encuentran en el interior de una célula y expresan de manera abundante, como máximo, algunos genes, de forma que eluden la inmunovigilancia. Posteriormente, los virus pueden reactivarse mucho después de que se produjera la primoinfección y causar una enfermedad. No se dispone en la actualidad de fármacos antivíricos que ataquen a los virus durante su estado de latencia: todos los fármacos disponibles actúan sólo sobre los virus que se replican de forma activa.

La replicación del VHS es la que mejor se comprende de todos los herpesvirus y a ella corresponde el esquema de la figura 37-1. Como todos los herpesvirus, el VHS es un virus de gran tamaño que contiene ADN bicatenario que codifica diversas proteínas que intervienen en la replicación del ADN. Estas proteínas se clasifican en dos grupos. El primero, que incluye la **ADN polimerasa** vírica, interviene de manera directa en la replicación del ADN y es absolutamente necesaria para la replica-

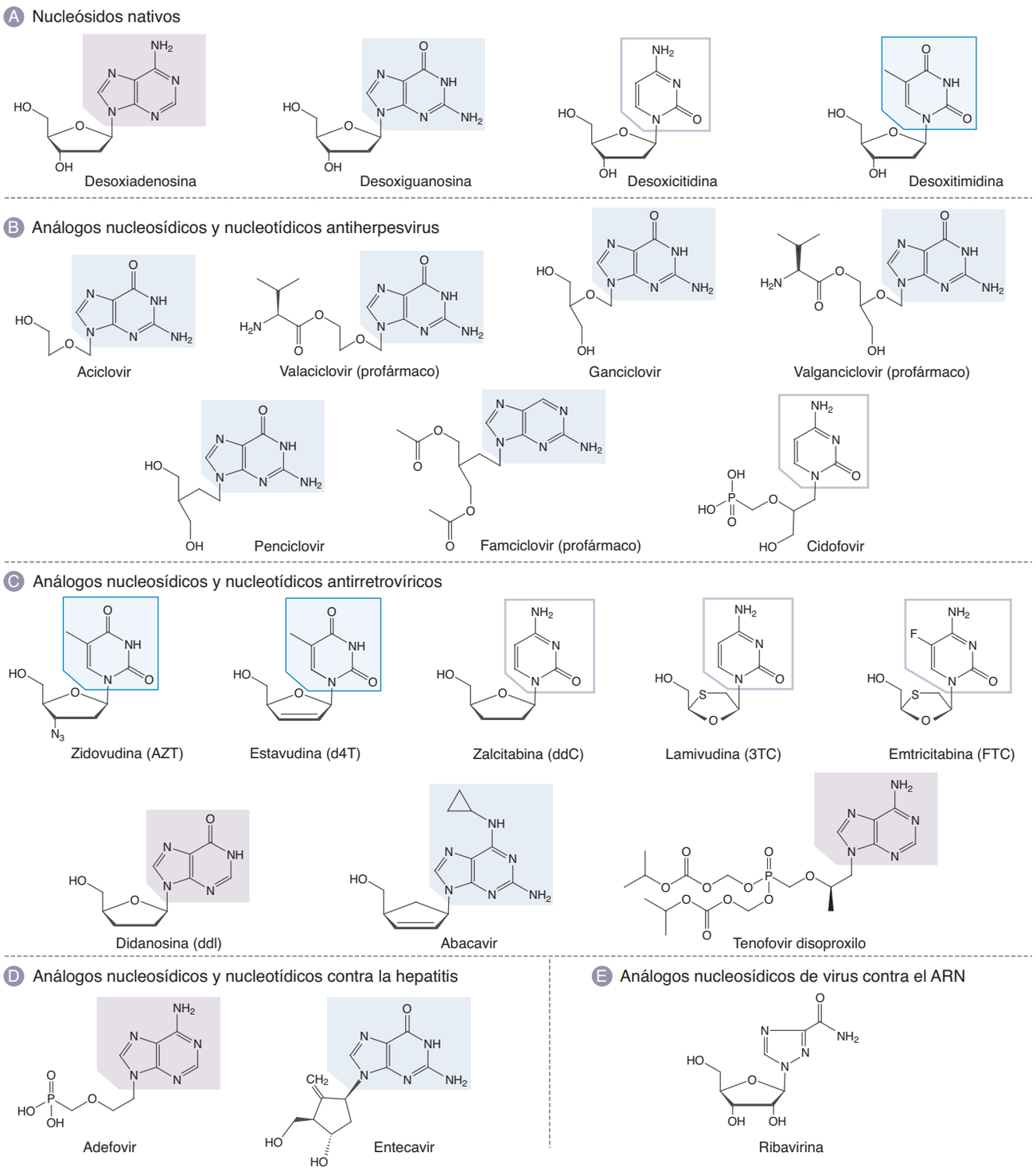


FIGURA 37-5. Fármacos antivíricos análogos nucleosídicos y nucleotídicos. A) Los nucleósidos utilizados como precursores para la síntesis del ADN se muestran en sus conformaciones *anti*. Cada nucleósido está formado por una base de purina (adenina y guanina) o pirimidina (citosina y timidina) enlazada a un glúcido desoxirribosa. Estos desoxinucleósidos se fosforilan gradualmente en las formas trifosfato *(no se muestran)* para su uso en la síntesis de los ácidos nucleicos. **B)** Salvo el cidofovir, los análogos nucleosídicos y nucleotídicos antiherpesvirus imitan estructuralmente la desoxiguanosina. Por ejemplo, el aciclovir está formado por una base de guanina unida a un glúcido acíclico. El cidofovir, que imita el desoxinucleótido desoxicitina monofosfato, utiliza un enlace fosfonato (C-P) que imita el enlace P-O fisiológico del nucleótido nativo. El valaciclovir, el famciclovir y el valganciclovir son profármacos del aciclovir, el penciclovir y el ganciclovir, respectivamente, con una mayor biodisponibilidad oral que ellos. **C)** Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos antiretrovíricos imitan una variedad de nucleósidos y nucleótidos endógenos que contienen variaciones no sólo en el glúcido, sino también en la molécula de la base. Por ejemplo, la zidovudina mimetiza la desoxitimidina que tiene un grupo 3'-azido en lugar del grupo 3'-OH nativo. La estavudina, la zalcitabina y la lamivudina también contienen porciones glucídicas modificadas unidas a bases naturales. El tenofovir, del que se muestra su profármaco tenofovir disoproxilo, es un análogo fosfonato de desoxiadenosina monofosfato. Entre los análogos que contienen bases modificadas, la didanosina imita la desoxiinosina y se convierte en dideoxiadenosina, mientras que la emtricitabina contiene una citosina modificada por flúor y el abacavir contiene una guanina modificada por ciclopropilo. **D)** El adefovir es un análogo fosfonato del nucleótido endógeno desoxiadenosina monofosfato, mientras que el entecavir es un análogo de la desoxiguanosina en la que la desoxirribosa es sustituida por un residuo poco frecuente. Estos dos compuestos y la lamivudina (v. *panel C*) están autorizados para su uso en el tratamiento de la infección por VHB. **E)** La ribavirina, que contiene un mimético de purina unido a ribosa, está autorizado para su uso contra las infecciones por los virus de ARN VHC y VRS.

Golan3e_CH37_cast.indd 656 18/03/12 20:12

ción del virus. El segundo grupo, que incluye la **timidina cinasa** vírica, contribuye a catalizar la formación de los desoxirribonucleósidos trifosfato necesarios para la replicación del ADN. Las proteínas del segundo grupo no son esenciales para la replicación vírica en citocultivos o en algunas células hospedadoras de mamíferos, ya que las actividades que realizan estas proteínas pueden llevarlas a cabo enzimas celulares. La ADN polimerasa y la timidina cinasa víricas difieren lo suficiente de sus homólogas celulares como para permitir el desarrollo de análogos nucleosídicos antivíricos selectivos.

Aciclovir

El **aciclovir (ACV)** es un fármaco utilizado contra el VHS y el VVZ. Ejemplifica los mecanismos fundamentales de los análogos nucleosídicos y es el fármaco que convenció a la comunidad médica de que los antivíricos podían ser seguros y eficaces. Se descubrió en un cribado de compuestos con posible actividad contra la replicación del VHS. Presenta un índice terapéutico (dosis tóxica/dosis eficaz) alto gracias a su elevada selectividad.

La estructura del aciclovir consiste en una base de guanina fijada a un anillo glucídico roto e incompleto (v. fig. 37-5). De esta molécula glucídica acíclica toma su nombre el compuesto y también explica ciertos aspectos de su acción.

Tanto el VHS como el VVZ codifican una timidina cinasa (TK) que es capaz de fosforilar no sólo la timidina (dT), sino también otras pirimidinas como dU y dC, el timidilato (desoxitimidina monofosfato, dTMP) y diversos análogos nucleosídicos, incluidos algunos, como el ACV, que no contienen una base pirimidínica. Ninguna enzima de los mamíferos fosforila el ACV con una eficacia similar a la de las timidina cinasas del VHS y el VVZ. Por lo tanto, las células infectadas por ambos virus contienen una cantidad mayor de ACV fosforilado que las no infectadas, lo que explica buena parte de la selectividad antivírica de este fármaco. Parte de la fosforilación también se produce en células no infectadas, lo que quizá explique en cierto grado la toxicidad del fármaco (que es relativamente infrecuente).

La fosforilación del ACV produce el compuesto ACV monofosfato, que, después, se convierte en ACV difosfato y ACV trifosfato, probablemente por la acción exclusiva de las enzimas celulares (fig. 37-6 A). A continuación, el ACV trifosfato inhibe la ADN polimerasa del herpesvirus; además, inhibe la ADN polimerasa vírica con mayor potencia que la ADN polime-

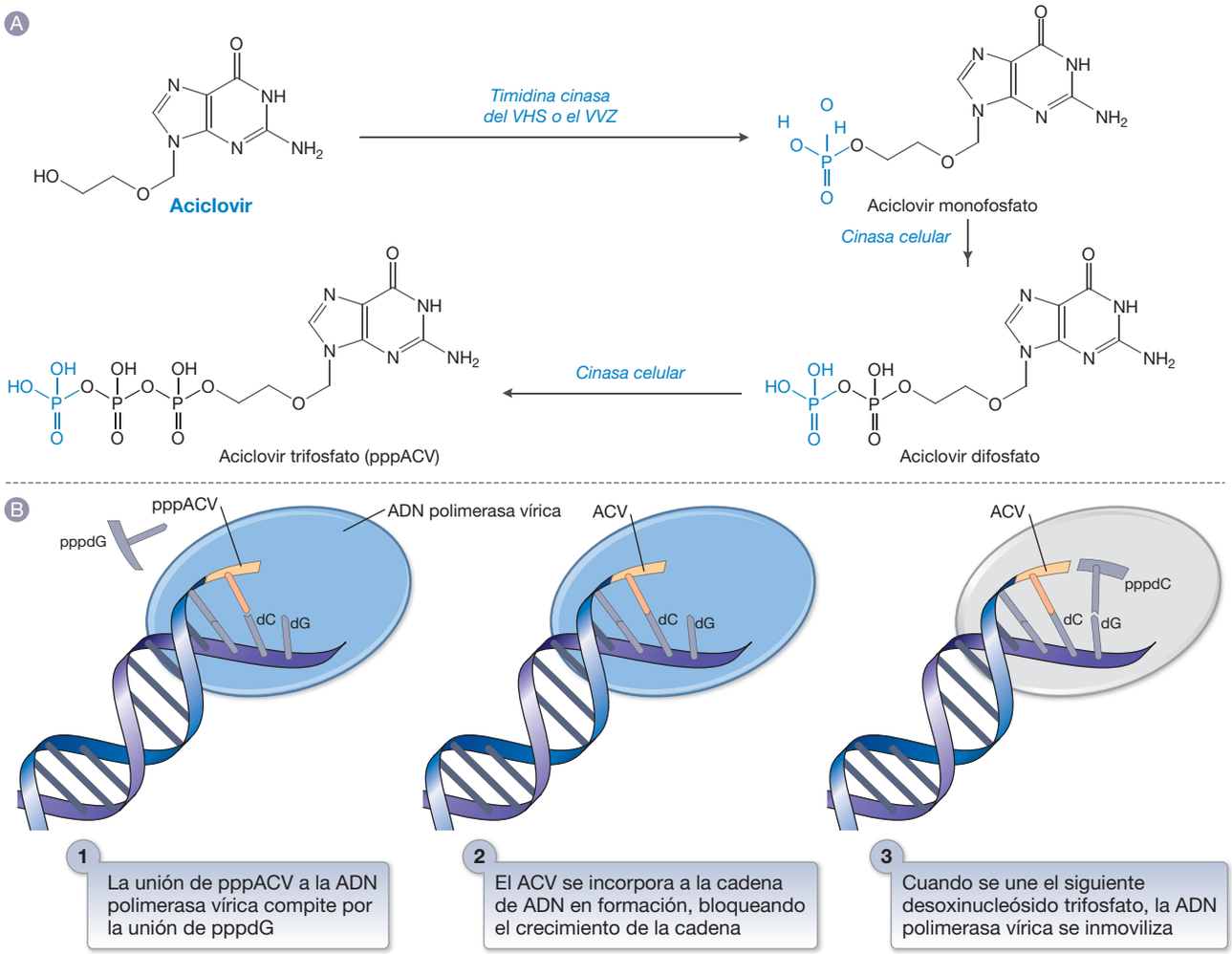


FIGURA 37-6. Mecanismo de acción del aciclovir. A) El aciclovir (ACV) es un análogo nucleosídico que es fosforilado selectivamente por la timidina cinasa del virus del herpes simple (VHS) o del virus varicela-zóster (VVZ) para generar aciclovir monofosfato. Las enzimas de la célula hospedadora fosforilan después de forma secuencial el aciclovir monofosfato para obtener sus formas difosfato y trifosfato (pppACV). **B)** El aciclovir trifosfato tiene un mecanismo de inhibición en tres fases de la ADN polimerasa de los herpesvirus *in vitro:* actúa como un inhibidor competitivo de la unión de dGTP (pppdG) **(1),** actúa como sustrato y forma un par de bases con dC en la cadena plantilla para incorporarse en la cadena de ADN en formación, lo que ocasiona la finalización de la cadena **(2),** y atrapa la polimerasa en la cadena de ADN terminada con ACV cuando se une el siguiente desoxirribonucleósido trifosfato *(mostrado en la figura como dCTP, o pppdC)* **(3).**

rasa celular. *In vitro,* la inhibición de la ADN polimerasa del VHS es un proceso en tres fases. En la primera fase, el ACV trifosfato inhibe de manera competitiva la incorporación de desoxiguanosina trifosfato (dGTP; unas concentraciones elevadas de dGTP pueden neutralizar la inhibición en esta fase inicial). A continuación, el ACV trifosfato actúa como sustrato y se incorpora a la cadena de ADN en formación frente a un residuo de dC. La polimerasa se transloca a la siguiente posición en la cadena plantilla, pero no puede añadir un nuevo desoxirribonucleósido trifosfato porque no hay un grupo 3-hidroxilo en el ACV trifosfato; por ello, el ACV trifosfato es también un finalizador de cadena. Por último, siempre que esté presente el siguiente desoxirribonucleósido trifosfato, la polimerasa vírica queda inmovilizada en un callejón sin salida *(dead-end complex),* dando lugar a la inactivación funcional de la enzima (fig. 37-6 B). (Se ignora el mecanismo de «inmovilización» de la polimerasa). Sí resulta interesante que la ADN polimerasa α celular no experimenta el proceso de inactivación mencionado. Por el momento, se desconoce si la fase de inactivación tiene importancia *in vivo,* o si la incorporación de ACV y la finalización de la cadena con el ACV trifosfato son suficientes para inhibir la replicación vírica. No obstante, los estudios de mutaciones que expresan resistencia al ACV en el gen de la ADN polimerasa vírica muestran que los efectos del ACV trifosfato sobre la polimerasa vírica son uno de los principales componentes de la selectividad del aciclovir.

Todos los mutantes resistentes al aciclovir estudiados hasta la fecha contienen mutaciones en el gen de la TK, en el de la ADN polimerasa o en ambos. Como la TK no es esencial para la replicación vírica en citocultivos, las mutaciones que inactivan total o parcialmente la enzima no impiden la replicación vírica. Además, algunas mutaciones en el gen de la TK hacen que la enzima sea incapaz de fosforilar el aciclovir, si bien permiten la fosforilación de la timidina. Como la ADN polimerasa es esencial para la replicación vírica, las mutaciones con resistencia no inactivan esta enzima, sino que sólo la alteran, de forma que se necesitan concentraciones más elevadas de ACV trifosfato para inhibir la enzima.

Desde el punto de vista clínico, el VHS con resistencia al ACV es, sobre todo, un problema en hospedadores inmunodeprimidos. En modelos animales de infección por VHS se observa a menudo que los mutantes resistentes al ACV han disminuido su patogenicidad, pero el grado de atenuación depende en gran medida del tipo de mutación. Estos estudios sugieren que hay diversos mecanismos mediante los cuales el virus puede mutar para conservar tanto su resistencia farmacológica como su poder patógeno.

El **valaciclovir** es un profármaco del ACV con una biodisponibilidad oral unas cinco veces mayor que la de éste (v. fig. 37-5). Este compuesto está formado por una molécula de ACV unida de forma covalente a una molécula de valina; tras su administración oral se convierte rápidamente en ACV.

Famciclovir y penciclovir

El **famciclovir** (v. fig. 37-3) es el análogo 6-desoxi-diacetil del **penciclovir,** la forma activa del fármaco. Tras su administración oral, es bien absorbido y, luego, modificado por una esterasa y una oxidasa para obtener penciclovir. En humanos, esto se traduce en una biodisponibilidad oral del 70 % aproximadamente. Al igual que el ACV, la estructura del penciclovir está formada por una guanina enlazada a una molécula glucídica acíclica que carece de la porción 2'-CH_2.

El mecanismo de acción del penciclovir es similar al del ACV (v. fig. 37-6) y tan sólo se detectan diferencias cuantitativas mediante ensayos bioquímicos y análisis de mutantes resistentes. La activación del penciclovir por la TK del VHS y del VVZ es más eficaz que la del ACV, pero el penciclovir trifosfato es un inhibidor menos selectivo de las ADN polimerasas víricas que el ACV trifosfato. El famciclovir se emplea en el tratamiento de infecciones por VHS y del herpes zóster (que está causado por reactivación del VVZ), y la pomada de penciclovir se utiliza para tratar el herpes labial causado por el VHS.

Ganciclovir

Las infecciones humanas por CMV son asintomáticas en la mayoría de los adultos, pero este virus puede causar enfermedades potencialmente mortales como neumonía o retinitis con pérdida de visión en sujetos inmunodeprimidos. El CMV es mucho menos sensible al ACV que el VHS y el VVZ, principalmente porque la cantidad de ACV fosforilado que se acumula en las células infectadas por CMV es mucho menor que la acumulada en las células infectadas por VHS o VVZ. El **ganciclovir** es un análogo nucleosídico que, en un principio, se sintetizó como derivado del ACV con el fin de desarrollar otro antivírico contra el VHS, pero resultó demasiado tóxico para esa indicación. Sin embargo, se constató que era mucho más potente que el fármaco contra el CMV y se convirtió en el primer fármaco antivírico autorizado para su uso contra el CMV.

Al igual que el ACV, el ganciclovir contiene una guanina enlazada a una molécula glucídica acíclica que carece de la parte 2'. Sin embargo, el ganciclovir sí contiene el grupo 3'-CHOH ausente en el ACV (v. fig. 37-5), por lo que se asemeja más al compuesto natural, desoxiguanosina, lo que puede explicar su mayor toxicidad. (De hecho, el ganciclovir es tan tóxico, que sólo debería utilizarse para infecciones graves).

El CMV no codifica un homólogo de la TK del VHS (que fosforila el ganciclovir con gran eficacia). No obstante, los estudios genéticos han revelado la existencia de una proteína cinasa vírica denominada UL97 que realiza la fosforilación del ACV y da lugar a que la cantidad de ganciclovir fosforilado en las células infectadas se multiplique por 30 con respecto a las células no infectadas. El ganciclovir trifosfato inhibe la ADN polimerasa del CVM con mayor intensidad que las ADN polimerasas celulares. De este modo, al igual que ocurre con el ACV y el VHS, el *ganciclovir es selectivo contra el CMV en dos fases: la fosforilación y la polimerización del ADN.* No obstante, la selectividad contra el CMV en cada una de estas fases no es tan grande como la del ACV contra el VHS y, como consecuencia, el fármaco es más tóxico que el ACV. La toxicidad se manifiesta principalmente en forma de mielodepresión, sobre todo neutrocitopenia. La resistencia al ganciclovir constituye un problema clínico en un porcentaje considerable de pacientes.

El **valganciclovir** es un profármaco del ganciclovir con una mayor biodisponibilidad oral que este último. Es un éster de valina del ganciclovir, lo que hace que la relación entre valganciclovir y ganciclovir sea similar a la existente entre valaciclovir y ACV (v. fig. 37-5).

Cidofovir

También conocido como hidroxifosfonilmetoxipropilcitosina (HPMPC), este análogo acíclico de la citosina que contiene fosfonato constituye una vuelta de tuerca en el mecanismo de acción de los análogos nucleosídicos antiherpesvirus. De hecho, el cidofovir puede considerarse un análogo nucleo*t*ídico en vez de un análogo nucleo*s*ídico. Con su grupo fosfonato, el **cidofovir** imita a la desoxicitidina monofosfato porque, de hecho, ya está fosforilado (v. fig. 37-5). Como consecuencia, el cidofovir no precisa de las cinasas víricas para su fosforilación, motivo por el cual es activo contra mutantes víricos deficitarios en cinasas y resistentes al ganciclovir. Aunque el cidofovir se asemeja desde el punto de vista estructural a un compuesto fosforilado, pe-

netra en las células con una eficacia razonable. Posteriormente, es fosforilado de nuevo (dos veces) por enzimas celulares originando un análogo de la desoxicitidina trifosfato (dCTP), que inhibe las ADN polimerasas del herpesvirus de una manera más intensa que las ADN polimerasas celulares. Su selectividad se ha confirmado cartografiando las mutaciones resistentes al cidofovir en el gen de la ADN polimerasa del CMV.

El cidofovir está autorizado para su uso en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con VIH/sida. El cidofovir difosfato tiene una semivida intracelular larga, por lo que su intervalo de dosificación es relativamente prolongado (sólo una vez a la semana o cada 2 semanas). Debido a su mecanismo de aclaramiento renal, el cidofovir debe administrarse de forma concomitante con probenecid. (El probenecid inhibe un transportador aniónico en el túbulo proximal y, de este modo, reduce la excreción del cidofovir). La nefrotoxicidad es uno de los principales problemas y debe tenerse una gran precaución al administrar este fármaco.

El **tenofovir** y el **adefovir** son dos análogos acíclicos de la desoxiadenosina monofosfato, de estructura similar, que contienen fosfonato (v. fig. 37-5). El tenofovir, que fue autorizado como antirretrovírico en 2001, puede administrarse tan sólo una vez al día, lo que constituye una gran ventaja para los sujetos infectados por el VIH, que deben seguir regímenes complejos de quimioterapia antivírica combinada. El adefovir fue autorizado como agente anti-VHB en 2002. Los mecanismos de acción respectivos de estos fármacos contra los virus sobre los que actúan son similares al mecanismo de acción del cidofovir contra el CMV. (v. a continuación lo comentado sobre la replicación del VIH y el VHB y otros fármacos activos contra estos virus).

Otros análogos nucleosídicos antiherpesvirus

Antes del desarrollo del ACV se desarrollaron y autorizaron otros análogos nucleosídicos con actividad contra los herpesvirus. Estos fármacos son más tóxicos que el ACV, por lo que no se usan demasiado, pero se enumeran en la tabla resumen de fármacos al final del capítulo.

Análogos nucleosídicos y nucleotídicos con actividad contra el VIH y el VHB

El VIH es un retrovirus. Todos los retrovirus contienen un genoma de ARN dentro de una cápside rodeada de una envoltura lipídica tachonada de glucoproteínas. La cápside también contiene tres enzimas que son especialmente importantes desde un punto de vista farmacológico: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa, todas ellas esenciales para la replicación del VIH (v. fig. 37-2). La **transcriptasa inversa** (**TI**) es una ADN polimerasa que puede copiar tanto el ADN como el ARN. La TI copia el genoma del ARN del retrovirus en el ADN bicatenario después de que el virus haya penetrado en una nueva célula. Entonces, el ADN vírico se integra en el genoma del hospedador por la acción de la enzima vírica **integrasa.** A continuación, la ARN polimerasa celular vuelve a copiar el ADN vírico integrado en el ARN para conseguir tanto ARN vírico genómico de longitud completa como los ARNm que codifican las diversas proteínas víricas. Las proteínas estructurales se ensamblan en el ARN genómico de longitud completa e, inmediatamente después, el virus brota a través de la membrana celular y madura hacia una forma capaz de infectar nuevas células. La **proteasa** escinde las proteínas víricas durante el ensamblaje y la maduración (v. a continuación). Sin estas escisiones, las partículas víricas formadas continúan siendo, desde el punto de vista funcional, inmaduras y no infecciosas.

De forma análoga a los herpesvirus, el VIH da lugar a infecciones latentes en humanos y parece ser que ninguno de los fármacos antivíricos disponibles ataca al VIH durante ese estado de latencia; sólo actúan sobre los virus en replicación.

Zidovudina

Al igual que los antiherpesvirus descritos antes, la **zidovudina (azidotimidina [AZT])** es un análogo nucleosídico con una porción glucídica alterada. En concreto, la AZT contiene una base de timina unida a un glúcido en el que el grupo 3'-hidroxilo normal se ha convertido en un grupo azido (v. fig. 37-5). Por lo tanto, al igual que el ACV, la AZT es un finalizador de cadena obligatorio.

La AZT es un sustrato para la timidina cinasa celular, que fosforila la AZT en AZT monofosfato. (A diferencia de los herpesvirus, el VIH *no* codifica su propia cinasa). A continuación, la AZT monofosfato se convierte en la forma difosfato por acción de la timidilato cinasa celular y en la forma trifosfato por acción de la nucleósido difosfato cinasa celular. De este modo, a diferencia del ACV y el ganciclovir, no hay selectividad en la fase de activación y *la AZT fosforilada se acumula en prácticamente la totalidad de las células en división en el organismo, no sólo en las células infectadas.* La acumulación de AZT fosforilada en casi todas las células en división explica porqué se produce una mayor toxicidad de este fármaco en comparación con otros, como el ACV.

La AZT trifosfato actúa sobre la TI del VIH y es un inhibidor considerablemente más potente de la TI del VIH que de las ADN polimerasas humanas que se han analizado. Aún no se conoce en su totalidad el mecanismo mediante el cual la AZT inhibe la TI, pero, igual que ocurre con el ACV, la incorporación de AZT trifosfato en la cadena creciente de ADN es importante.

Por lo tanto, la AZT puede compararse con el ACV y el ganciclovir (tabla 37-1). El ACV es el más selectivo de estos fármacos gracias a que es muy selectivo tanto en la fase de activación (cinasa) como en la de inhibición (polimerasa). La AZT quizá sea el fármaco menos selectivo porque no lo es en la fase de activación. Aunque la AZT es relativamente selectiva en la fase de inhibición, las formas fosforiladas de AZT inhiben importantes enzimas celulares. Por ejemplo, la AZT monofosfato es tanto un sustrato como un inhibidor de la timidilato cinasa celular, que es esencial para la replicación celular. El ganciclovir es un fármaco intermedio en cuanto a selectividad, con una selectividad moderada tanto en las fases de activación como de inhibición.

TABLA 37-1. La selectividad de la acción de los análogos nucleosídicos antivíricos está determinada por la especificidad de las cinasas y polimerasas víricas y celulares

FÁRMACO	ESPECIFICIDAD DE LA CINASA	ESPECIFICIDAD DE LA POLIMERASA
Aciclovir	TK vírica >> cinasas celulares	ADN polimerasa vírica >> ADN polimerasa celular
Ganciclovir	UL97 vírica > cinasas celulares	ADN polimerasa vírica > ADN polimerasa celular
Zidovudina	TK celular	TI vírica >> ADN polimerasa celular

Los fármacos se presentan en orden de selectividad de la acción: >>, gran diferencia en especificidad; >, diferencia modesta en especificidad. TI, transcriptasa inversa;TK, timidina cinasa.

CUADRO 37-1. Quimioterapia combinada en el tratamiento del VIH

Cuando se presentó la AZT, su uso en monoterapia retrasaba la progresión de la enfermedad en los sujetos infectados por el VIH y prolongaba la supervivencia de los pacientes con sida en fase avanzada. A finales de la década de 1980 y comienzos de 1990, esto constituyó un gran avance en el tratamiento. Sin embargo, desde entonces, se han llegado a conocer bien los inconvenientes de la AZT en monoterapia. La AZT causa una toxicidad considerable (que incluye anemia, náuseas, cefalea, insomnio, artralgia y, en ocasiones, acidosis láctica), y sólo consigue una reducción modesta (de 3 a 10 veces) y pasajera de la carga vírica del VIH en el plasma. La mayoría de los pacientes tratados con AZT en monoterapia termina inexorablemente progresando al sida. En la mayoría de los pacientes puede detectarse virus resistente a la AZT y suele aceptarse que estas variantes resistentes al fármaco contribuyen a una escasa eficacia a largo plazo de la AZT en monoterapia.

Se han observado problemas similares con el empleo de la mayoría de los antirretrovíricos en monoterapia. Cuando la 3TC, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) o los inhibidores de la proteasa se usaban en monoterapia, la eficacia antivírica, pese a ser inicialmente superior a la de la AZT (reducción de la concentración de VIH en plasma superior a 30 veces), seguía siendo incompleta y se desarrollaba resistencia con mayor rapidez que con la AZT. La toxicidad, las propiedades farmacocinéticas desfavorables y las interacciones farmacológicas son también problemas significativos con muchos de los fármacos disponibles.

Debido a estos inconvenientes, la quimioterapia combinada (es decir, el uso de «cócteles de fármacos»; v. cap. 40) se ha convertido en el tratamiento de referencia en sujetos infectados por el VIH. Los cócteles son más eficaces que los fármacos en monoterapia, al inducir reducciones mayores de la carga vírica del VIH. La quimioterapia de combinación también reduce la aparición de resistencias, tanto porque la inhibición de la replicación del virus es más eficaz y, así, disminuyen las probabilidades de que surjan mutaciones durante la replicación, como porque se necesitan múltiples mutaciones para que exista resistencia a todos los fármacos del cóctel. En teoría, la quimioterapia combinada puede permitir que cada fármaco se utilice a dosis menores, reduciendo así la toxicidad. En la actualidad, se acepta que los pacientes infectados por el VIH deben comenzar su tratamiento con quimioterapia combinada y no con un fármaco solo. De hecho, todos los antirretrovíricos nuevos autorizados ahora por la FDA son sólo para uso combinado y algunos fármacos se combinan en un único comprimido. Sin embargo, sigue siendo objeto de debate si debe tratarse a los pacientes con quimioterapia combinada lo antes posible, lo que también expone a los pacientes a efectos adversos desagradables y a un aumento de los riesgos derivados de una escasa adherencia al tratamiento (p. ej., aparición de resistencias), o si debe dejarse que la carga vírica supere ciertos límites (o que las cifras de linfocitos $CD4^+$ caigan por debajo de ciertos valores) antes de iniciar la quimioterapia combinada). Para resolver esta cuestión, puede ser necesario llevar a cabo estudios a largo plazo que incluyan un período prolongado de seguimiento. En 2006, se autorizó un único comprimido que contenía tres antirretrovíricos (tenofovir, emtricitabina y efavirenz) para su uso una vez al día, con la expectativa de mejorar la adherencia al tratamiento.

En la quimioterapia combinada de antibióticos o de antineoplásicos es habitual que se combinen únicamente fármacos con dianas terapéuticas diferentes (v. cap. 40). Sin embargo, en la quimioterapia combinada para la infección por VIH se han combinado, con un efecto beneficioso evidente, dos e incluso tres inhibidores de la TI (p. ej., tenofovir, emtricitabina y efavirenz). Un factor que explica este éxito del tratamiento podría ser la eficacia incompleta de cada fármaco por separado; su combinación podría permitir una mayor eficacia. (Como algunos de estos fármacos tienen perfiles de toxicidad diferentes, es posible combinarlos sin un aumento significativo de la toxicidad general.)

Un segundo factor es que las mutaciones que provocan resistencia a un fármaco no necesariamente causan resistencia a los otros. Por ejemplo, los mutantes resistentes a la AZT siguen siendo sensibles a los ITINN e incluso a ciertos análogos nucleosídicos. Un tercer factor posible es que las mutaciones que provocan resistencia a un fármaco pueden inhibir los efectos de las mutaciones que provocan resistencia a otro fármaco, si bien la significación clínica de este hallazgo continúa siendo objeto de polémica. Un cuarto factor posible es que ciertas mutaciones que provocan resistencia reducen la «aptitud» del virus, es decir, su capacidad para replicarse en el paciente. Por este motivo, puede resultar beneficioso incluir en el tratamiento combinado un fármaco al que el virus sea resistente, con el fin de mantener una presión selectiva frente a ese virus.

En numerosos pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico combinado (con frecuencia denominado **TARGA** o tratamiento antirretrovírico de gran actividad), la concentración del virus en la sangre cae por debajo del límite de detección (menos de 50 copias de ARN del VIH/ml en una prueba habitual). Hay científicos que han especulado que sería posible erradicar el virus con cócteles de fármacos si el tratamiento se mantuviera durante un período suficientemente prolongado. No obstante, los fármacos antirretrovíricos, al igual que los antiherpesvirus, atacan sólo al virus en replicación y no al virus latente, y se sabe que el virus puede permanecer en estado de latencia durante muchos años. A pesar de esta limitación, y el coste a veces prohibitivo de los antirretrovíricos, para muchos pacientes, el tratamiento combinado continúa siendo la mejor noticia sobre el tratamiento del sida desde el inicio de la epidemia.

La toxicidad de la AZT constituye un serio problema clínico, debido sobre todo a que la AZT fosforilada se acumula en la práctica totalidad de las células en división del organismo. En concreto, causa mielodepresión, que se manifiesta habitualmente en forma de neutrocitopenia y anemia. La toxicidad de la AZT parece deberse no sólo a los efectos de la AZT trifosfato sobre las polimerasas celulares, sino también a los efectos de la AZT monofosfato sobre la timidilato cinasa celular (v. anteriormente). La eficacia clínica limitada de la AZT y los problemas de toxicidad y resistencia han dado lugar al desarrollo de otros antirretrovíricos y al uso de quimioterapia de combinación para combatir el VIH (cuadro 37-1).

Lamivudina

Otros antirretrovíricos análogos nucleosídicos disponibles utilizan enzimas celulares, en vez de víricas, para activar sus formas trifosfato. Estos análogos se muestran en la figura 37-5 y se enumeran en la tabla resumen de fármacos. Al igual que la AZT, to-

dos estos análogos son finalizadores de cadena obligatorios. La mayoría causa toxicidades cuyo origen reside al parecer en la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial por acción de las formas trifosfato de estos fármacos. De estos análogos, la **lamivudina,** también conocida como **3TC,** parece ser el menos tóxico, lo que puede deberse a su estructura, muy poco frecuente: la 3TC es un estereoisómero L, no el estereoisómero D habitual de los nucleósidos biológicos, y contiene un átomo de azufre en su anillo pentagonal (v. fig. 37-5). La ausencia de ciertos efectos tóxicos en el caso de la 3TC también puede atribuirse a que inhibe la ADN polimerasa mitocondrial de forma relativamente débil. De hecho, la 3TC trifosfato es un inhibidor bastante más potente de la TI del VIH que de las polimerasas celulares. No obstante, la resistencia a la 3TC se desarrolla de forma rápida en pacientes que reciben tratamiento monoterápico con este fármaco, por lo que casi siempre se utiliza en combinación con otros antirretrovíricos (v. cuadro 37-1).

La emtricitabina (FTC) está relacionada desde el punto de vista estructural con la 3TC (v. fig. 37-5). Este compuesto puede administrarse tan sólo una vez al día, lo que supone una gran ventaja en pacientes con VIH; de hecho, la FTC se utiliza con frecuencia en combinación con otros antirretrovíricos que se administran una sola vez al día.

Además de emplearse para el tratamiento de infecciones por VIH, la 3TC se usa en pacientes con infecciones crónicas por VHB y signos de replicación activa del virus. El VHB es un virus de ADN poco frecuente. Dentro del virión del VHB se encuentra un genoma de ADN parcialmente bicatenario y una ADN polimerasa vírica que también funciona como una TI. Cuando esta polimerasa penetra en el núcleo celular, completa la síntesis del ADN vírico. El ADN resultante no suele integrarse, sino que sirve de plantilla episómica para la transcripción por parte de la ARN polimerasa celular, que lo copia en el ARN para obtener tanto ARN genómico de longitud completa como los ARNm que codifican las diversas proteínas víricas. Las proteínas estructurales, incluida la polimerasa vírica, se ensamblan a continuación en el ARN genómico de longitud completa. En el interior de las partículas resultantes, que están aún dentro de la célula infectada, la polimerasa copia el ARN en el ADN parcialmente bicatenario. Por último, la partícula vírica brota de la célula y adquiere una envoltura lipídica. La 3TC trifosfato es un potente inhibidor de la polimerasa del VHB. Otros dos antivíricos que combaten el VHB son el adefovir y el entecavir (v. fig. 37-5).

Inhibidores de la ADN polimerasa no nucleosídicos

Los análogos nucleosídicos pueden inhibir las enzimas celulares además de las víricas, por lo que se ha hecho lo posible por descubrir compuestos con estructuras diferentes que puedan actuar de manera selectiva contra enzimas víricas. El primero de estos compuestos en utilizarse en la práctica clínica fue el **foscarnet** (**ácido fosfonofórmico [PFA]**; fig. 37-7). El foscarnet inhibe tanto la ADN como la ARN polimerasa codificadas por una amplia variedad de virus. Tiene un espectro de actividad relativamente amplio *in vitro* (incluida actividad contra el VIH), pero, en la práctica clínica, se emplea para determinadas infecciones graves por VHS y CMV en las que ha fracasado el tratamiento con ACV o ganciclovir (p. ej., por resistencia). Conviene destacar también que algunas mutantes de polimerasa resistentes al ACV y resistentes al ganciclovir presentan resistencia, al menos moderada, al foscarnet.

Desde un punto de vista mecanicista, el foscarnet difiere de los análogos nucleosídicos en que no requiere activación por las enzimas celulares o víricas, ya que inhibe la ADN polimerasa vírica de forma directa imitando al producto pirofosfato resultante

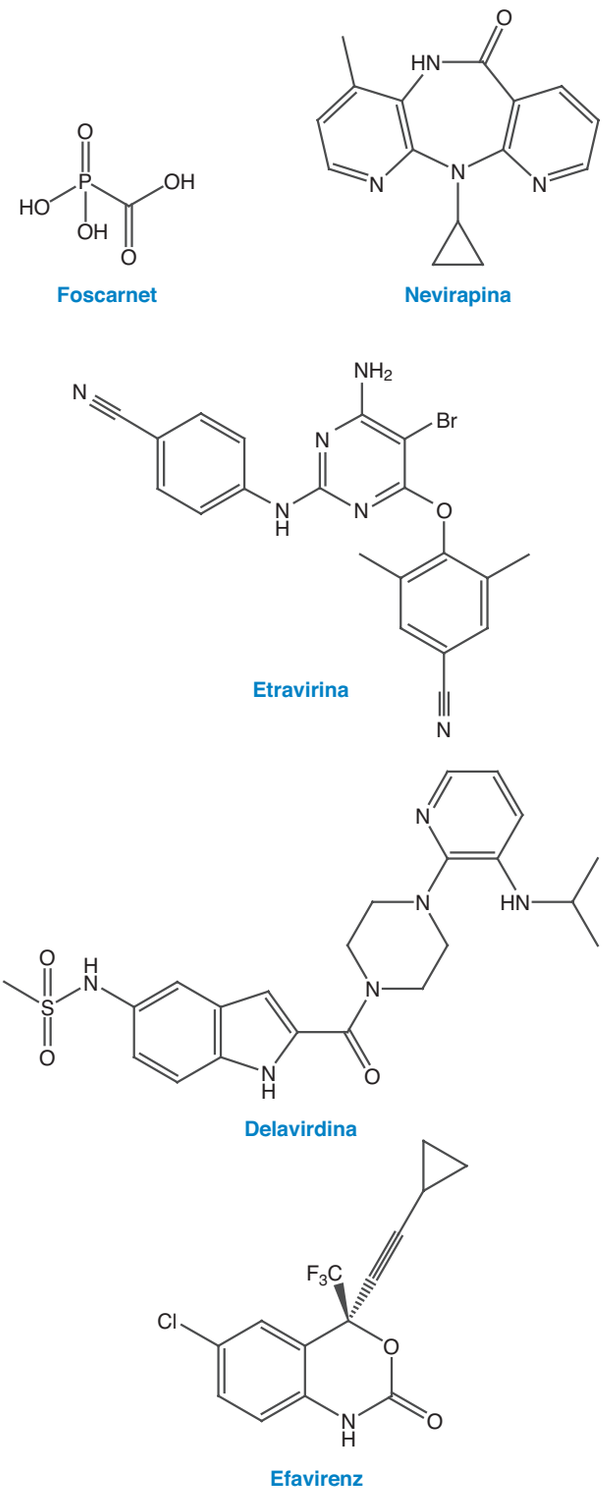


FIGURA 37-7. Inhibidores no nucleosídicos de la ADN polimerasa y la transcriptasa inversa. El foscarnet es un análogo pirofosfato que inhibe las ADN y ARN polimerasas víricas. Está autorizado para el tratamiento de las infecciones por el VHS y el CMV resistentes a antiherpesvirus análogos nucleosídicos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) efavirenz, nevirapina, delavirdina y etravirina inhiben la transcriptasa inversa del VIH-1. Los ITINN están autorizados para su uso en combinación con otros antirretrovíricos en el tratamiento de la infección por VIH-1. Obsérvese que las estructuras de los ITINN difieren de manera significativa de las de los antirretrovíricos nucleosídicos y nucleotídicos (comparar con la fig. 37-5).

CUADRO 37-2. Desarrollo de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) y antagonista de CCR5

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) se descubrieron mediante el uso de métodos de cribado de alto rendimiento basados en dianas terapéuticas. El gen que codificaba la TI del VIH estaba sobreexpresado en *E. coli,* y grandes cantidades de TI fueron purificadas y utilizadas para diseñar un modelo de ensayo de la TI que pudo automatizarse con facilidad. Gracias a este ensayo, se cribaron varios miles de compuestos en función de su capacidad para inhibir la TI. En los compuestos candidatos se analizó su especificidad en un cribado inverso, verificando su capacidad para inhibir una polimerasa no afín. Los compuestos que se obtuvieron se modificaron químicamente para mejorar su estabilidad, propiedades farmacocinéticas y perfil de toxicidad. Este proceso dio lugar por último a los ITINN con gran especificidad y capacidad de inhibir la TI del VIH-1 a concentraciones bajas, sin inhibir siquiera la TI del virus HIV-2, ambas muy parecidas.

El antagonista de CCR5 maraviroc también se desarrolló utilizando un cribado de alto rendimiento basado en dianas terapéuticas. En este caso, el ensayo se diseñó para descubrir compuestos posibles que impidieran la unión de ligandos endógenos (quimiocinas) a CCR5. Al igual que ocurrió con el desarrollo de los ITINN, se analizó después la especificidad de esos compuestos posibles contra CCR5 y se modificaron químicamente para optimizar su potencia. El resultado fue maraviroc, un antagonista selectivo de CCR5 que se utiliza en el tratamiento antirretrovírico combinado de adultos infectados por el VIH-1 trópico para CCR5.

de la polimerización del ADN. Su selectividad se deriva de la mayor sensibilidad de la ADN polimerasa vírica en comparación con las enzimas celulares; este resultado bioquímico se confirmó por la existencia de mutantes de la ADN polimerasa resistentes al foscarnet. Como cabría esperar de un compuesto que imita de forma tan perfecta un compuesto natural (el pirofosfato), la selectividad del foscarnet no es tan alta como la del ACV: inhibe la división celular a concentraciones no mucho más altas que su concentración eficaz contra los herpesvirus. Los principales inconvenientes del uso de foscarnet incluyen su falta de biodisponibilidad oral y su escasa solubilidad; la insuficiencia renal es su principal efecto tóxico limitante de la dosis.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) **efavirenz, nevirapina, delavirdina** y **etravirina** se desarrollaron utilizando el método racional de cribado de alto rendimiento basado en dianas terapéuticas (cuadro 37-2 y fig. 37-7). En realidad, los ITINN estuvieron entre los primeros éxitos de este método que ahora se utiliza ampliamente. A diferencia de los análogos nucleosídicos, estos fármacos inhiben su diana terapéutica de forma directa, sin necesidad de modificación química. Los estudios cristalográficos por rayos X han constatado que los ITINN se unen cerca del sitio catalítico de la TI. Los ITINN permiten que la TI se una a un nucleósido trifosfato y la plantilla del cebador, pero inhiben la unión de ambos. Estos fármacos presentan biodisponibilidad oral y sus efectos adversos (el más frecuente, exantema) suelen ser menos graves que los del foscarnet y la mayoría de análogos nucleosídicos. La principal limitación al uso de ITINN es el rápido desarrollo de resistencia, que obliga a utilizar estos fármacos en combinación con otros antirretrovíricos (v. cuadro 37-1). El **efavirenz,** un ITINN, fue el primer antirretrovírico en administrarse una vez al día. En 2006, un único comprimido que combinaba efavirenz, tenofovir y FTC fue autorizado por la FDA para su administración una vez al día.

Inhibidores de la integrasa del VIH

La integrasa, la enzima que realiza la integración del genoma del VIH, es esencial para la replicación del genoma del virus. La integrasa se ensambla en secuencias en los extremos del ADN del VIH, escinde los dinucleótidos en el extremo 3'de cada cadena, transfiere estas cadenas al ADN (celular) diana y une de manera covalente el ADN del VIH con el ADN diana (fig. 37-8). Los científicos desarrollaron un ensayo para la inhibición de la reacción de transferencia de la cadena de ADN de la integrasa, que se utilizó para el cribado de compuestos activos. Entre las diversas clases de compuestos que presentaron tanto actividad en este ensayo como actividad antirretrovírica en citocultivos se ha desarrollado con éxito uno de ellos, por el momento, que se ha convertido en un fármaco de administración oral autorizado por la FDA, el **raltegravir** (v. estructura en la fig. 37-8 C). El raltegravir está autorizado para su uso en combinación con otros fármacos antirretrovíricos. Se están realizando ensayos que valoran su empleo en pacientes que no han recibido tratamiento previo alguno; en la actualidad, la aplicación principal del raltegravir es en pacientes que han desarrollado resistencia a otros fármacos antirretrovíricos. La resistencia al raltegravir puede ser consecuencia de una de las varias mutaciones puntuales en el gen de la integrasa del VIH, lo que pone de manifiesto la necesidad de administrar este fármaco en combinación con otros antirretrovíricos.

Inhibidores de la maduración vírica

En muchos virus, incluido el VIH, el ensamblaje de las proteínas con el ácido nucleico en partículas no basta para producir un virión infeccioso, sino que se necesita una fase adicional denominada **maduración.** En la mayoría de los casos (incluido el del VIH), los virus codifican proteasas que son esenciales para la maduración. La proteasa del VIH escinde las poliproteínas gag y gag-pol para obtener proteínas funcionales de la cápside y enzimas víricas. Como las proteasas víricas son esenciales para la replicación de numerosos virus, se han realizado grandes esfuerzos por descubrir fármacos activos contra estas enzimas. Gran parte de la energía para estos esfuerzos procedió de los éxitos y lecciones aprendidas durante el desarrollo de los **inhibidores de la proteasa del VIH.** Los fármacos antivíricos autorizados que actúan contra la proteasa del VIH (**saquinavir, ritonavir, amprenavir** –y su profármaco **fosamprenavir** con una mayor biodisponibilidad oral–, **indinavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir** y **darunavir;** todos ellos, salvo fosamprenavir y darunavir, se muestran en la fig. 37-9) son ejemplos del diseño racional de fármacos que han tenido éxito (cuadro 37-3 y fig. 37-10).

Por diversas razones, la proteasa del VIH fue (y sigue siendo) una diana terapéutica atractiva para la intervención farmacoló-

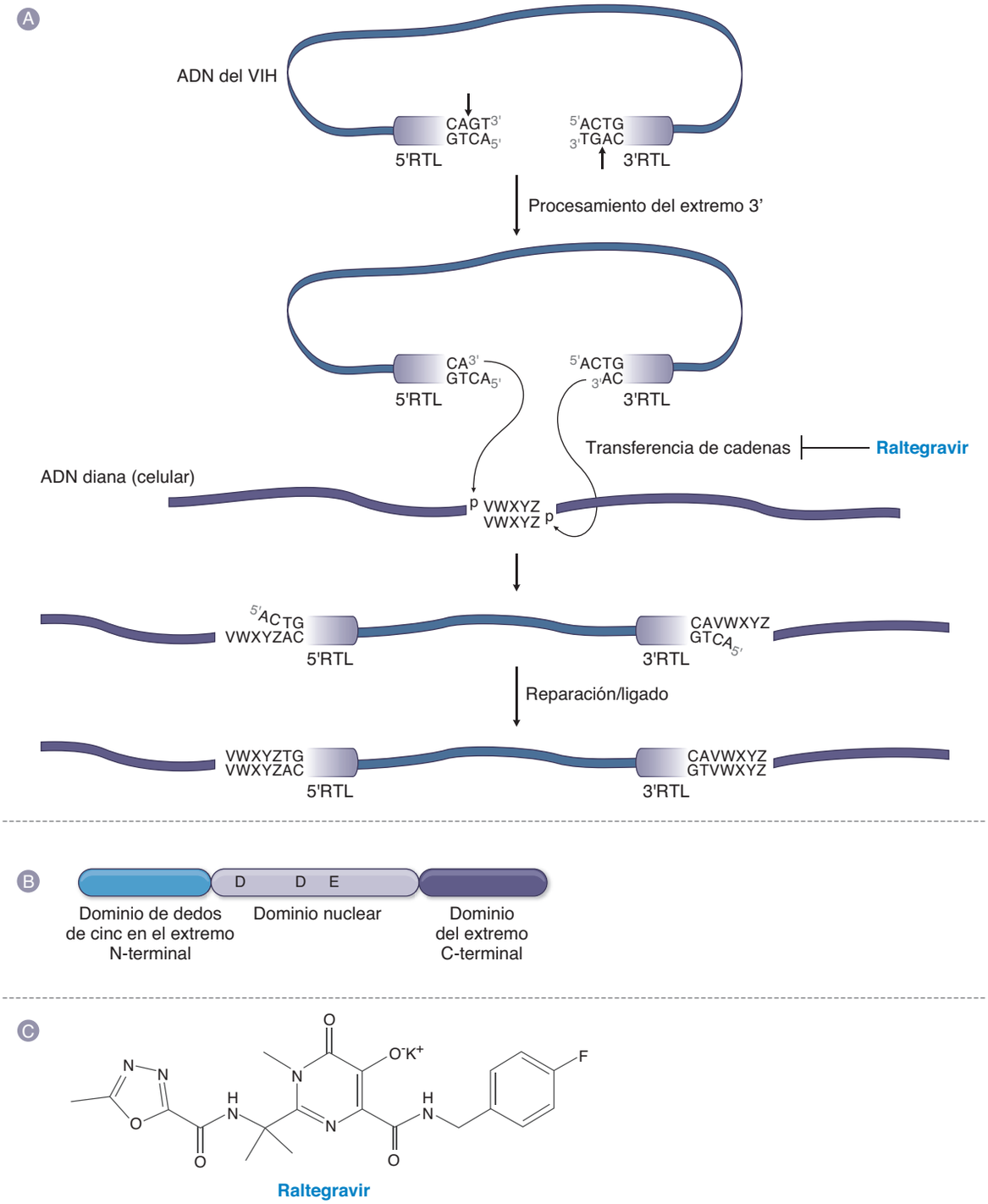


FIGURA 37-8. Integración del ADN del VIH en el ADN celular y efecto del inhibidor de la integrasa antirretrovírica. A) Representación esquemática de la acción de la integrasa del VIH. El ADN bicatenario del VIH se genera mediante transcripción inversa como una molécula lineal de extremo romo con secuencias repetidas denominadas repeticiones terminales largas (RTL) en ambos extremos. La RTL del extremo 5' incluye el promotor/amplificador de la transcripción del VIH, y la RTL del extremo 3' incluye la señal de poliadenilación. En los terminales de las dos RTL se encuentran secuencias idénticas de cuatro pares de bases. En la primera fase de la integración (procesamiento del extremo 3'), la integrasa del VIH extrae los dos nucleótidos terminales de las cadenas del extremo 3' de ambos extremos del ADN vírico, lo que da lugar a la protuberancia de dos bases (AC) en el extremo 5'. En la segunda fase (transferencia de cadenas), la integrasa crea una escisión escalonada del ADN de la célula hospedadora y, después, cataliza el ataque de los extremos OH 3' del ADN vírico sobre los enlaces fosfodiéster en el ADN de la célula hospedadora, lo que da lugar a la formación de nuevos enlaces fosfodiéster que enlazan el ADN vírico y hospedador en ambos extremos del genoma vírico. En la protuberancia de AC del ADN vírico no se produce ninguna unión y el proceso también da lugar a interrupciones de tipo monocatenario en el ADN de la célula huésped en cada lado del genoma vírico. Esto desencadena la tercera fase (reparación/ligado), en la que se eliminan las protuberancias AC y se rellenan las interrupciones en el ADN de la célula hospedadora, creándose una duplicación corta de las secuencias de la célula hospedadora a ambos lados del ADN vírico integrado. El raltegravir inhibe la reacción de transferencia de las cadenas. **B)** Estructura del dominio del monómero de la integrasa del VIH. El raltegravir se une en el sitio activo en el dominio nuclear catalítico e inhibe la reacción de transferencia de las cadenas. La tríada catalítica Asp-64, Asp-116 y Glu-152 se muestra como D-D-E en el dominio nuclear. **C)** Estructura del raltegravir.

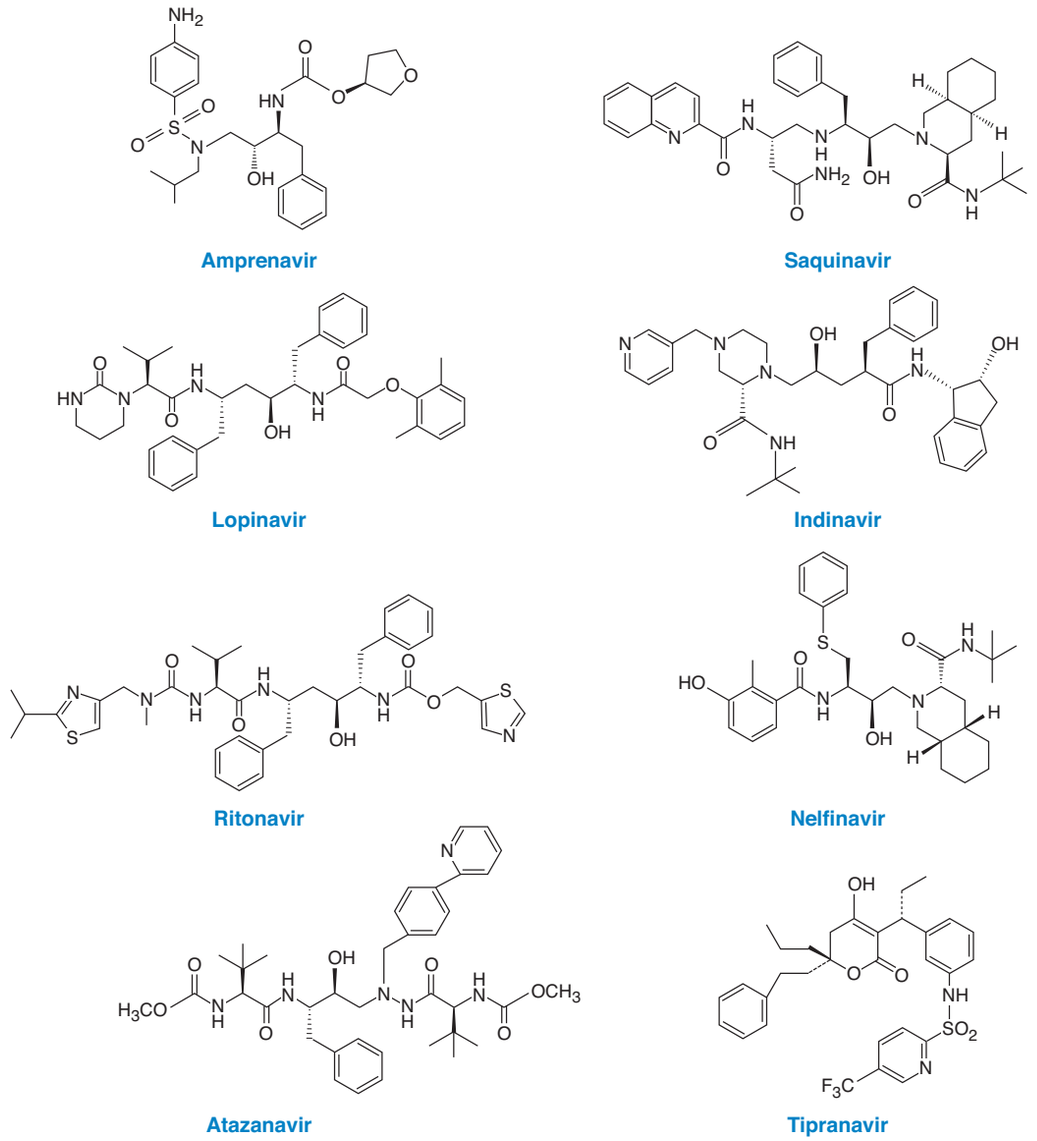


FIGURA 37-9. Inhibidores de la proteasa antirretrovíricos. Se muestran las estructuras de los inhibidores de la proteasa antirretrovíricos amprenavir, saquinavir, lopinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir y tipranavir. Estos compuestos imitan a los péptidos (peptidomiméticos) y todos, salvo tipranavir, contienen enlaces peptídicos. No se incluyen otros dos inhibidores de la proteasa antirretrovíricos, darunavir y fosamprenavir (profármaco del amprenavir).

gica. En primer lugar, es esencial para la replicación del VIH. En segundo lugar, una mutación puntual es suficiente para inactivar la enzima, lo que sugiere que una molécula pequeña podría conseguir la inhibición de su actividad. En tercer lugar, se conservan las secuencias escindidas por la proteasa del VIH y son un tanto infrecuentes, lo que sugiere tanto especificidad como un punto de partida para el diseño de fármacos. En cuarto lugar, la proteasa del VIH, a diferencia de las proteasas humanas que guardan una mayor relación con ella, es un dímero asimétrico de dos subunidades idénticas, en el que cada una de ellas contribuye al sitio activo, lo que, de nuevo, sugiere especificidad y un punto de partida para el diseño de fármacos. En quinto lugar, la enzima puede fácilmente sobreexpresarse y ser analizada, y se ha dilucidado su estructura cristalina. Todos estos factores aumentaban la probabilidad de que los trabajos de investigación para la obtención de un fármaco fueran fructíferos.

El inhibidor de la proteasa ritonavir es un ejemplo de diseño racional de un fármaco. El ritonavir es un peptidomimético (es decir, imita la estructura de un péptido; v. cuadro 37-3 y fig. 37-10). Su diseño comenzó con la identificación de uno de los sustratos naturales de la proteasa del VIH, un sitio para escindir una proteína más larga en la TI. Este sitio es poco frecuente porque contiene un enlace fenilalanina-prolina (Phe-Pro) (v. fig. 37-10, parte superior); las enzimas de los mamíferos rara vez escinden un sitio semejante (si es que alguna vez lo hacen). Para sacar partido del carácter simétrico de este dímero que forma la estructura de la proteasa del VIH, se diseñaron inhibidores también simétricos en los que Pro fue sustituida por Phe. Además, se utilizó CHOH en lugar del enlace C=O nativo del enlace peptídico, con el fin de imitar el estado de transición de la catálisis por la proteasa, que es el intermediario catalítico que une la enzima con mayor fuerza (v. fig. 37-10). Los inhibidores diseñados, a diferencia del péptido original y el estado de transición nativo, no pueden ser escindidos por esta enzima. En el cuadro 37-3 se comenta la evolución de estos inhibidores simétricos hasta llegar al ritonavir (v. también fig. 37-10).

CUADRO 37-3. Desarrollo del ritonavir

El desarrollo del ritonavir es un ejemplo de diseño farmacológico basado en la estructura («racional»). Los científicos comenzaron con un modelo del estado de transición que se forma durante la escisión de un sustrato por la proteasa del VIH (v. fig. 37-10). Se diseñó un análogo del estado de transición, utilizando sólo un residuo a cada lado del sitio de escisión. Sabiendo que la proteasa del VIH es un dímero simétrico, los científicos decidieron utilizar el mismo residuo (fenilalanina) a ambos lados del sitio de escisión, con un grupo CHOH que imita el estado de transición como centro de la simetría. Esta molécula, A-74702, era un inhibidor muy débil de la proteasa del VIH, pero añadiendo grupos simétricos a ambos extremos para formar A-74704 (v. fig. 37-10, donde Val es valina y Cbz es carbobenziloxi) se multiplicó por más de 40 000 su potencia (CI_{50} = 5 nM). Sin embargo, todos los intentos de modificar el A-74704 para mejorar su solubilidad acuosa también terminaban disminuyendo su potencia, por lo que un potente inhibidor parecido, el A-75925, en el que el centro de simetría era un enlace C-C entre dos grupos CHOH, se convirtió en el molde para nuevas modificaciones. Los cambios simétricos a ambos extremos de la molécula dieron lugar a un inhibidor soluble y muy potente, el A-77003. No obstante, este compuesto no tenía biodisponibilidad oral. Nuevas modificaciones, que eliminaron el grupo OH central y alteraron otras porciones en cada extremo de la molécula, dieron lugar a un compuesto, el ritonavir, que era menos soluble pero tenía una actividad antivírica mejor y una buena biodisponibilidad oral. Las concentraciones plasmáticas que se podían conseguir durante el tratamiento con ritonavir superaban con creces la concentración necesaria para que hubiera actividad antivírica. En el proceso de diseño farmacológico basado en la estructura, las modificaciones sucesivas de estas moléculas se beneficiaron de las imágenes obtenidas con técnicas de rayos X de las estructuras de la proteasa del VIH formando complejo con cada inhibidor. Mediante el examen de estas estructuras, los científicos pudieron tener una base sólida sobre los grupos químicos específicos que era preciso añadir o sustraer. El resultado fue el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, de gran utilidad terapéutica.

Si bien un diseño inteligente no garantiza que un fármaco sea activo contra un virus mediante los mecanismos previstos, los inhibidores de la proteasa sí actúan como se esperaba. Los compuestos son potentes en citocultivos, aunque, a menudo, menos potentes contra la replicación vírica que contra la propia enzima *in vitro*. Como se preveía, las células infectadas por el VIH expuestas a inhibidores de la proteasa continúan produciendo proteínas víricas, pero éstas no se procesan de forma eficaz. De las células infectadas brotan partículas víricas, pero son inmaduras y no infecciosas. Existen datos convincentes de que los inhibidores de la proteasa funcionan como era de esperar a partir de la observación de los datos cartográficos, según la cual las mutaciones que provocan resistencia farmacológica coinciden con secuencias del VIH que codifican la proteasa.

Los inhibidores de la proteasa, utilizados en combinación con otros antirretrovíricos, han tenido un gran impacto en el tratamiento del sida (v. cuadro 37-1). No obstante, también han presentado efectos adversos inesperados en la distribución de la grasa corporal y alteraciones metabólicas, y se sabe poco de los mecanismos que desencadenan estos efectos adversos.

Inhibidores de la liberación vírica

El diseño racional también ha dado lugar al desarrollo de inhibidores de las neuraminidasas del virus de la gripe. El fundamento de estos inhibidores, que bloquean la liberación vírica desde la célula hospedadora, se deriva del mecanismo de adhesión y liberación víricas. El virus de la gripe se adhiere a las células mediante interacciones entre la hemaglutinina, una proteína presente en la envoltura vírica, y porciones de ácido siálico, que se encuentran en numerosas glucoproteínas de superficie celular. Tras la descarga del virus de la gripe desde las células al finalizar un ciclo de replicación, la hemaglutinina presente en los viriones activos se une de nuevo a las porciones de ácido siálico, lo que encadena de nuevo los viriones a la superficie celular e impide la liberación vírica. Para vencer este problema, el virus de la gripe codifica una enzima unida a la envoltura, llamada **neuraminidasa,** que escinde el ácido siálico de las glucoproteínas de membrana, permitiendo así la liberación del virus. Sin la neuraminidasa, el virus permanece encadenado y no puede diseminarse por otras células. En 1992 se dilucidó la estructura del complejo neuraminidasa-ácido siálico, que reveló que el ácido siálico ocupa dos de los tres bolsillos bien formados de la enzima. Partiendo en gran medida de esta estructura, se diseñó un nuevo análogo del ácido siálico para maximizar interacciones energéticamente favorables en los tres potenciales bolsillos de unión (fig. 37-11). Este compuesto, conocido ahora como **zanamivir,** inhibe la neuraminidasa con una afinidad (K_i) aproximada de 0,1 nM. El zanamivir es activo tanto contra el virus A como contra el virus B de la gripe, con potencias del orden de 30 nM aproximadamente. Los estudios sobre mutantes resistentes confirman el mecanismo de acción antes descrito. Sin embargo, el zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad oral y debe administrarse mediante inhalación.

Los intentos de mejorar las propiedades farmacocinéticas del zanamivir dieron lugar a un nuevo fármaco, el **oseltamivir** (v. fig. 37-11), cuya disponibilidad oral es del 75 % aproximadamente. El oseltamivir se une bien a dos de los tres bolsillos de unión de la neuraminidasa. Cuando se administra como tratamiento profiláctico, reduce el número de casos de gripe en poblaciones predispuestas (p. ej., los ancianos que viven en residencias). Tanto el oseltamivir como el zanamivir reducen la duración de los síntomas gripales en pacientes ya infectados por el virus. Sin embargo, la reducción sólo es de 1 día por término medio y, aun así, para conseguir este pequeño efecto es preciso haber tomado los fármacos en los dos primeros días de inicio de los síntomas. Aunque se reconoce que siquiera un día menos de gripe es ya un efecto beneficioso, hay grandes discrepancias acerca de si el beneficio compensa el coste de estos fármacos y sus posibles efectos adversos. Además, cada vez es mayor la preocupación por la aparición de resistencia a estos fármacos, aunque ésta se ha producido con menor frecuencia que con los adamantanos. Quizá sea mejor conocida la eficacia aparente del oseltamivir en la prevención de la enfermedad y mortalidad en humanos debidas a la gripe por el virus H5N1 (la denominada «gripe aviar») o la cepa pandémica del virus H1N1 («gripe porcina») en 2009, que dio lugar a que se hiciera acopio de este fármaco. No obstante, los inhibidores de la neuraminidasa constituyen un triunfo del diseño racional de fármacos.

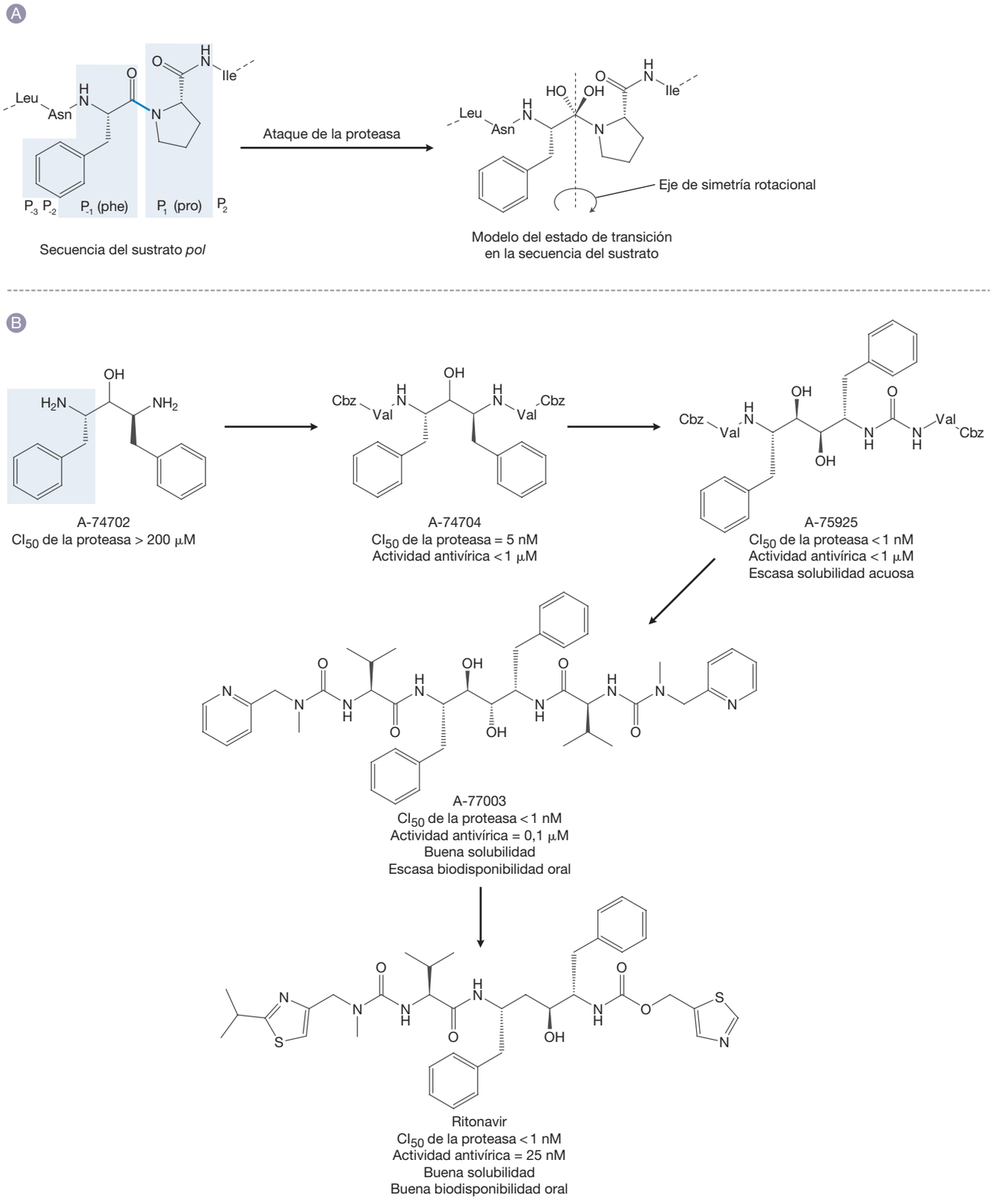


FIGURA 37-10. Fases de la evolución de la síntesis del ritonavir. A) El producto génico *pol* del VIH tiene una secuencia fenilalanina (Phe)-prolina (Pro) que es un sitio de escisión poco frecuente de las proteasas humanas. La proteasa del VIH escinde este enlace Phe-Pro. El estado de transición de la reacción de la proteasa incluye un eje rotacional de simetría. **B)** El desarrollo basado en la estructura de un inhibidor selectivo de la proteasa del VIH comenzó con un compuesto (A-74702) que contenía dos análogos de fenilalanina y una unión CHOH entre ellos. Este compuesto, que tenía una débil actividad inhibidora, se modificó después para maximizar la actividad antiproteasa al tiempo que se maximizaba también la actividad antivírica, la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad oral. La maximización de la actividad antiproteasa se objetivó a través de la reducción progresiva de la CI_{50} (CI_{50}: concentración necesaria de fármaco para inhibir la actividad de la enzima en un 50 %). Véase el cuadro 37-3 para obtener más información.

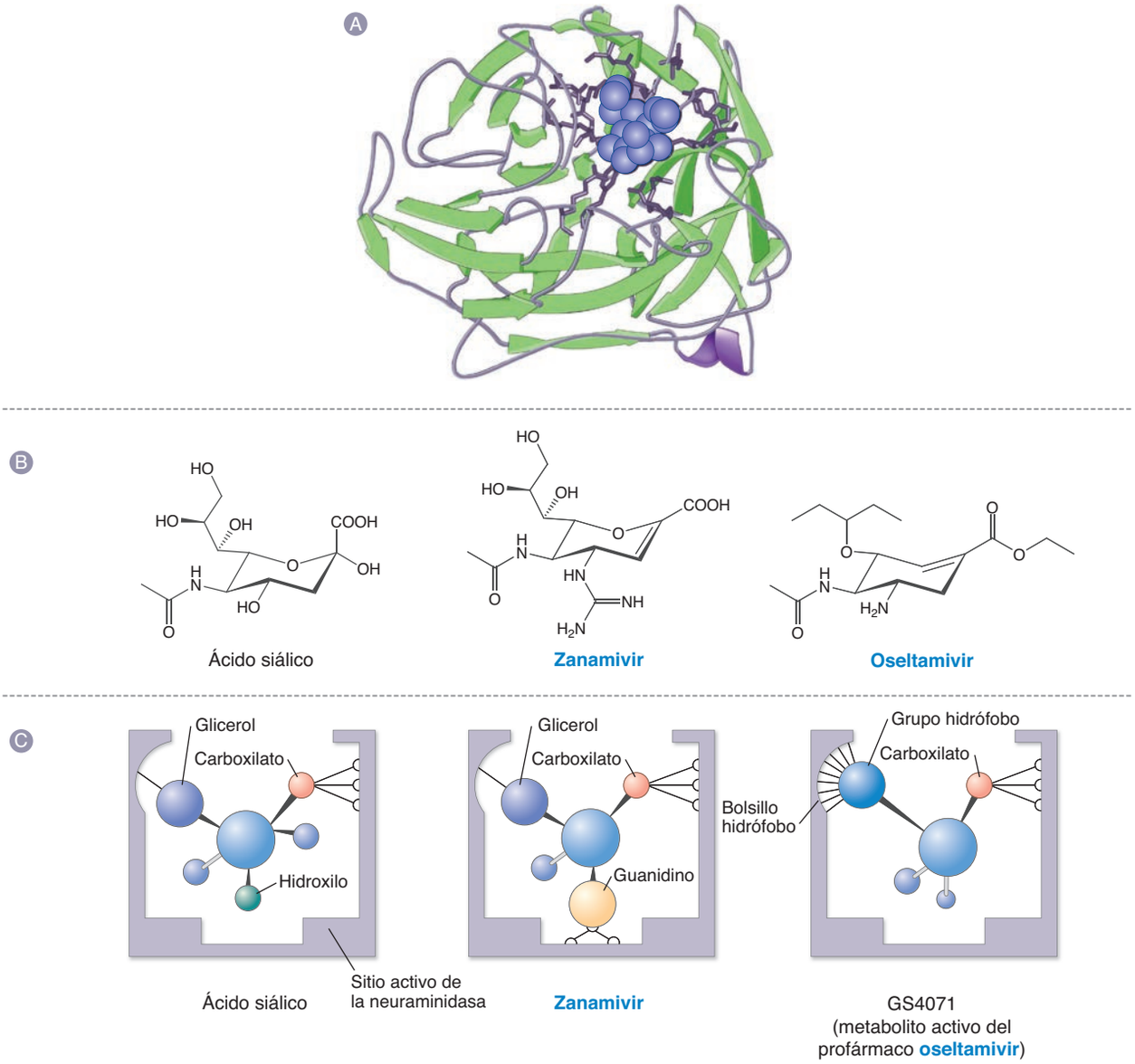


FIGURA 37-11. Diseño basado en la estructura de los inhibidores de la neuraminidasa. A) Se muestra un modelo de ácido siálico (estructura tridimensional) unido a la neuraminidasa del virus A de la gripe, y los aminoácidos que se unen al ácido siálico se muestran en forma de palitos. Esta estructura se utilizó para diseñar los análogos del estado de transición que se unen a la neuraminidasa más estrechamente que el ácido siálico, lo que dio lugar a potentes inhibidores de la enzima. **B)** Estructuras del ácido siálico y los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir y oseltamivir. **C)** Diagrama del sitio activo de la neuraminidasa del virus de la gripe, en el que se muestra la unión del ácido siálico, zanamivir, y GS4071 a varios puntos distintos del sitio activo. (Oseltamivir es el profármaco etiléster de GS4071.)

Fármacos antivíricos con mecanismos de acción desconocidos

Pese al éxito cada vez mayor del diseño racional de fármacos, diversos fármacos antivíricos actúan mediante mecanismos de acción desconocidos o que sólo se conocen en parte. Algunos, como el fomivirseno, se diseñaron en principio para que actuasen mediante un mecanismo específico, pero luego se observó que tenían otros efectos farmacológicos. Otros, como la ribavirina, se descubrieron de forma empírica.

Fomivirseno

El **fomivirseno** es un fármaco anti-CMV diseñado como oligonucleótido antisentido. Los oligonucleótidos antisentido actúan sobre ARN específicos. Desde el punto de vista estadístico, un oligonucleótido complementario del ARN vírico con más de 15 bases de longitud tendrá un sitio de unión que será exclusivo para el virus con respecto al genoma humano en su totalidad. Un oligonucleótido de estas características deberá poder formar un par de bases con el segmento de ARN específico del virus y alterar su función favoreciendo la degradación del ARN o, con menor frecuencia, inhibiendo el procesamiento o traducción del ARN. Si el ARN vírico es un ARNm, la unión del oligonucleótido debe impedir la síntesis de la proteína codificada por el ARNm.

El fomivirseno es el primer oligonucleótido farmacológico autorizado por la FDA. Es un oligonucleótido fosforotioato (es decir, el azufre sustituye uno de los oxígenos en el esqueleto de fosfodiéster) diseñado para unirse a un ARNm que codifica la **IE2,** una proteína reguladora de los genes del CMV. A pesar de su gran carga negativa, los oligonucleótidos penetran en la

célula con una eficacia relativamente buena. En citocultivos, en condiciones apropiadas, el fomivirseno es más potente que el ganciclovir contra el CMV, con actividad a concentraciones submicromolares.

A pesar de su diseño, no se conoce con total seguridad que el fomivirseno actúe uniéndose al ARNm de la IE2. Las alteraciones en la secuencia del fomivirseno que reducen de manera sustancial la formación de pares de bases no disminuyen significativamente la actividad antivírica, mientras que otras alteraciones, que no reducen sustancialmente la formación de pares de bases, pueden disminuir en gran medida la actividad antivírica. Se ha aislado un mutante del CMV resistente, pero su mutación no se encuentra en la región complementaria al fomivirseno. En todo caso, el fármaco está autorizado para el tratamiento de enfermedades oftálmicas por CMV, como la retinitis por CMV. El paciente debe estar muy predispuesto a recibir el tratamiento, eso sí, ya que este fármaco se administra por vía intravítrea; además, al disminuir la incidencia de retinitis por CMV en el mundo desarrollado, gracias al uso de tratamientos antirretrovíricos combinados, el fomivirseno se usa poco.

Pese a estas limitaciones, el fomivirseno puede allanar el camino para el desarrollo de otros fármacos a base de oligonucleótidos. En particular, se están tratando de desarrollar ARN interferentes pequeños (ARNip) como fármacos antivíricos que inducen la escisión de los ARNm víricos. En última instancia, el ARN antisentido, los ARNip, las ribozimas víricas e incluso las proteínas inhibidoras pueden administrarse gracias a los métodos de la terapia génica. Además, los abordajes a través del ARN antisentido y la terapia génica pueden favorecer la comprensión de la función de los genes de las células víricas y hospedadoras.

Docosanol

El ***n*-docosanol** es un alcohol saturado de 22 átomos de carbono con actividad contra el VHS y algunos otros virus con envoltura. A pesar de que se sabe desde hace mucho que los alcoholes saturados de cadena más corta inactivan la infecciosidad del virión, aunque también presentan citotoxicidad, se ha señalado que el docosanol carece de citotoxicidad significativa. Los estudios de citocultivos indican que el docosanol actúa, al menos en parte, entre la fase de adherencia del VHS y la fase de traducción de las proteínas víricas, con algunos efectos sobre la penetración del virus a determinadas dosis. Para que sea evidente un efecto antivírico, las células deben recibir tratamiento previo con docosanol durante unas horas y hay evidencias de que, durante ese tiempo, el docosanol se metaboliza e incorpora en las membranas de las células hospedadoras. No obstante, no está claro en qué se fundamenta la selectividad de su acción antivírica; no se ha comunicado la existencia de mutantes resistentes al docosanol que pudieran arrojar luz sobre el mecanismo de acción del fármaco. El docosanol está autorizado por la FDA como tratamiento tópico de venta sin receta para infecciones por VHS bucales y faciales (herpes labial), si bien su eficacia clínica es dudosa, al igual que la relación de esta posible eficacia con un efecto antivírico.

Ribavirina

La **ribavirina** se ha promocionado como «antivírico de amplio espectro» y, de hecho, presenta actividad contra numerosos virus *in vitro* y es eficaz contra varios *in vivo*. Sin embargo, en pacientes sólo se ha autorizado su uso en aerosol (en realidad, aplicación tópica directa en los pulmones) para infección grave por virus respiratorio sincitial (VRS), y únicamente en combinación con un interferón para infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Desde el punto de vista estructural, la ribavirina difiere de otros análogos nucleosídicos en que tiene una porción glucídica natural (ribosa) unida a una molécula sintética similar a una base que se asemeja principalmente a las purinas (adenina o guanina) (v. fig. 37-5). Aún no se comprende bien su mecanismo de acción. La ribavirina se convierte en un monofosfato por acción de la adenosina cinasa celular y se sabe que inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa celular, reduciendo así las reservas de GTP (guanosina 5'-trifosfato) celular (v. cap. 38). A primera vista no parecería probable que este mecanismo confiriese una actividad antivírica selectiva, si bien hay estudios de ciertos mutantes víricos que respaldan esta idea. Es posible que algunas enzimas víricas concretas, como la que añade casquetes de 7-metilguanosina al ARNm, tengan valores de K_m más altos (y, por lo tanto, una afinidad menor) para la GTP que la mayoría de las enzimas celulares. De este modo, la disminución de las concentraciones de GTP intracelular por debajo de los valores de K_m de estas enzimas víricas podría tener un efecto antivírico selectivo.

La inhibición de la ARN polimerasa vírica podría suponer un posible segundo mecanismo de acción selectivo de la ribavirina. Es interesante señalar que tanto la ribavirina difosfato como la ribavirina trifosfato ejercen una actividad inhibidora contra las ARN polimerasas de ciertos virus.

Un tercer mecanismo posible implica a la ARN polimerasa vírica. La naturaleza propensa a errores de esta enzima da lugar a una incidencia elevada de mutaciones y se ha demostrado que la ribavirina aumenta la frecuencia de mutación de varios virus (incluido el VHC) cuando se estudia en un sistema de replicación *in vitro*. Se cree que el aumento de la frecuencia de mutaciones se debe a la incorporación de la ribavirina en el ARN (sin finalización de la cadena), aunque también podrían contribuir a este aumento los efectos de la ribavirina sobre las reservas de GTP. Según el mecanismo propuesto, denominado «error catastrófico», el aumento de la frecuencia de mutaciones hace que la frecuencia de errores, ya elevada, característica de la polimerasa «exceda el límite» del «umbral de error», de forma que la producción de genomas víricos funcionales es escasa o nula. Este concepto es interesante pero controvertido. Por ejemplo, en el gen de la ARN polimerasa vírica no se han detectado mutaciones que hagan que la replicación del ARN del VHC se vuelva resistente a la ribavirina.

Se desconoce si alguno de los mecanismos de acción propuestos para la ribavirina es relevante para explicar el efecto terapéutico de este fármaco en infecciones por el VRS o el VHC humanos. De hecho, en el caso del VHC, es posible que algunos de los efectos terapéuticos de la ribavirina estén mediados por el sistema inmunitario. Un mayor conocimiento de los mecanismos de acción de la ribavirina puede dar lugar a que se obtengan mejores tratamientos antivíricos.

Fármacos que modulan el sistema inmunitario

Existen tres clases de fármacos que actúan utilizando los procesos inmunitarios del hospedador para tratar infecciones víricas: las vacunas, los interferones y el imiquimod. Para obtener más información sobre el sistema inmunitario, véase el capítulo 41.

La **inmunización activa y pasiva** inhibe la infección vírica al proporcionar anticuerpos contra las proteínas de la envoltura vírica; estos anticuerpos bloquean después la adhesión y la penetración de los viriones en las células y aumentan la eliminación de éstos. Algunos anticuerpos son directamente viricidas, al provocar la destrucción o inactivación de los viriones antes de que el virus pueda interactuar con su receptor o receptores en las células diana. Por supuesto, numerosas vacunas sirven como ejemplo de inmunización activa contra los virus (p. ej.,

sarampión, parotiditis, rubéola, hepatitis B) y la mayoría de las vacunas se usa de forma profiláctica. Un ejemplo de vacuna utilizada terapéuticamente es la **vacuna contra la rabia,** que puede salvar la vida de los sujetos ya infectados por el virus de la rabia. Son ejemplos de inmunización pasiva el uso profiláctico de mezclas de inmunoglobulinas humanas con actividad contra el VRS o de un anticuerpo monoclonal humanizado, el **palivizumab,** para prevenir la infección por VRS en poblaciones pediátricas de alto riesgo.

Los interferones y el imiquimod se aprovechan de la respuesta inmunitaria innata (v. cap. 41) y no actúan de manera directa contra los productos génicos víricos. Los interferones fueron inicialmente identificados como proteínas producidas en respuesta a infecciones por virus y con capacidad de inhibir la replicación de esos mismos virus o de otros. Hay dos tipos principales de interferones. Los **interferones de tipo I** incluyen el **interferón α** y el **interferón β,** que son producidos por numerosos tipos de células e interactúan con el mismo receptor de superficie celular. Los **interferones de tipo II** incluyen el **interferón γ,** que habitualmente producen las células del sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, y que interactúa con un receptor distinto. La interacción de los interferones con sus receptores induce una serie de eventos de señalización que activan o inducen la expresión de las proteínas que combaten las infecciones víricas. Un ejemplo de una proteína de este tipo que se comprende relativamente bien es una proteína cinasa llamada **PKR** que es activada por ARN bicatenario. (El ARN bicatenario se produce a menudo durante las infecciones víricas.) La proteína PKR fosforila un componente de la maquinaria de traducción del hospedador, lo que desactiva la síntesis de las proteínas y, de este modo, la producción de virus en las células infectadas.

El **interferón α** suele utilizarse como agente terapéutico para el tratamiento de las hepatitis B y C, el condiloma acuminado (que está causado por algunos virus del papiloma humano [VPH]) y el sarcoma de Kaposi (que está causado por herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi [VHSK], también conocido como herpesvirus humano de tipo 8). El interferón α suele administrarse en una forma modificada con polietilenglicol (pegilado) para mejorar su perfil farmacocinético tras la inyección. Aunque se comprende relativamente bien el mecanismo mediante el cual los interferones inhiben la replicación de algunos virus (p. ej., mediante la inducción de la proteína PKR), es poco lo que se sabe de los mecanismos mediante los cuales los interferones actúan contra el VHC, el VHB, los VPH y el VHSK. Es interesante destacar que todos estos virus codifican proteínas que inhiben la acción de los interferones. Entender los mecanismos de esta inhibición puede ayudar a comprender la acción de los interferones en la inhibición de la replicación vírica, un área en la que se está investigando de forma activa.

El interferón α también se emplea para tratar algunas neoplasias malignas relativamente raras, y el **interferón β** se usa en el tratamiento de la esclerosis múltiple. También, en estos casos, es poco lo que se sabe de los mecanismos mediante los cuales los interferones ejercen sus efectos terapéuticos.

El **imiquimod** está autorizado para el tratamiento de algunas enfermedades causadas por los VPH. Interactúan con los receptores de tipo Toll TLR7 y TLR8 para amplificar la inmunidad innata, incluida la secreción de interferones. Los receptores de tipo Toll son proteínas de membrana que reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos. La activación de este tipo de receptores induce eventos de señalización intracelular importantes para la defensa contra microorganismos patógenos. En el caso del imiquimod, se desconoce el modo exacto en que esta estimulación permite el tratamiento eficaz de las enfermedades causadas por VPH.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Las distintas fases del ciclo de vida vírico proporcionan una base para entender los mecanismos de acción de los fármacos antivíricos disponibles en la actualidad y para desarrollar nuevos tratamientos antivíricos. La gran mayoría de los antivíricos disponibles hoy en día inhibe los virus en la fase de replicación del genoma, aprovechándose para ello de las diferencias estructurales y funcionales entre las polimerasas víricas y las de las células hospedadoras. Además, el maraviroc y la enfuvirtida (T-20) inhiben la adhesión y la penetración víricas; los adamantanos, el denudamiento vírico; los inhibidores de la proteasa, la maduración vírica, y los inhibidores de la neuraminidasa, la liberación vírica. No obstante, es importante tener presente que muchos de estos fármacos sólo inhiben un virus (p. ej., el VIH) y, en algunos casos, sólo una especie de ese virus (p. ej., el VIH-1, pero no el VIH-2). Sólo un pequeñísimo porcentaje de los virus reconocidos causantes de enfermedades pueden combatirse de forma eficaz con los tratamientos antivíricos disponibles en la actualidad. No obstante, se han hecho grandes avances. En el momento de la redacción de este capítulo, la FDA está revisando nuevos fármacos antivíricos específicos para el VHC. En el caso del señor M., el tratamiento del VIH con una combinación de fármacos pudo reducir las cargas víricas hasta niveles indetectables y retrasar la progresión del sida durante muchos años. Aunque los tratamientos antivíricos no permiten todavía prevenir o curar esta enfermedad, ya han permitido reducir la morbimortalidad del VIH/sida en millones de personas.

Lecturas recomendadas

Coen DM, Richman DD. Antiviral agents. In: Knipe DM, Howley PN, Griffin DE, et al., eds. *Fields virology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. *(Revisión detallada de los aspectos generales y específicos de los mecanismos y usos de los fármacos antivíricos.)*

Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, et al. The molecular basis of the specific anti-influenza inhibition of amantadine. *EMBO J* 1985;4:3021–3024. *(Este trabajo clásico ilustra el modo en que la genética vírica puede utilizarse para identificar una diana farmacológica.)*

LaBranche C, Galasso G, Moore JP, et al. HIV fusion and its inhibition. *Antiviral Res* 2001;50:95–115. *(Resume los conocimientos sobre la fusión del VIH e incluye un comentario sobre los inhibidores de la fusión en fase de investigación.)*

von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993;363:418–423. *(Describe la obtención del zanamivir mediante el diseño basado en la estructura.)*

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *Br Med J* 2004;328:249–256. *(Revisa los tratamientos combinados utilizados en el tratamiento del VIH.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones víricas

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN Y LA PENETRACIÓN VÍRICAS *Mecanismo: el maraviroc bloquea el receptor de quimiocinas CCR5. La enfuvirtida bloquea la adhesión y la penetración del VIH mediante la inhibición de la fusión de la envoltura del VIH con la membrana plasmática del hospedador, mediada por la gp41*				
Maraviroc	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	*Hepatotoxicidad, infarto de miocardio/isquemia, síndrome de reconstitución inmunitaria, riesgo de infección* Exantema, mareo, infección de las vías respiratorias altas, fiebre	Hipersensibilidad al maraviroc	El maraviroc bloquea la infección por cepas del VIH que utilizan el CCR5 para su adhesión y penetración, pero no es activo contra cepas del VIH que utilizan el receptor CXCR4 Usado en combinación con otros antirretrovíricos en pacientes con cargas víricas detectables continuamente o con virus multirresistentes
Enfuvirtida (T-20)	VIH	*Síndrome de Guillain-Barré, insuficiencia renal, trombocitopenia, neutrocitopenia, eosinofilia* Neuropatía periférica, parálisis del sexto par, conjuntivitis	Hipersensibilidad a la enfuvirtida	La enfuvirtida es un péptido que debe administrarse en forma inyectable dos veces al día Usado en combinación con otros fármacos antirretrovíricos en pacientes cuyo VIH no pudo controlarse con otros antirretrovíricos
INHIBIDORES DEL DENUDAMIENTO VÍRICO *Mecanismo: inhiben el denudamiento del virus A de la gripe mediante el bloqueo de M2, un canal de protones que acidifica el interior del virus; la acidificación es necesaria para disociar la proteína de la matriz vírica de la ribonucleoproteína vírica*				
Amantadina **Rimantadina**	Gripe A Parkinsonismo (amantadina)	*Síndrome neuroléptico maligno, reagudización de trastornos mentales* Hipotensión ortostática, edema periférico, molestias gastrointestinales, confusión, mareo, insomnio, irritabilidad, alucinaciones	Hipersensibilidad a la amantadina o la rimantadina	La rimantadina causa menos efectos neurológicos que la amantadina El uso de estos fármacos ha quedado relegado en gran medida gracias a los inhibidores de la neuraminidasa
ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS ANTIHERPESVIRUS *Mecanismo: la fosforilación del fármaco por acción de las cinasas víricas da lugar a la inhibición de la síntesis del ADN en las células infectadas por el virus. El aciclovir, el valaciclovir, el famciclovir, el penciclovir, el ganciclovir y el valganciclovir son fosforilados por las cinasas víricas y, después, inhiben la ADN polimerasa vírica. El cidofovir es fosforilado por enzimas celulares y, después, inhibe la ADN polimerasa del CMV*				
Aciclovir **Valaciclovir**	Virus del herpes simple (VHS) Virus varicela-zóster (VVZ)	*Insuficiencia renal (administración intravenosa), púrpura trombocitopénica trombótica en pacientes inmunodeprimidos, alteraciones encefalopáticas, síndrome urémico hemolítico* Molestias gastrointestinales, agitación, mareo	Hipersensibilidad al aciclovir o al valaciclovir	El valaciclovir es un profármaco del aciclovir con una mayor biodisponibilidad oral
Penciclovir **Famciclovir**	VHS VVZ	*Eritema multiforme* Molestias gastrointestinales, cefalea	Hipersensibilidad al famciclovir o al penciclovir	El famciclovir es el profármaco 6-desoxi-diacetil del penciclovir
Ganciclovir **Valganciclovir**	Citomegalovirus (CMV)	Neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia, fiebre, flebitis	Neutrocitopenia grave Trombocitopenia grave	El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir con una mayor biodisponibilidad oral

Golan3e_CH37_cast.indd 670 18/03/12 20:12

Golan3e_CH37_cast.indd 671

Cidofovir	Retinitis por CMV	*Nefrotoxicidad, neutrocitopenia, acidosis metabólica, disminución de la presión intraocular* Molestias gastrointestinales, cefalea, exantema	Insuficiencia renal Fármacos nefrotóxicos concomitantes	Debe administrarse de forma concomitante con probenecid Larga semivida, requiere administración sólo una vez a la semana
Vidarabina **Idoxuridina** **Trifluridina**	Queratitis por VHS Rara vez vidarabina para infección grave por VHS o VZ	Irritación ocular, lagrimeo, intolerancia a la luz	Hipersensibilidad a vidarabina, idoxuridina o trifluridina	Primeros fármacos antivíricos contra el VHS, con mayor toxicidad que otros fármacos La trifluridina es de uso tópico oftálmico
ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS ANTIRRETROVÍRICOS Y CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) *Mecanismo: los análogos nucleosídicos antirretrovíricos son fosforilados por las cinasas celulares y, después, inhiben la transcriptasa inversa vírica. Los análogos nucleosídicos que actúan contra el VHB son también fosforilados por enzimas celulares y, luego, inhiben la polimerasa del VHB*				
Zidovudina (AZT) **Estavudina (d4T)** **Zalcitabina (ddC)** **Lamivudina (3TC)** **Emtricitabina (FTC)** **Didanosina (ddI)** **Abacavir**	VIH VHB (lamivudina)	*Neutrocitopenia, anemia, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, neuritis óptica, neuropatía periférica, hipersensibilidad mortal (abacavir)*	Hipersensibilidad a zidovudina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, emtricitabina, didanosina o abacavir	La toxicidad se debe, en su mayor parte, a la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial por acción de las formas trifosfato de estos fármacos La lamivudina es menos tóxica, posiblemente debido a su estructura de estereoisómero L La emtricitabina se administra una vez al día
Tenofovir **Adenofovir** **Entecavir**	VIH (tenofovir) VHB (adefovir, entecavir)	*Acidosis láctica, hepatotoxicidad (tenofovir), toxicidad renal (adefovir)*	Hipersensibilidad a tenofovir, adefovir o entecavir	La dosis de entecavir debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal moderada
INHIBIDORES DE LA ADN POLIMERASA NO NUCLEOSÍDICOS *Mecanismo: inhiben la ADN polimerasa directamente imitando el producto pirofosfato de la reacción de polimerización del ADN*				
Foscarnet	VHS CMV	*Insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico, convulsiones* Anemia, fiebre, molestias gastrointestinales	Administración concomitante de trióxido de arsénico, bepridil, levacetilmetadol, mesoridazina, pimozida, probucol, tioridazina, ziprasidona, pentamidina intravenosa	La principal toxicidad limitante de la dosis es insuficiencia renal
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS (ITINN) *Mecanismo: se unen al sitio catalítico de la transcriptasa inversa y, de este modo, impiden que la enzima una los desoxirribonucleótidos con la cadena del híbrido plantilla-cebador*				
Efavirenz **Nevirapina** **Delavirdina** **Etravirina**	VIH	Exantema, efectos psiquiátricos (depresión, ideación suicida), mareo, insomnio	La administración concomitante de fármacos metabolizados por la P450 3A4 está contraindicada para todos los ITINN: debe comprobarse el metabolismo de cualquier fármaco que se vaya a administrar de forma concomitante antes de prescribir los ITINN	Se desarrolla rápidamente resistencia, lo que obliga al uso de estos fármacos en combinación con otros antirretrovíricos

Continúa

18/03/12 20:12

Golan3e_CH37_cast.indd 672

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de las infecciones víricas *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA INTEGRACIÓN VÍRICA *Mecanismo: inhibe la integrasa, la enzima vírica que facilita la integración del VIH en el genoma celular*				
Raltegravir	VIH	*Riesgo de suicidio, insuficiencia renal, rabdomiólisis* Insomnio, náuseas, astenia, mareo, cefalea, cansancio	Hipersensibilidad al raltegravir	El raltegravir está autorizado para su uso sólo en combinación con otros antirretrovíricos
INHIBIDORES DE LA INTEGRACIÓN VÍRICA *Mecanismo: inhiben la proteasa del VIH necesaria para la maduración vírica; los viriones del VIH se replican y brotan de la célula, pero estas partículas no son infecciosas*				
Saquinavir **Ritonavir** **Amprenavir** **Fosamprenavir** **Indinavir** **Nelfinavir** **Lopinavir** **Atazanavir** **Tipranavir** **Darunavir**	VIH	Dislipidemia (colesterol, triglicéridos), lipodistrofia, hiperglucemia	Insuficiencia hepática grave Administración concomitante de los sustratos de la P450 3A4 con índices terapéuticos estrechos, incluidos derivados ergóticos, pimozida, midazolam, triazolam	El lopinavir se administra en combinación con ritonavir; el ritonavir inhibe la enzima P450 3A4, aumentando así los valores plasmáticos del lopinavir Muchos inhibidores de las proteasas son inductores y/o inhibidores de las enzimas del sistema del citocromo P450, especialmente de la enzima P450 3A4, con numerosas interacciones farmacológicas farmacocinéticas El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir con mayor biodisponibilidad oral
INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN VÍRICA *Mecanismo: inhiben la neuraminidasa del virus de la gripe, lo que hace que los viriones recién sintetizados permanezcan adheridos a la célula hospedadora*				
Zanamivir **Oseltamivir**	Virus A y B de la gripe	*Broncoespasmo, depresión respiratoria* Molestias gastrointestinales, cefalea, síntomas nasales	Hipersensibilidad a zanamivir u oseltamivir	Inhibe tanto el virus A como el virus B de la gripe El zanamivir se administra mediante inhalador El oseltamivir está autorizado tanto para profilaxis como para tratamiento; el zanamivir sólo está indicado para tratamiento El oseltamivir se utiliza para tratar enfermedades en humanos causadas por el virus H5N1 (gripe aviar) y el virus H1N1 (gripe porcina)
Fármacos antivíricos con mecanismo de acción desconocido *Mecanismo: véase el fármaco específico*				
Formivirseno	Retinitis por CMV (segunda línea)	Trastornos inflamatorios oculares, elevación pasajera de la presión intraocular	Tratamiento i.v. o intravítreo con cidofovir en un período de 2 a 4 semanas, debido al riesgo de inflamación ocular excesiva	El formivirseno fue diseñado como nucleótido antisentido, pero se desconoce su mecanismo real de acción Se administra por vía intravítrea

18/03/12 20:12

Ribavirina	Virus respiratorio sincicial (VRS) Virus de la hepatitis C (VHC) (en combinación con interferón α	*Bradiarritmia, hipotensión, pancreatitis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, hepatotoxicidad, infección bacteriana, suicidio* Exantema, molestias gastrointestinales, cefalea, conjuntivitis, cansancio	Embarazo o mujeres con riesgo de quedarse embarazadas (inhalación) Aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min (oral) Cardiopatía significativa (oral) Hemoglobinopatías (oral) Hepatitis autoinmunitaria (oral, en combinación con peginterferón α_{2a}) Descompensación hepática grave	La ribavirina puede inhibir la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que reduce los valores de GTP celular; también puede inhibir las ARN polimerasas víricas o hacer que las polimerasas sean más susceptibles a error Administrado en forma de aerosol para el tratamiento del VRS
Docosanol	Virus del herpes simple (VHS)	Cefalea, reacción en el lugar de aplicación	Hipersensibilidad al docosanol	El docosanol no produce toxicidad significativa Se desconoce su mecanismo de acción exacto
FÁRMACOS ANTIVÍRICOS QUE MODULAN EL SISTEMA INMUNITARIO *Mecanismo: los interferones activan las cascadas de la señalización que dan lugar a la producción de proteínas antivíricas, incluida la proteína cinasa R, que desactiva la maquinaria de traducción del hospedador en células infectadas por virus. El imiquimod interactúa con los receptores de tipo Toll para reforzar la inmunidad innata, incluida la secreción de interferones*				
Interferón α	VHC VHB Sarcoma de Kaposi Leucemia mielógena crónica Tricoleucemia Melanoma maligno Carcinoma de células renales	*Hemorragia digestiva, anemia aplásica, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, enfermedades autoinmunitarias, trastorno psicótico* Depresión, estado mental alterado, síntomas seudogripales	Hipersensibilidad al interferón α	Modificado con polietilenglicol (pegilado) para mejorar su perfil farmacocinético
Imiquimod	Virus del papiloma humano (VPH) Carcinoma basocelular Queratosis actínica	Irritación cutánea, incluidos eritema, erosión superficial y formación de costras, y sensación de quemazón	Hipersensibilidad al imiquimod	Lavarse las manos antes y después de su aplicación

Golan3e_CH37_cast.indd 673 18/03/12 20:12

38

Farmacología del cáncer: síntesis, estabilidad y mantenimiento del genoma

David A. Barbie y David A. Frank

INTRODUCCIÓN Y CASO 674-675
BIOQUÍMICA DE LA SÍNTESIS, ESTABILIDAD Y MANTENIMIENTO DEL GENOMA 675
Síntesis de nucleótidos 675
Síntesis de ribonucleótidos de purina 675
Síntesis de ribonucleótidos de pirimidina 675
Reducción de ribonucleótidos y síntesis de timidilatos 676
Síntesis de ácidos nucleicos 676
Reparación del ADN y mantenimiento de cromosomas 676
Reparación de los errores de emparejamiento 678
Reparación por escisión de bases 678
Reparación por escisión de nucleótidos 679
Reparación de roturas de doble cadena 679
Biología de los telómeros 681
Microtúbulos y mitosis 682
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 683
Inhibidores de la timidilato sintasa 684
Inhibidores del metabolismo de las purinas 684
Inhibidores de la ribonucleótido reductasa 685
Análogos de la purina y de la pirimidina que se incorporan al ADN 686
Fármacos que modifican directamente la estructura del ADN 686
Agentes alquilantes 686
Compuestos de platino 689
Bleomicina 691
Inhibidores de la topoisomerasa 691
Camptotecinas 691
Antraciclinas 691
Epipodofilotoxinas 691
Amsacrina 692
Inhibidores de microtúbulos 692
Inhibidores de la polimerización de microtúbulos: alcaloides de la vinca 692
Inhibidores de la despolimerización de microtúbulos: taxanos 692
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 693
Lecturas recomendadas 693

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer se ha basado tradicionalmente en el principio de que las células tumorales se encuentran en un continuo ciclo celular y por ello son más sensibles que las células sanas a la interferencia en la síntesis del ADN y la mitosis. En efecto, los **antimetabolitos,** una clase de fármacos análogos de los folatos endógenos, las purinas y las pirimidinas, que funcionan como inhibidores de las enzimas de síntesis de nucleótidos, fueron algunos de los primeros fármacos que se ensayaron como antineoplásicos. A finales de la década de 1940, Sidney Farber y sus compañeros administraron **aminopterina,** un compuesto antifolato, a pacientes con leucemia aguda y observaron remisiones temporales en más de la mitad de los pacientes.

Debido a su rápido crecimiento y división, se cree que las células cancerosas también son más sensibles que las células sanas a los efectos de los fármacos que lesionan el ADN. También en la década de 1940, las **mostazas nitrogenadas** –derivados de agentes cuyos efectos eran conocidos por causar depresión de la médula ósea en exposiciones durante la guerra– se ensayaron en pacientes con linfoma y leucemia, y se demostró que inducen remisiones.

Estos hallazgos, junto con otros, han conducido desde entonces al desarrollo de varias clases de fármacos antineoplásicos diseñados para competir con los componentes básicos de la síntesis del ADN y la mitosis o producir lesiones en el ADN y causar inestabilidad cromosómica, potenciando, por lo tanto, la citotoxicidad y la muerte celular programada **(apoptosis).** Lamentablemente, el margen terapéutico de estos fármacos es estrecho debido a que afectan a las células sanas en tejidos como el tracto gastrointestinal y la médula ósea, que están en constante división. El uso de la quimioterapia combinada con agentes de diferentes clases ha ayudado a mejorar la eficacia y reducir al mínimo las toxicidades superpuestas limitantes de la dosis, pero la capacidad de curar a pacientes con la mayoría de las formas de cáncer en estado avanzado sigue siendo limitada. En parte,

Golan3e_CH38_cast.indd 674 18/03/12 20:12

CASO

Un día, J. L., estudiante de posgrado de 23 años, que había gozado siempre de buena salud, notó un bulto duro en el testículo izquierdo mientras se duchaba. Preocupado, el médico de J. L. ordenó una ecografía, que mostró una masa sólida sugestiva de cáncer. Se le extirpó el testículo quirúrgicamente y el examen patológico confirmó el diagnóstico de cáncer testicular. Una radiografía de tórax reveló varios nódulos pulmonares, que fueron considerados la evidencia de la diseminación metastásica del cáncer. J. L. recibió varios ciclos de quimioterapia combinada, que incluían bleomicina, etopósido y cisplatino. Los nódulos pulmonares desaparecieron por completo. Un año después, J. L. pudo reanudar sus estudios y no había signos de recidiva del cáncer. Sin embargo, en cada visita de seguimiento, el médico de J. L. le preguntaba si estaba experimentando dificultades respiratorias.

Preguntas

1. ¿De qué manera la casualidad condujo al descubrimiento del cisplatino, el fármaco más eficaz contra el cáncer testicular?
2. ¿Cuál es la diana molecular de cada uno de los fármacos en el régimen de quimioterapia combinada de J. L.?
3. ¿Por qué el médico de J. L. le pregunta acerca de las dificultades respiratorias en cada visita de seguimiento?
4. ¿Mediante qué mecanismos la bleomicina, el etopósido y el cisplatino podrían actuar de forma sinérgica contra el cáncer testicular de J. L.?

esta limitación de la eficacia es debida al desarrollo de mecanismos de r**esistencia** múltiple, incluido el hecho de que las células tumorales evitan la apoptosis en respuesta a la lesión del ADN o al estrés. Además, es cada vez más evidente que las poblaciones de **células madre cancerosas** podrían tener bajas tasas de proliferación y otras propiedades que las vuelven resistentes a la quimioterapia citotóxica.

BIOQUÍMICA DE LA SÍNTESIS, ESTABILIDAD Y MANTENIMIENTO DEL GENOMA

El dogma central de la biología molecular afirma que el ADN contiene toda la información necesaria para codificar las macromoléculas celulares –específicamente, el ADN se transcribe en ARN que a su vez se traduce en proteínas. Los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleótidos, que son los componentes básicos del ADN y el ARN. La figura 38-1 A proporciona una visión general de la síntesis de nucleótidos y la figura 38-1 B muestra las etapas en las cuales algunos de los fármacos analizados en este capítulo inhiben el metabolismo de los nucleótidos.

Síntesis de nucleótidos

Los nucleótidos, precursores del ADN y el ARN, incluyen los nucleótidos de **purina** y los de **pirimidina.** Las purinas y las pirimidinas son las bases que se utilizan para determinar el código químico en el ADN y ARN. La adenina y la guanina son purinas; la citosina, la timina y el uracilo son pirimidinas. Los **nucleósidos** son derivados de purinas y pirimidinas conjugadas con ribosa o desoxirribosa. Los **nucleótidos** son ésteres de monofosfato, difosfato y trifosfato de los nucleósidos correspondientes. Por ejemplo, una base de adenina unida covalentemente a un azúcar (ribosa) y a un éster difosfato se llama **difosfato de adenosina (ADP).** Las distintas bases purínicas y pirimidínicas, los nucleósidos y los nucleótidos se muestran en la tabla 38-1.

La síntesis de los nucleótidos incluye tres tipos generales de reacciones secuenciales: *1)* la síntesis de los ribonucleótidos; *2)* la reducción de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, y *3)* la conversión de desoxiuridilato (dUMP) en desoxitimidilato (dTMP) (fig. 38-2). La síntesis de los ribonucleótidos es diferente para purinas y pirimidinas; por tanto, la síntesis de cada clase de moléculas se trata por separado. Todos los ribonucleótidos se reducen a desoxirribonucleótidos mediante una única enzima, la **ribonucleótido reductasa.** Los desoxirribonucleótidos generados a partir de ribonucleótidos y del dUMP se utilizan para la síntesis de ADN. Puesto que el folato es un cofactor esencial para la síntesis de ribonucleótidos de purina y dTMP, el metabolismo del folato se trata aparte (v. cap. 32).

Síntesis de ribonucleótidos de purina

La **adenina** y la **guanina,** las bases de purina que se muestran en la tabla 38-1, se sintetizan como componentes de ribonucleótidos (para la síntesis del ARN) y desoxirribonucleótidos (para la síntesis del ADN). Derivados de la adenina y la guanina, que incluyen ATP, GTP, AMPc y GMPc se utilizan también para el almacenamiento de energía y la señalización celular. La síntesis de las purinas se inicia con la formación de **inosinato** (**IMP,** monofosfato de inosina) a partir de un fosfato de ribosa, grupos derivados de los aminoácidos glicina, aspartato y glutamina, y las transferencias de un carbono catalizadas por el **tetrahidrofolato (THF),** tal y como se muestra en la figura 38-2.

Debido al papel fundamental del THF en la síntesis de las purinas, una estrategia de gran importancia para la quimioterapia es reducir la cantidad de THF disponible para la célula y, por tanto, inhibir la síntesis de las purinas.

La figura 38-3 muestra el papel fundamental del IMP en la síntesis de las purinas. El IMP puede ser aminado para dar AMP, u oxidado para dar GMP. A su vez, el AMP y el GMP pueden convertirse en ATP y GTP, respectivamente, y luego se incorporan al ARN o son reducidos a dAMP y dGMP, respectivamente, tal como se describe a continuación.

Las bases de purina, los nucleósidos y los nucleótidos son fácilmente interconvertibles por varias enzimas en la célula. En una reacción de este tipo, la enzima **adenosina desaminasa (ADA)** cataliza la conversión irreversible de la adenosina o la 2'-desoxiadenosina a inosina o 2'-desoxinosina, respectivamente. La inhibición de la ADA hace que los depósitos intracelulares de adenosina y 2'-desoxiadenosina superen a los de las otras purinas, dando lugar a efectos metabólicos tóxicos para la célula (v. la discusión sobre pentostatina más adelante).

Síntesis de ribonucleótidos de pirimidina

Los ribonucleótidos de pirimidina se sintetizan según la vía metabólica que se muestra en la figura 38-4. El anillo básico de la pirimidina, el orotato, se forma a partir de carbamoilfosfato y aspartato. Posteriormente, el orotato reacciona con una ribosa

fosfato; el producto de la descarboxilación de esta reacción es el **uridilato** (**UMP,** monofosfato de uridina). Al igual que con el IMP en la síntesis de purinas, el UMP tiene un papel importante en la síntesis de las pirimidinas. El propio UMP es un nucleótido componente del ARN, así como el precursor común de los componentes del ARN y ADN –citidilato (CMP), desoxicitidilato (dCMP) y desoxitimidilato (dTMP). El CTP se forma mediante la aminación del UTP.

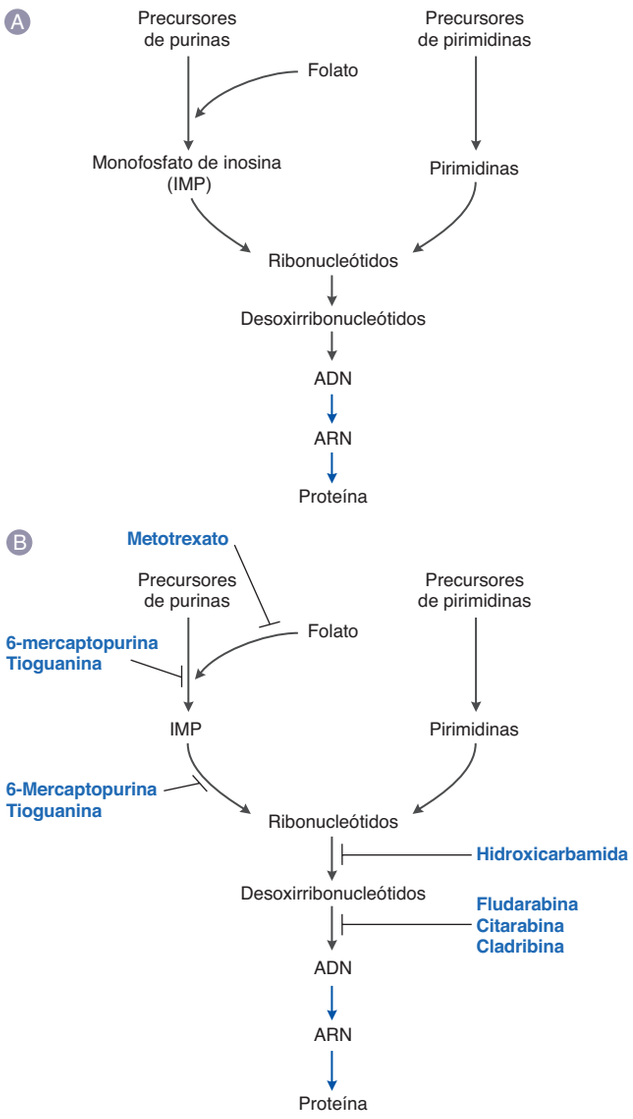


FIGURA 38-1. Resumen de la biosíntesis *de novo* de nucleótidos. A) El folato es un cofactor esencial en la síntesis de monofosfato de inosina (IMP), del cual derivan todos los nucleótidos de purina. La síntesis de pirimidina no requiere folato, aunque sí se requiere para la metilación del desoxiuridilato (dUMP) a desoxitimidilato (dTMP) (v. fig. 38-2). Los ribonucleótidos contienen una de las bases de purina o pirimidina unidas a la ribosa fosfato. La consiguiente reducción de la ribosa en posición 2' produce desoxirribonucleótidos. Los desoxirribonucleótidos se polimerizan para formar el ADN, mientras que los ribonucleótidos se utilizan para formar el ARN *(no mostrado en la figura).* El dogma central de la biología molecular afirma que el código del ADN determina la secuencia del ARN (transcripción) que, a su vez, se traduce en proteínas. **B)** El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que impide la utilización del folato en la síntesis de nucleótidos de purina y dTMP. La 6-mercaptopurina y la tioguanina inhiben la formación de nucleótidos de purina. La hidroxicarbamida inhibe la enzima que convierte los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. La fludarabina, la citarabina y la cladribina son análogos de la purina y la pirimidina que inhiben la síntesis del ADN. El 5-fluorouracilo inhibe la enzima que convierte dUMP en dTMP *(no mostrado en la figura).*

Reducción de ribonucleótidos y síntesis de timidilatos

Los ribonucleótidos ATP, GTP, UTP y CTP, que son necesarios para la síntesis del ARN, se ensamblan sobre una plantilla de ADN y se unen para formar el ARN. Alternativamente, los ribonucleótidos pueden experimentar un proceso de reducción de la ribosa en la posición 2' para formar los desoxirribonucleótidos dATP, dGTP, dUTP y dCTP. La conversión de los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos es catalizada por la enzima **ribonucleótido reductasa.** (En realidad, esta enzima utiliza como sustratos las formas difosfato de los cuatro ribonucleótidos para producir dADP, dGDP, dUDP y dCDP; no obstante, los nucleótidos pueden ser fácilmente interconvertibles entre sus formas de monofosfato, difosfato y trifosfato.)

Nótese que en las figuras 38-2 a 38-4 la ribonucleótido reductasa cataliza la formación de los precursores del ADN, es decir dATP, dGTP y dCTP. Sin embargo, el dTTP, también precursor de ADN, no es sintetizado directamente por la ribonucleótido reductasa. Más bien, el dUMP debe ser modificado para formar el dTMP. Como puede observarse en la tabla 38-1, el dTMP es el resultado de la metilación de dUMP. La metilación de dUMP a dTMP es catalizada por la **timidilato sintasa,** con el metilentetrahidrofolato (MTHF) actuando como donador del grupo metilo (v. fig. 38-4). Una vez que el MTHF dona su grupo metilo, éste se oxida a dihidrofolato (DHF). El DHF debe reducirse a THF mediante la **dihidrofolato reductasa (DHFR)** y luego convertirse en MTHF con el fin de actuar como cofactor para otro ciclo de la síntesis de dTMP. La inhibición de la DHFR impide la regeneración de THF y, por lo tanto, inhibe la conversión de dUMP en dTMP, teniendo finalmente como resultado un nivel insuficiente de dTMP celular para la replicación del ADN.

Síntesis de ácidos nucleicos

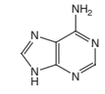
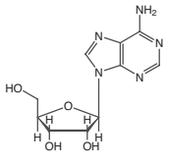
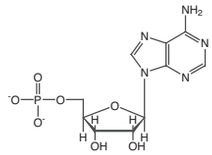
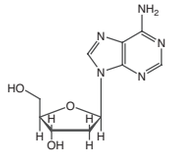
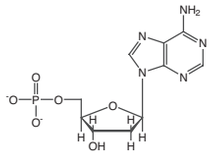
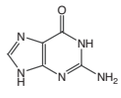
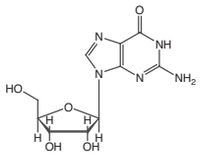
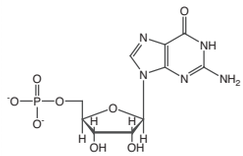
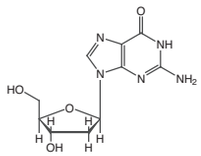
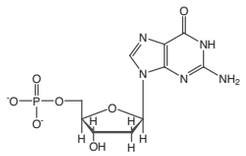
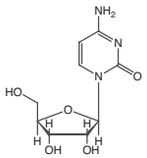
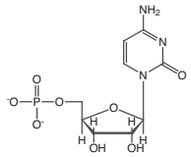
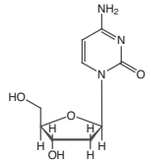
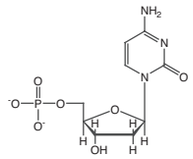
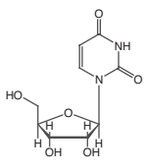
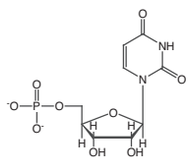
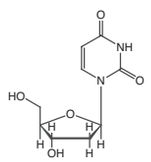
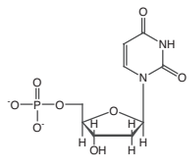
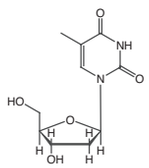
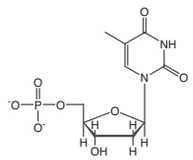
Siempre que haya disponible un nivel suficiente de nucleótidos, el ADN y el ARN pueden ser sintetizados y la síntesis de proteínas, el crecimiento y la división celular pueden tener lugar. Muchos fármacos, incluidos los antimetabolitos mencionados en este capítulo, pueden inhibir tanto la síntesis del ADN como la del ARN. Para evitar repeticiones, en el capítulo 33 se proporciona un análisis detallado de la síntesis del ADN y ARN.

A los efectos de este capítulo, el lector debe ser consciente de que el *ARN y el ADN se forman mediante la polimerización de los ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos, respectivamente.* Los polímeros del ARN se alargan gracias a la enzima **ARN polimerasa,** y el ADN se alarga por la **ADN polimerasa.** Aunque los antimetabolitos inhiben principalmente las enzimas que intervienen en la síntesis de nucleótidos, algunos antimetabolitos también inhiben las ADN y ARN polimerasas (v. a continuación).

Reparación del ADN y mantenimiento de cromosomas

Las mutaciones y otras lesiones del ADN pueden surgir espontáneamente o como resultado de la exposición a agentes químicos que lesionan el ADN o a la radiación. Existen varias vías generales para la reparación de estas lesiones, entre ellas: la **reparación de los errores de emparejamiento** (**MMR,** *mismatch repair*) para errores en la replicación del ADN; la **reparación por escisión de bases** (**BER,** *base excision repair*) para pequeñas modificaciones de bases y roturas de una sola cadena; la **reparación por escisión de nucleótidos** (**NER,** *nucleotide ex-*

TABLA 38-1. Derivados de purinas y pirimidinas: bases, nucleósidos y nucleótidos

	Base	Ribonucleósido	Ribonucleótido	Desoxirribonucleósido	Desoxirribonucleótido
Purinas	 Adenina (A)	 Adenosina	 Adenilato (AMP)	 Desoxiadenosina	 Desoxiadenilato (dAMP)
	 Guanina (G)	 Guanosina	 Guanilato (GMP)	 Desoxiguanosina	 Desoxiguanilato (dGMP)
Pirimidinas	 Citosina (C)	 Citidina	 Citidilato (CMP)	 Desoxicitidina	 Desoxicitidilato (dCMP)
	 Uracilo (U)	 Uridina	 Uridilato	 Desoxiuridina	 Desoxiuridilato (dUMP)
	 Timina (T)	Ninguno	Ninguno	 Desoxitimidina	 Desoxitimidilato (dTMP)

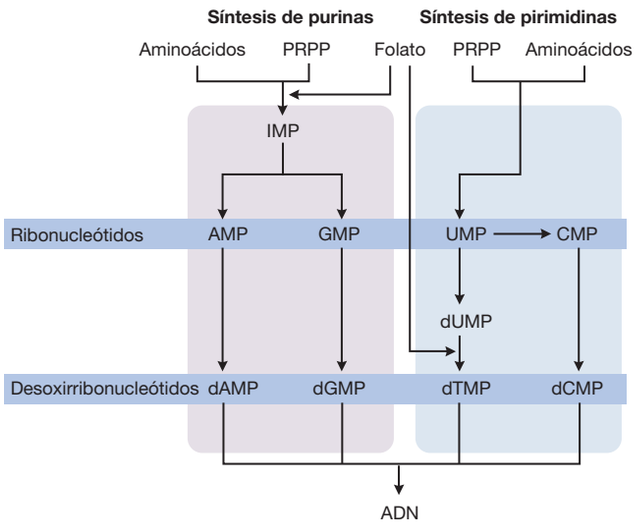


FIGURA 38-2. Síntesis de nucleótidos. La síntesis de purinas *(izquierda)* se inicia con la formación de monofosfato de inosina (IMP) a partir de aminoácidos, fosforribosil pirofosfato (PRPP) y folato. El IMP es aminado para dar adenilato (AMP) u oxidado para dar guanilato (GMP). Los ribonucleótidos AMP y GMP se reducen para formar los desoxirribonucleótidos desoxiadenosina monofosfato (dAMP) y desoxiguanosina monofosfato (dGMP), respectivamente. (La conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos en realidad se lleva a cabo sobre el difosfato y el trifosfato correspondiente; por ejemplo, ADP → dADP y ATP → dATP.) La síntesis de pirimidinas *(derecha)* se inicia con la formación de orotato a partir de aspartato y carbamoilfosfato (v. fig. 38-4). El orotato es ribosilado y descarboxilado para dar uridilato (UMP); la aminación del UMP produce citidilato (CMP). (La conversión de UMP en CMP en realidad se realiza sobre los trifosfatos correspondientes, es decir, UTP → CTP.) Los ribonucleótidos UMP y CMP se reducen para formar los desoxirribonucleótidos desoxiuridina monofosfato (dUMP) y desoxicitidina monofosfato (dCMP). El dUMP se convierte en desoxitimidina monofosfato (dTMP) en una reacción que depende del folato. A partir de los trifosfatos correspondientes *(no mostrado en la figura),* los desoxirribonucleótidos se incorporan al ADN y los ribonucleótidos se incorporan al ARN *(no mostrado en la figura).* Nótese el papel importante del folato como cofactor fundamental en la síntesis de nucleótidos de purina y dTMP.

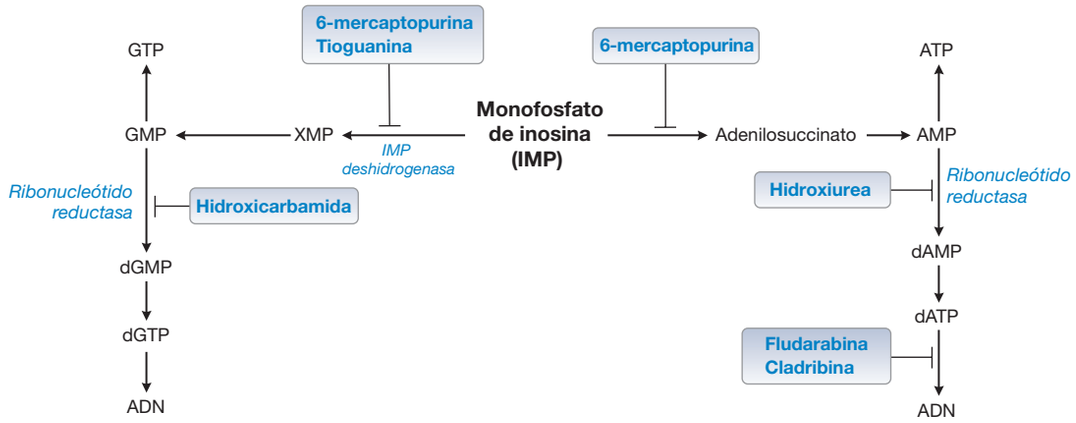


FIGURA 38-3. Detalles de la síntesis de purinas. El monofosfato de inosina, o IMP, ocupa una posición principal en la síntesis de los nucleótidos de purina. El IMP es oxidado por la IMP deshidrogenasa (IMPDH) a xantilato (XMP), que se convierte en monofosfato de guanosina (GMP). El GMP puede incorporarse al ADN o al ARN como desoxiguanosina trifosfato (dGTP) o guanosina trifosfato (GTP), respectivamente. Alternativamente, el IMP puede ser aminado para dar monofosfato de adenosina (AMP) a través de un intermedio adenilosuccinato. El AMP puede incorporarse al ADN o al ARN como desoxiadenosina trifosfato (dATP) o trifosfato de adenosina (ATP), respectivamente. La 6-mercaptopurina (6-MP) y la tioguanina inhiben la IMPDH y por lo tanto interrumpen la síntesis de GMP. La 6-MP también inhibe la conversión del IMP en adenilosuccinato, interrumpiendo la síntesis del AMP. La hidroxicarbamida inhibe la ribonucleótido reductasa y consiguientemente inhibe la formación de los desoxirribonucleótidos necesarios para la síntesis del ADN. La fludarabina y la cladribina son análogos halogenados de la adenosina que inhiben la síntesis del ADN.

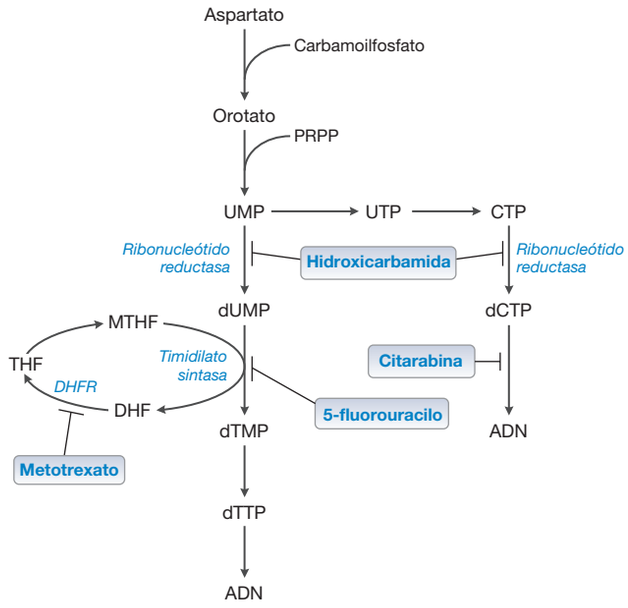


FIGURA 38-4. Detalles de la síntesis de pirimidinas. El aspartato (un aminoácido) y el carbamoilfosfato se combinan para formar orotato, que luego se combina con fosforribosil pirofosfato (PRPP) para dar uridilato (UMP). El UMP ocupa una posición central en la síntesis de nucleótidos de pirimidina. El UMP puede ser fosforilado de forma secuencial a trifosfato de uridina (UTP). El UTP se incorpora al ARN *(no mostrado en la figura)* o es aminado para formar trifosfato de citidina (CTP). El CTP se incorpora al ARN *(no mostrado en la figura)* o es reducido por la ribonucleótido reductasa a desoxicitidina trifosfato (dCTP), que se incorpora al ADN. Alternativamente, el UMP puede reducirse a desoxiuridilato (dUMP). La timidilato sintasa convierte el dUMP en desoxitimidilato (dTMP), en una reacción que depende del folato. El dTMP es fosforilado a desoxitimidina trifosfato (dTTP), que se incorpora al ADN. La hidroxicarbamida inhibe la formación de desoxirribonucleótidos y, por lo tanto, inhibe la síntesis del ADN. La citarabina, un análogo de la citidina, inhibe la incorporación de dCTP al ADN. El 5-fluorouracilo inhibe la síntesis de dTMP inhibiendo la timidilato sintasa. El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR), la enzima responsable de la regeneración de tetrahidrofolato (THF) a partir de dihidrofolato (DHF). Mediante la inhibición de la DHFR, este fármaco inhibe la formación del metilentetrahidrofolato (MTHF), el compuesto folato que se requiere para la síntesis de dTMP.

cision repair) para la eliminación de aductos voluminosos, y la **recombinación homóloga** o la **reparación no homóloga por unión de extremos** para las roturas de doble cadena (fig. 38-5). Las vías de reparación del ADN son importantes no sólo porque pueden reducir la eficacia de la quimioterapia antineoplásica, sino también porque la pérdida de estas vías contribuye muchas veces al desarrollo de tumores a través del deterioro genómico, y a la facilitación de las mutaciones en oncogenes y genes depresores de tumores. Los **telómeros,** las secuencias repetidas que cubren los extremos de los cromosomas, también tienen un papel importante en la estabilidad del genoma y la prevención de las fusiones cromosómicas. La enzima **telomerasa,** que impide el acortamiento de los telómeros en las células cancerosas, es un componente clave en el proceso de inmortalización celular y transformación oncogénica.

Reparación de los errores de emparejamiento

Durante la replicación del ADN, los errores por mal emparejamiento de una única base y las inserciones o deleciones de secuencias repetidas de microsatélites (inestabilidad de microsatélites) son reconocidos y reparados por las proteínas del sistema MMR. Para los errores de emparejamiento de una única base, en el reconocimiento interviene un heterodímero entre la proteína MSH2 y la MSH6, mientras que para los bucles de inserción/deleción, la MSH2 también puede asociarse a la MSH3 (fig. 38-6). Estos complejos reclutan las proteínas MLH1 y PMS2 (así como la MLH3 para los bucles de inserción/deleción) que, a su vez, incorporan las exonucleasas y los componentes de la maquinaria de replicación del ADN para la escisión y la reparación de la lesión. Las mutaciones germinales en MLH1, PMS2, MSH2 o MSH6 están asociadas con el 70 % a 80 % de los casos de **cáncer de colon hereditario no polipósico.** Además, la **inestabilidad de microsatélites,** que es típica de un sistema MMR defectuoso, se observa en un 15 % a 25 % de los cánceres colorrectales esporádicos.

Reparación por escisión de bases

Las roturas de una sola cadena de ADN, que podrían formarse directamente, mediante la radiación ionizante, o indirectamente, por escisión enzimática de una base modificada por una ADN

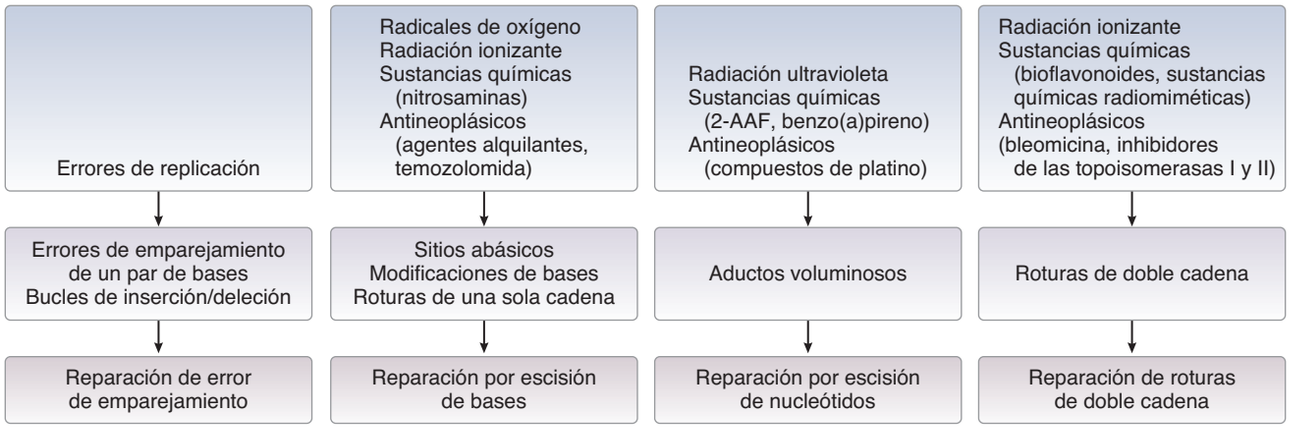


FIGURA 38-5. Mecanismos de lesión y reparación del ADN. En respuesta a la lesión del ADN, hay varias vías generales que intervienen en la reparación de dichas lesiones. Los errores de replicación suelen dar lugar a errores de emparejamiento de los pares de bases o a bucles de inserción/deleción en las regiones de repeticiones de los microsatélites de ADN; estas lesiones son reparadas por la vía de reparación de errores de emparejamiento (MMR). Los radicales de oxígeno, la radiación ionizante y numerosos productos químicos y antineoplásicos pueden provocar la formación de sitios abásicos, las modificaciones de bases y roturas de una sola cadena que son reparados por la vía de la reparación de escisión de bases (BER). La radiación ultravioleta y ciertos productos químicos y antineoplásicos que modifican el ADN pueden conducir a la formación de aductos voluminosos, que son seccionados y reparados mediante la vía de reparación por escisión de nucleótidos (NER). La radiación ionizante, las sustancias químicas radiomiméticas, la bleomicina y los inhibidores de la topoisomerasa naturales (bioflavonoides) y quimioterápicos (camptotecinas, antraciclinas, epipodofilotoxinas) pueden inducir roturas de doble cadena del ADN que se reparan a través de la vía de reparación para roturas de doble cadena (DSBR). 2-AAF, 2-acetilaminofluoreno.

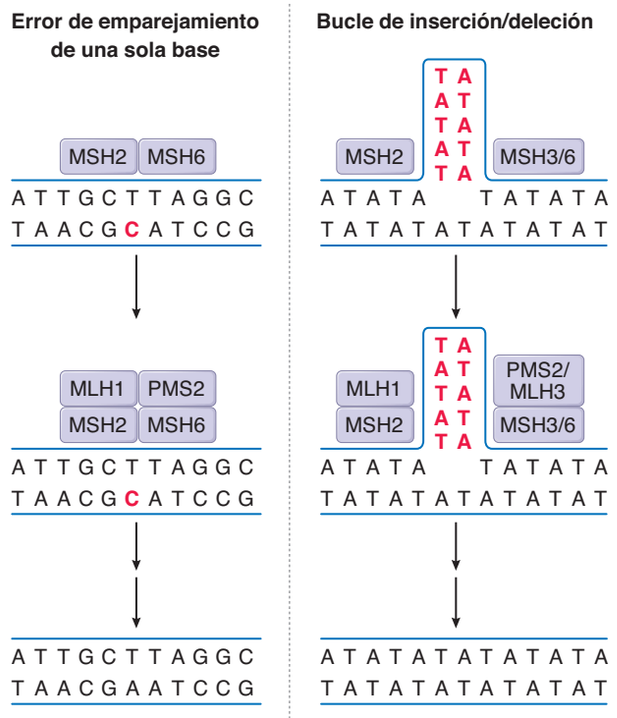


FIGURA 38-6. Vía de reparación de error de emparejamiento. Los errores de replicación pueden dar lugar a errores de emparejamiento de una sola base o bucles de inserción/deleción de las regiones repetidas de microsatélites como resultado del apareamiento complementario intercadena de las bases. Los errores de emparejamiento de una sola base son reconocidos por un heterodímero MSH2/MSH6, y los bucles de inserción/deleción son reconocidos por un heterodímero MSH2/MSH3 o MSH2/MSH6. A continuación, se reclutan componentes adicionales de la maquinaria de reparación del error de emparejamiento, incluyendo MLH1/PMS2 para los errores de emparejamiento de una sola base o MLH1/PMS2 o MLH1/MLH3 para los bucles de inserción/deleción. Posteriormente se reclutan las exonucleasas y los componentes de la maquinaria de replicación del ADN para la escisión y reparación de las lesiones.

glicosilasa, activan la enzima **poli(ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1)** (fig. 38-7). En el sitio de la rotura, la PARP1 transfiere porciones de ADP-ribosa desde la NAD a sí misma y a otras proteínas implicadas en el metabolismo del ADN y la cromatina.

La adición covalente de oligómeros de ADP-ribosa con carga negativa altera las interacciones de estas proteínas con el ADN y otras proteínas. La PARP1 recluta la proteína reparadora (BER) XRCC1; junto con la **ADN polimerasa β** y la **ADN ligasa III,** la XRCC1 facilita la reparación de la lesión. La PARP1 también ha estado implicada en el reconocimiento de roturas de doble cadena del ADN (**DSB,** *double-strand breaks*) y en el reclutamiento de la **proteína cinasa dependiente de ADN** en la reparación de dichas roturas (v. a continuación), así como en las vías de muerte celular, la modificación de la estructura de la cromatina, la regulación transcripcional y el funcionamiento del aparato mitótico.

Reparación por escisión de nucleótidos

En respuesta a la formación de aductos voluminosos que distorsionan la doble hélice del ADN, como los inducidos por la radiación ultravioleta y los antineoplásicos que lesionan el ADN, un complejo conjunto de proteínas reconoce e inicia la reparación de la lesión a través de un proceso denominado **reparación por escisión de nucleótidos** (**NER,** *nucleotide excision repair*). La reparación implica la apertura local de la doble hélice en el punto de la lesión, la incisión de la cadena dañada en ambos lados de la lesión, la escisión del oligonucleótido que contiene la lesión, y, por último, la síntesis reparadora del ADN y la ligadura. La endonucleasa ERCC1 tiene un papel importante en la escisión selectiva de la lesión del ADN. Los genes implicados en la NER fueron identificados, en parte, a partir de un estudio de los síndromes clínicos **xeroderma pigmentoso** y el **síndrome de Cockayne,** que son unos trastornos raros de fotosensibilidad que presentan defectos de la NER.

Reparación de roturas de doble cadena

En respuesta a una rotura de doble cadena, la activación de la cinasa ataxia telangiectasia mutada (ATM) da lugar a la generación

de la forma fosforilada de la histona, gamma-H2AX, en el sitio de rotura. Junto con la proteína MDC1, la gamma-H2AX recluta en el sitio de lesión del ADN un complejo (MRN) que contiene las proteínas Mre11, Rad50 y el gen 1 del síndrome de rotura de Nijmegen (NBS1) (fig. 38-8). La proteína **BRCA1** del gen de susceptibilidad al cáncer de mama y de ovario es también fosforilada por las cinasas ATM, ATR y CHK2 en respuesta a la rotura de doble cadena, y la BRCA1, la RAD51 y la **BRCA2** fosforiladas

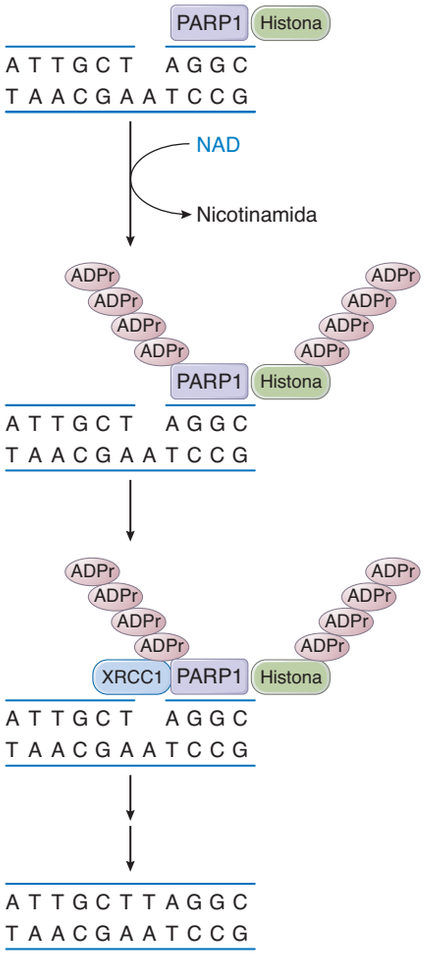


FIGURA 38-7. Vía de reparación por escisión de bases. La enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1) es reclutada en los sitios de rotura de una sola cadena resultante de la radiación ionizante o de la escisión de la lesión de bases. La PARP1 poli-ADP ribosila (ADPr) una variedad de dianas en el sitio de la lesión, incluyéndose a sí misma y a las histonas. Las proteínas modificadas por la ADPr reclutan posteriormente proteínas adicionales, como la XRCC1, que, a su vez, reclutan la ADN polimerasa β y la ADN ligasa III para reparar la lesión.

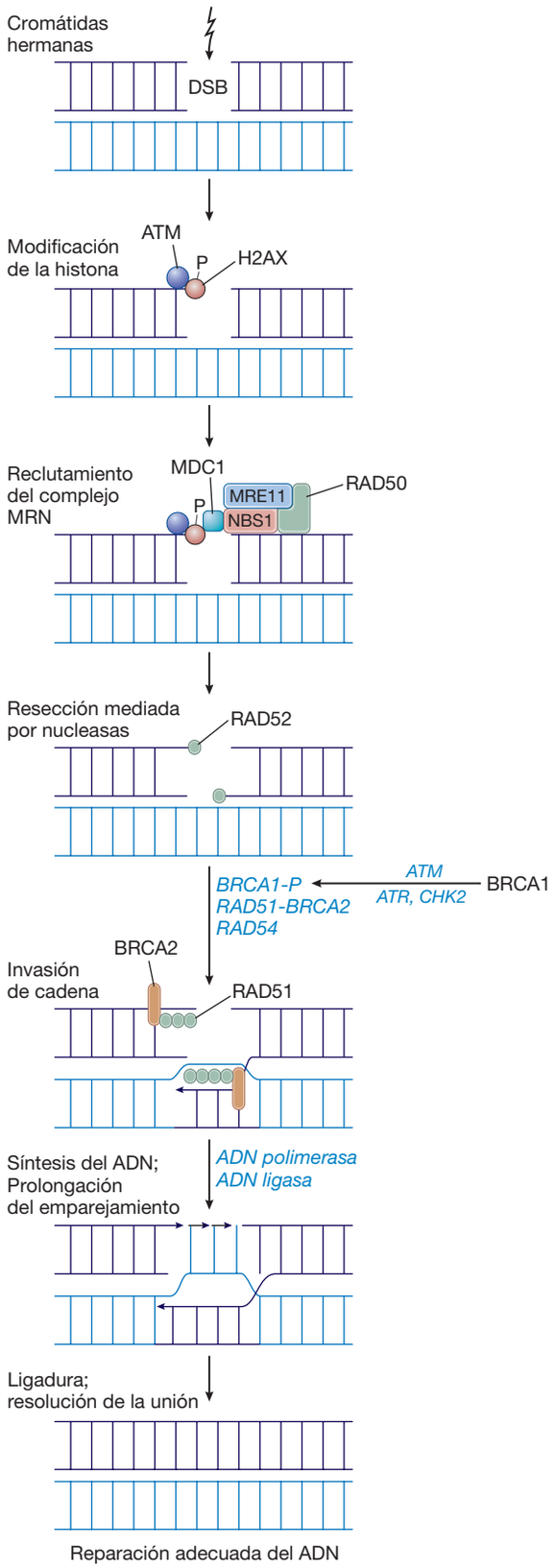


FIGURA 38-8. Vía de reparación de roturas de doble cadena. La cinasa ataxia telangiectasia mutada (ATM) reconoce y se une a los sitios de rotura de doble cadena (DSB) del ADN. Tras la activación, la cinasa ATM marca el sitio mediante la generación de la histona fosforilada γ-H2AX. La γ-H2AX y la proteína MDC1 reclutan el complejo (MRN) Mre11/Rad50/gen 1 del síndrome de rotura de Nijmegen (NBS1) en el sitio de la lesión. Tras el reclutamiento de RAD52 y la resección del ADN mediada por nucleasas, la BRCA1 es reclutada en el sitio y fosforilada por las cinasas ATM, ATR y CHK2. Junto con la RAD51 y la BRCA2, la BRCA1 fosforilada facilita la reparación de la rotura de doble cadena mediante una recombinación homóloga *(representada en la figura)* o no homóloga por unión de extremos (NHEJ, *no mostrado*).

son también reclutadas en el sitio de la rotura. La reparación posterior está mediada tanto por una **recombinación homóloga,** con la formación y resolución de la unión de Holliday (v. fig. 38-8), como por una reparación **no homóloga por unión de extremos** (NHEJ), en la cual la proteína cinasa dependiente del ADN y un complejo de proteínas, incluida la XRCC4, catalizan los procesos nucleolíticos que permiten la recombinación a través de la ADN ligasa IV. La reparación del ADN realizada mediante la recombinación homóloga es más precisa que la mediada por NHEJ.

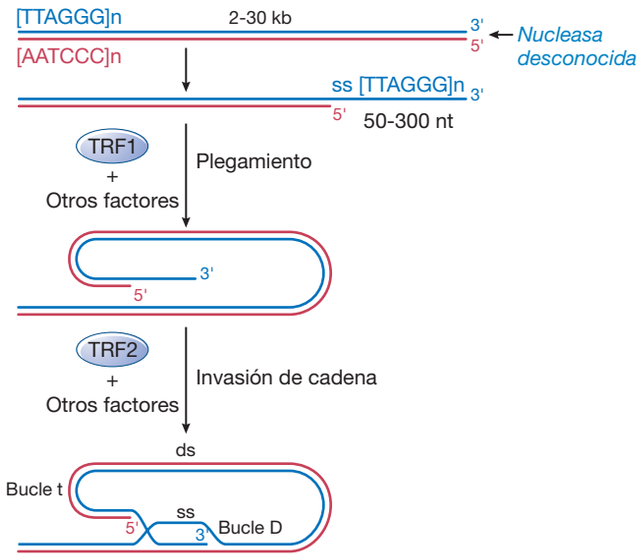


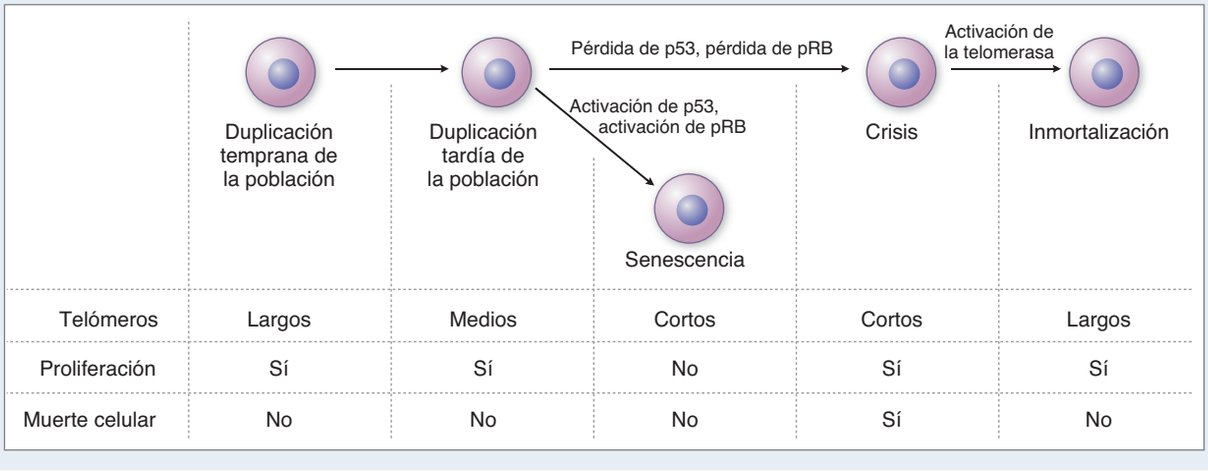
FIGURA 38-9. Estructura de los telómeros. Los telómeros humanos tienen una longitud de entre 2 kb y 30 kb y consisten en simples repeticiones de la secuencia TTAGGG. Un saliente de una sola cadena en el extremo 3' terminal, constituido por 50 a 300 nucleótidos (nt), es generado por una nucleasa aún no identificada. Las proteínas de unión a telómeros, TRF1, TRF2 y otros factores facilitan el plegamiento y la invasión proximal del ADN telomérico de doble cadena mediante el saliente en forma de cadena sencilla para generar una estructura estable, el «bucle t». Esta estructura desempeña un papel importante en el bloqueo y la protección de los extremos de los cromosomas.

Biología de los telómeros

Los telómeros humanos consisten en una simple repetición de la secuencia TTAGGG. Estas repeticiones se conforman, se pliegan y se unen mediante un complejo de proteínas para formar una estructura única denominada «bucle t» (fig. 38-9). En la estructura del bucle t, un saliente largo, de una sola cadena en el extremo 3' del ADN, invade el componente proximal de la doble cadena del ADN; este proceso se facilita a través de la TRF1, la TRF2 y otros factores proteicos. Se piensa que el bucle t y su complejo asociado de proteínas desempeñan un papel importante para cubrir y proteger el extremo del cromosoma, así como para proteger a los telómeros de ser identificados por la maquinaria de punto de control de lesión en el ADN.

Puesto que la ADN polimerasa no es capaz de replicar los extremos de los cromosomas lineales por completo, los telómeros se acortan con cada división de las células sanas. El acortamiento de los telómeros finalmente tiene como resultado la interrupción de los casquetes de los telómeros, la activación del punto de control de la lesión en el ADN y un estado de detención del ciclo denominado **senescencia celular** (fig. 38-10). Cuando las células son capaces de evitar este punto de control a través de la inactivación de la **proteína p53 depresora de tumores,** que normalmente regula la detención del ciclo celular o apoptosis en respuesta a la lesión del ADN, se observan fusiones de los cromosomas. Se cree que, con la edad, el acortamiento progresivo de los telómeros favorece la inestabilidad genómica y contribuye a la oncogenia. Sin embargo, las células siguen muriendo también en estas condiciones. La activación de la enzima **telomerasa,** una transcriptasa inversa que utiliza una plantilla de ARN para sintetizar las repeticiones TTAGGG, permite que las células restauren la longitud de los telómeros y se dividan indefinidamente.

La activación de la telomerasa se observa en las células normales de la línea germinal y en algunas poblaciones de células



Telómeros	Largos	Medios	Cortos	Cortos	Largos
Proliferación	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Muerte celular	No	No	No	Sí	No

FIGURA 38-10. Mantenimiento de los cromosomas y su relación con la inmortalización. Puesto que las células primarias experimentan sucesivas divisiones, los telómeros se acortan progresivamente debido a la incapacidad de la polimerasa del ADN de replicar los extremos de los cromosomas lineales. Finalmente, se activa un punto de control, mediado por las proteínas p53 y pRB, que da lugar a un estado de detención del crecimiento, denominado *senescencia celular.* La senescencia puede evitarse inactivando la p53 y la pRB; en última instancia, sin embargo, los telómeros críticamente cortos hacen que las células entren en un estado llamado *crisis* y mueran. La activación de la telomerasa permite que las células mantengan la longitud adecuada de los telómeros y se dividan indefinidamente, teniendo como resultado la inmortalización. En particular, la expresión exógena de la telomerasa en las células primarias es suficiente por sí sola para que estas células puedan evitar la senescencia y se conviertan en inmortales.

madre, y se ha demostrado que mantiene la presencia del saliente en el extremo 3' en las células sanas. El proceso de inmortalización asociado a la activación de la telomerasa es también fundamental para la formación de tumores y su mantenimiento. En una minoría de tumores, se activa una vía alternativa de alargamiento de los telómeros (ALT).

Microtúbulos y mitosis

Una vez que una célula ha replicado su ADN, está preparada para entrar en mitosis. En este proceso, los cromosomas se condensan y se separan en dos células hijas idénticas. Las transiciones del ciclo celular desde la replicación del ADN (fase S) hasta la fase G2 y posteriormente hasta la mitosis (fase M) son complejas y dependen de la acción coordinada de una serie de cinasas, llamadas **cinasas dependientes de ciclina** (**CDK,** *cyclin-dependent kinases*, v. cap. 32). La progresión a través de la mitosis se ve facilitada también por enzimas que incluyen aurora cinasas y *polo-like* cinasas. Muchas células cancerosas presentan una desregulación de la sincronización del ciclo celular y alteraciones en la mitosis. Por lo tanto, la inhibición farmacológica de estas cinasas reguladoras es un área activa en la investigación del cáncer. No obstante, en la actualidad, la maquinaria de microtúbulos es la diana principal de los fármacos que actúan en la mitosis.

Los **microtúbulos** son fibras cilíndricas y huecas compuestas de polímeros de tubulina, una proteína heterodimérica que consta de subunidades de **tubulina α** y **tubulina β** (fig. 38-11). Ambas tubulinas son codificadas por genes separados, pero tienen estructuras tridimensionales similares. Tanto la tubulina α como la β se unen al GTP; además, la tubulina β (a diferencia de la tubulina α) puede hidrolizar el GTP a GDP. Los microtúbulos se originan en un centro principal de organización de microtúbulos (el centrosoma, que consta de dos centríolos y proteínas asociadas), donde la **tubulina γ** (una proteína que tiene homología con las tubulinas α y β) nuclea la polimerización de la tubulina. Los microtúbulos creados se ensamblan para formar los protofilamentos, unos polímeros longitudinales de las subunidades de tubulina. Cada protofilamento interactúa lateralmente con otros dos protofilamentos para formar un tubo hueco, de 24 nm de diámetro, que consta de 13 protofilamentos dispuestos concéntricamente. *Puesto que la tubulina es un heterodímero, este tubo tiene una asimetría inherente;* el extremo del microtúbulo más cercano al centrosoma está limitado por tubulina α y se denomina el extremo («menos») (–), mientras que el extremo del microtúbulo que se extiende desde el centrosoma está limitado por tubulina β y se llama el extremo («más») (+) (v. fig. 38-11). Las unidades de tubulina se añaden a un ritmo diferente en los extremos (–) y (+); el extremo (+) crece (añade tubulina) dos veces más rápido que el extremo (–).

Los microtúbulos no son estructuras estáticas, sino que poseen una propiedad inherente conocida como **inestabilidad dinámica** (fig. 38-12). Los heterodímeros de tubulina se añaden al extremo de los microtúbulos con GTP unido a las subunidades de tubulina α y β. A medida que los microtúbulos crecen, la tubulina β de cada heterodímero de tubulina hidroliza su GTP a GDP. Esta hidrólisis introduce un cambio conformacional en la tubulina que desestabiliza el microtúbulo. Se desconoce el mecanismo exacto de esta desestabilización, pero puede estar relacionado con una disminución en la fuerza de las interacciones laterales entre protofilamentos o con un aumento en la tendencia de los protofilamentos a «curvarse», separándose de los microtúbulos rectos.

Por consiguiente, la estabilidad de los microtúbulos se determina por la velocidad de polimerización de éstos en relación

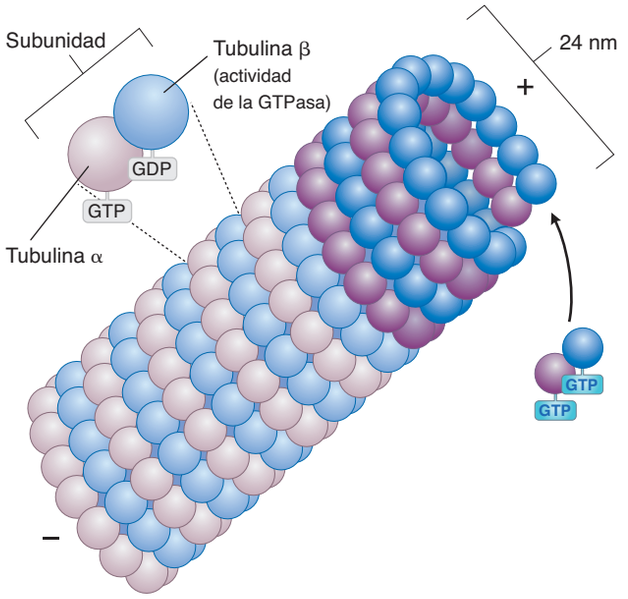


FIGURA 38-11. Estructura de los microtúbulos. Los microtúbulos son tubos huecos y cilíndricos que se polimerizan a partir de subunidades de tubulina. Cada subunidad de tubulina es un heterodímero compuesto de tubulina α *(tonos morados)* y tubulina β *(tonos azules).* Ambas tubulinas se unen al GTP *(tonos oscuros de morado y azul);* la tubulina β hidroliza el GTP a GDP después de que la subunidad de tubulina se añada al extremo de un microtúbulo *(tonos claros de morado y azul).* Los microtúbulos son estructuras dinámicas cuya longitud crece y se contrae; los tubos cilíndricos se componen de 13 subunidades dispuestas concéntricamente, cuyo diámetro es de 24 nm. Cabe tener en cuenta que los microtúbulos tienen una asimetría estructural inherente. Uno de los extremos del microtúbulo está limitado por tubulina α y se conoce como el extremo («menos») (–); el extremo opuesto está limitado por tubulina β y se conoce como el extremo («más») (+).

con la velocidad a la que la tubulina β hidroliza el GTP. Si la polimerización de un microtúbulo por la tubulina es más rápida que la hidrólisis del GTP a GDP por la tubulina β, entonces, en estado de equilibrio estacionario, habrá un casquete de tubulina β unida a GTP en el extremo (+) del microtúbulo. Este casquete de GTP proporciona estabilidad a la estructura del microtúbulo, lo que permite su polimerización adicional. En cambio, si la polimerización de la tubulina se produce más lentamente que la hidrólisis del GTP a GDP por parte de la tubulina β, entonces, en estado de equilibrio estacionario, el extremo (+) del microtúbulo se enriquece con tubulina β unida a GDP. Esta conformación de tubulina unida a GDP es inestable y causa una rápida despolimerización del microtúbulo. La capacidad de los microtúbulos de ensamblarse y desensamblarse rápidamente es de gran importancia para sus múltiples funciones fisiológicas. Los fármacos pueden alterar la función de los microtúbulos, ya sea evitando el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos o bien mediante la estabilización de los existentes (y evitando así su desensamblaje).

Los microtúbulos desempeñan importantes papeles fisiológicos en la mitosis, el tráfico intracelular de proteínas, el movimiento vesicular y la estructura y la forma celular. La mitosis es la función fisiológica usada como diana farmacológica; sin embargo, las demás funciones fisiológicas de los microtúbulos predicen muchos de los efectos adversos de los fármacos que interrumpen la función de estas estructuras.

Cabe recordar que los microtúbulos se nuclean (crecen) a partir de los centrosomas, que constan de centríolos y otras proteínas asociadas. En la mitosis, los dos centrosomas se alinean en

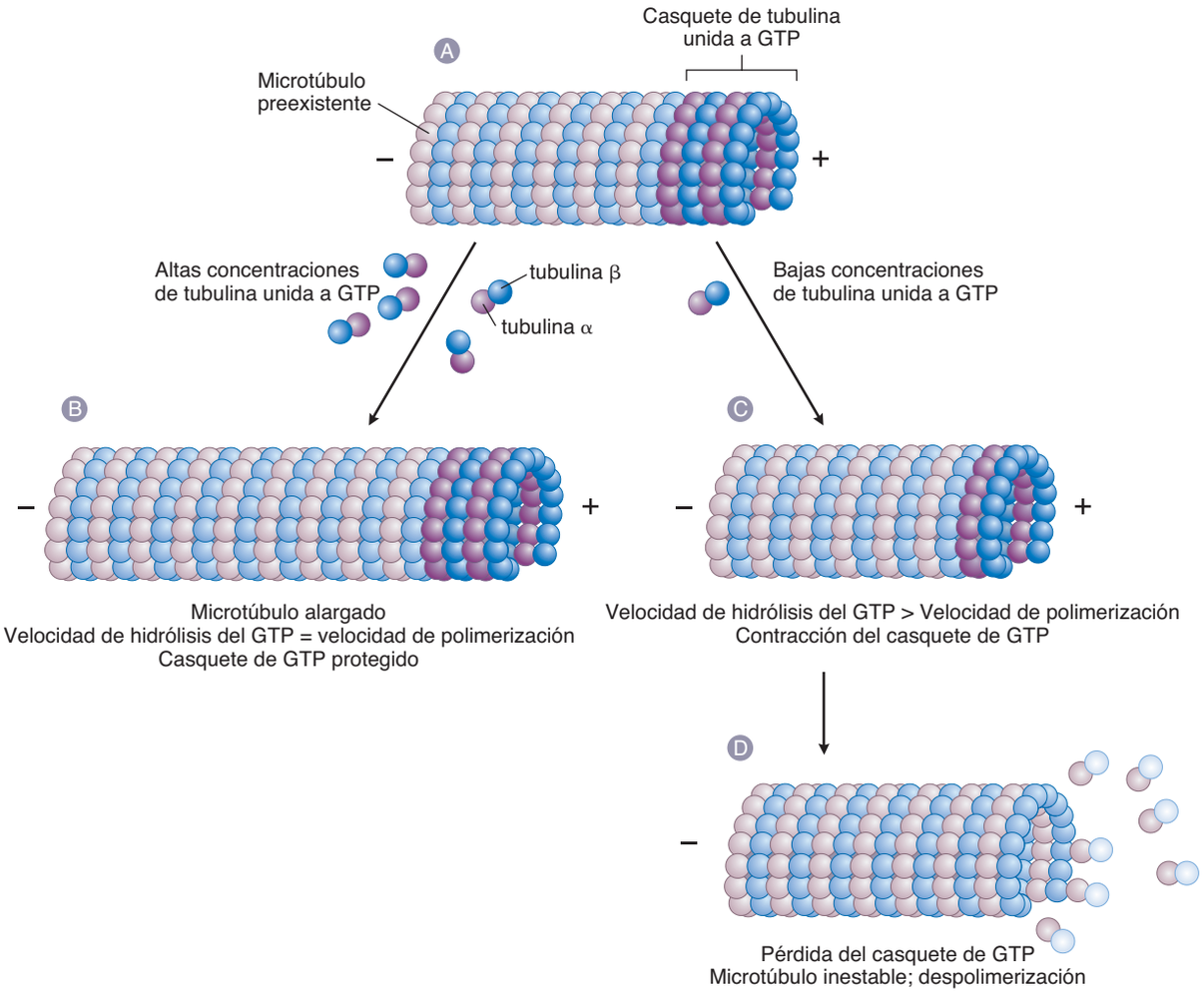


FIGURA 38-12. Inestabilidad dinámica de los microtúbulos. A) Un microtúbulo preexistente se caracteriza por subunidades de tubulina que predominantemente han hidrolizado el GTP a GDP en la tubulina β *(morado claro y azul claro)*. Sin embargo, las subunidades de tubulina β que se han añadido recientemente a los microtúbulos aún no han hidrolizado el GTP *(morado oscuro y azul oscuro)*. Las subunidades de tubulina unidas a GTP forman un casquete de tubulina unido a GTP en el extremo (+) del microtúbulo. **B)** En presencia de una alta concentración de subunidades de tubulina libre unida a GTP, la nueva tubulina unida a GTP se añade en el extremo (+) del microtúbulo a una velocidad igual o superior a la de la hidrólisis del GTP por parte de la tubulina β. El mantenimiento de un casquete de tubulina libre unida a GTP da lugar a un microtúbulo estable. **C)** En presencia de una baja concentración de subunidades de tubulina libre unida a GTP, la nueva tubulina unida a GTP se añade en el extremo (+) del microtúbulo a una velocidad menor que la de la hidrólisis del GTP por parte de la tubulina β. Esto se traduce en la contracción del casquete de tubulina unida a GTP. **D)** Un microtúbulo que no tiene un casquete de tubulina unida a GTP es inestable y pasa por un proceso de despolimerización.

los extremos opuestos de la célula. Los microtúbulos son muy dinámicos durante la fase M; crecen y se contraen durante esta fase a un ritmo mucho mayor que durante otras fases del ciclo celular. Esta mayor inestabilidad dinámica durante la fase M permite que los microtúbulos localicen y se adhieran a los cromosomas. Los microtúbulos que provienen de cada centrosoma se unen a los cinetocoros, unas proteínas que se adhieren al centrómero del cromosoma. Una vez que el cinetocoro de cada cromosoma está unido a un microtúbulo, las proteínas asociadas a microtúbulos actúan como motores para alinear los cromosomas unidos a cinetocoros en el ecuador de la célula (definido por el punto medio entre los dos centrosomas). Cuando cada cromosoma se haya alineado en el ecuador, los microtúbulos se acortan, separando un par de cromosomas diploides en cada mitad de la célula. Finalmente, se produce la citocinesis (la división del citoplasma) y se forman dos células hijas. Aunque muchas otras proteínas estén implicadas en la regulación de la mitosis, los microtúbulos desempeñan un papel fundamental en el proceso. La alteración de la función de los microtúbulos bloquea las células en fase M, dando lugar finalmente a la activación de la muerte celular programada (apoptosis).

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La quimioterapia antineoplásica tradicional puede subdividirse en varias clases de fármacos. Los fármacos antimetabolitos son compuestos que inhiben las enzimas implicadas en la síntesis y metabolismo de los nucleótidos o se incorporan como análogos al ADN provocando la terminación de las cadenas o roturas en ellas. Estos fármacos actúan principalmente durante la fase S del ciclo celular, cuando las células experimentan el proceso de replicación del ADN. Otra amplia clase de fármacos que inducen citotoxicidad mediante la modificación de la estructura del ADN y la generación de lesiones en el ADN incluye agentes alquilantes, compuestos de platino, bleomicina e inhibidores de la topoisomerasa. Estos fármacos ejercen sus efectos durante varias fases del ciclo celular. La última categoría de agentes inhibe el ensamblaje de microtúbulos o su despolimerización, alterando

el huso mitótico y afectando a la mitosis. Para un resumen de las principales clases de antineoplásicos, su especificidad del ciclo celular y las toxicidades más importantes, véase la tabla 40-2.

Inhibidores de la timidilato sintasa

El desoxitimidilato (dTMP) es sintetizado por la metilación del 2'-desoxiuridilato (dUMP). Esta reacción, que es catalizada por la timidilato sintasa, requiere MTHF como cofactor (v. fig. 38-4). El **5-fluorouracilo** (5-FU; fig. 38-13) inhibe la síntesis del ADN, principalmente afectando a la biosíntesis del timidilato. El 5-FU se convierte primero en 5-fluoro-2'-desoxiuridilato (FdUMP) por las mismas vías que convierten el uracilo en dUMP. A continuación, el FdUMP inhibe la **timidilato sintasa,** formando, junto con el MTHF, un complejo covalente ternario estable enzima-sustrato-cofactor. Las células privadas de dTMP por un espacio de tiempo suficiente experimentan la llamada «muerte por falta de timina». El 5-FU también puede ser metabolizado a floxuridina trifosfato (FUTP), que puede incorporarse al ARNm en lugar del UMP y, por tanto, interferir en el procesamiento del ARN. Tanto la inhibición de la timidilato sintasa por el FdUMP como la interferencia en el procesamiento del ARN por el FUTP, o una combinación de ambos mecanismos, podrían explicar el efecto tóxico del 5-FU sobre las células. No obstante, ciertos congéneres del 5-FU que inhiben la timidilato sintasa, pero que no se incorporan al ARN, muestran una eficacia antitumoral similar a la del 5-FU. Este descubrimiento apunta a la inhibición de la timidilato sintasa como el principal mecanismo de acción del 5-FU.

El 5-FU se utiliza como antineoplásico, especialmente en el tratamiento de los carcinomas de mama y del tracto gastrointestinal. También se ha utilizado en el tratamiento tópico de queratosis premalignas de la piel y de múltiples carcinomas basocelulares superficiales. Puesto que el 5-FU provoca la depleción del timidilato tanto de las células sanas como de las cancerosas, este fármaco es altamente tóxico y debe usarse con precaución.

La **capecitabina** es un profármaco del 5-FU con biodisponibilidad oral. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal y se convierte en 5-FU en una serie de tres reacciones enzimáticas. La capecitabina está autorizada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y como tratamiento de segunda línea para el cáncer de mama metastásico. Los ensayos clínicos han demostrado que la eficacia de la capecitabina oral es similar a la del 5-FU intravenoso.

Conocer el mecanismo de acción del 5-FU ha permitido la utilización de una combinación de **5-FU/ácido folínico** (leucovorina) como tratamiento de quimioterapia de primera línea para el cáncer colorrectal. Puesto que el 5-FU inhibe la timidilato sintasa, formando un complejo ternario que incluye la enzima (la timidilato sintasa), el sustrato (5-FdUMP) y el cofactor MTHF, se planteó la hipótesis de que un aumento del MTHF potenciaría la actividad del 5-FU. Los ensayos clínicos demostraron que esta hipótesis es correcta, señalando que la eficacia del régimen combinado es mayor que la de 5-FU solo. Éste es un ejemplo importante de la utilización de los conocimientos mecanicistas para mejorar la eficacia clínica de un fármaco.

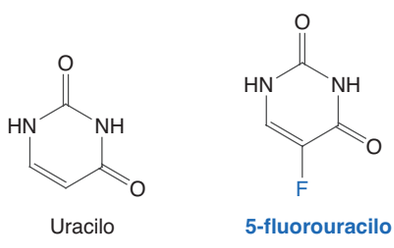


FIGURA 38-13. Estructuras del uracilo y el 5-fluorouracilo. Notése la similitud estructural entre el uracilo y el 5-fluorouracilo (5-FU). El uracilo es la base del dUMP, el sustrato endógeno de la timidilato sintasa (v. fig. 38-4) y el 5-FU se metaboliza a FdUMP, un inhibidor irreversible de la timidilato sintasa.

El **pemetrexed** es un análogo del folato que, de forma similar al folato endógeno y al inhibidor de la DHFR metotrexato (v. cap. 32), se transporta a las células mediante el transportador de folato reducido y es poliglutamatado mediante la enzima intracelular folilpoliglutamato sintasa. El pemetrexed poliglutamatado es un potente inhibidor de la timidilato sintasa y un inhibidor mucho más débil de la DHFR; al igual que el 5-FU, su efecto citotóxico se debe probablemente a la inducción de la muerte celular «por falta de timina». (Cabe destacar que el derivado del 5-FU, el 5 FdUMP, inhibe la timidilato sintasa mediante la unión al sitio del dUMP [sustrato] en la enzima, mientras que el pemetrexed inhibe la timidilato sintasa uniéndose al sitio de unión del MTHF [cofactor] en la enzima.) El pemetrexed está autorizado para el tratamiento de todos los subtipos de carcinoma pulmonar de células no pequeñas, excepto para el subtipo escamoso, debido a la falta de eficacia del fármaco en este subtipo. El pemetrexed también se utiliza en combinación con el cisplatino (v. a continuación) en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno. Para reducir la toxicidad en las células sanas, los pacientes tratados con pemetrexed también reciben un complemento de ácido fólico y vitamina B_{12}.

Inhibidores del metabolismo de las purinas

La **6-mercaptopurina (6-MP)** y la **azatioprina (AZA),** un profármaco que es transformado de forma no enzimática en 6-MP en los tejidos, son análogos de la inosina que inhiben las intercon-

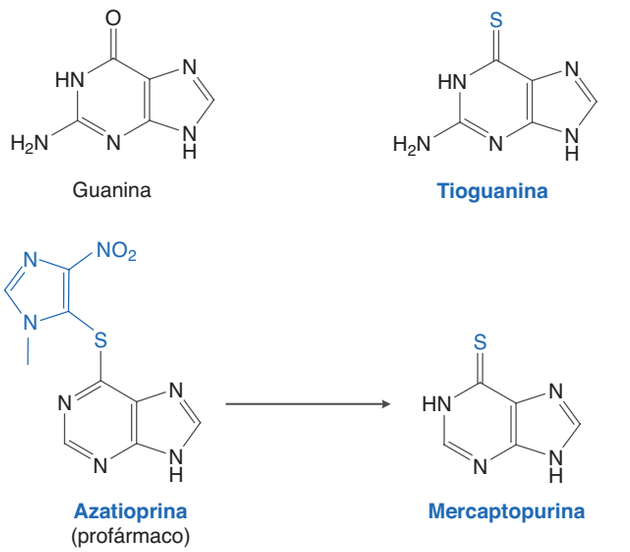


FIGURA 38-14. Estructuras de la guanina, la tioguanina, la azatioprina y la mercaptopurina. La tioguanina, la azatioprina y la mercaptopurina son análogos estructurales de las purinas. La tioguanina se parece a la guanina y puede ser ribosilada y fosforilada en paralelo con nucleótidos endógenos. Los nucleótidos derivados de tioguanina inhiben de forma irreversible la IMPDH (v. fig. 38-3) y, al incorporarse al ADN, inhiben su replicación. La azatioprina es un profármaco de la mercaptopurina; la azatioprina reacciona con los compuestos sulfhidrilo en el hígado (p. ej., el glutatión) para liberar mercaptopurina. El nucleótido de la mercaptopurina, la tioinosina monofosfato (T-IMP), inhibe las enzimas que convierten el IMP en AMP y GMP (v. fig. 38-3). La T-IMP también inhibe el primer paso obligado de la síntesis de los nucleótidos de purina.

versiones entre los nucleótidos de purina (fig. 38-14). La 6-MP contiene un átomo de azufre en lugar de una cetona en el C-6 del anillo de purina. Después de entrar en las células, la mercaptopurina es transformada por la enzima **hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT;** v. cap. 48) en el nucleótido 6-tioinosina-5'-monofosfato **(T-IMP).** Se supone que la T-IMP inhibe la síntesis de nucleótidos de purina mediante diversos mecanismos. En primer lugar, la T-IMP inhibe las enzimas que transforman el IMP en AMP y GMP, incluida la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (v. fig. 38-3). En segundo lugar, la T-IMP (al igual que el AMP y el GMP) es un «retroinhibidor» de la enzima que sintetiza la fosforribosilamina, que es el primer paso en la síntesis de los nucleótidos de purina. Ambos mecanismos dan lugar a reducciones notables de las concentraciones celulares de AMP y GMP, que son metabolitos esenciales para la síntesis de ADN y de ARN, el almacenaje de energía, la comunicación celular y otras funciones. La 6-MP también podría inhibir la síntesis de ADN y ARN a través de mecanismos no tan bien identificados.

La principal aplicación clínica de la 6-MP es el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda**,** especialmente en la fase de mantenimiento de un tratamiento prolongado de quimioterapia combinada. La 6-MP también es activa contra los linfocitos normales y puede utilizarse como agente inmunodepresor. Por razones desconocidas, el profármaco AZA es mejor inmunodepresor que la 6-MP y suele ser el fármaco de elección para esta aplicación. La AZA se trata con detalle en el capítulo 45.

Tanto la eficacia como la toxicidad de la 6-MP son potenciadas por el **alopurinol.** El alopurinol inhibe la xantina oxidasa, evitando así la oxidación de la 6-MP a su metabolito inactivo, el ácido 6-tioúrico. (De hecho, el alopurinol se descubrió en un esfuerzo por inhibir el metabolismo de la 6-MP por la xantina oxidasa.) La administración conjunta de alopurinol con 6-MP permite reducir la dosis de 6-MP en dos tercios (aunque la toxicidad aumenta también proporcionalmente). El alopurinol suele usarse en régimen de monoterapia para evitar la hiperuricemia que podría aparecer como resultado de la destrucción de células cancerosas debido al tratamiento antineoplásico **(síndrome de lisis tumoral).** El uso del alopurinol en el tratamiento de la gota se presenta en el capítulo 48.

La **pentostatina** (fig. 38-15) es un inhibidor selectivo de la ADA. El fármaco es un análogo estructural del intermedio de la reacción catalizada por la ADA y se une a la enzima con gran afinidad. La inhibición resultante de la ADA produce un aumento de la concentración intracelular de adenosina y de 2'-desoxiadenosina. El aumento de adenosina y 2'-desoxiadenosina tiene múltiples efectos sobre el metabolismo de los nucleótidos de purina. En concreto, la 2'-desoxiadenosina inhibe irreversiblemente la S-adenosilhomocisteína hidrolasa y el aumento resultante de la S-adenosilhomocisteína intracelular es tóxico para los linfocitos. Esta acción puede explicar la efectividad de la pentostatina contra algunas leucemias y linfomas. La pentostatina es especialmente eficaz contra la tricoleucemia (leucemia de células velludas).

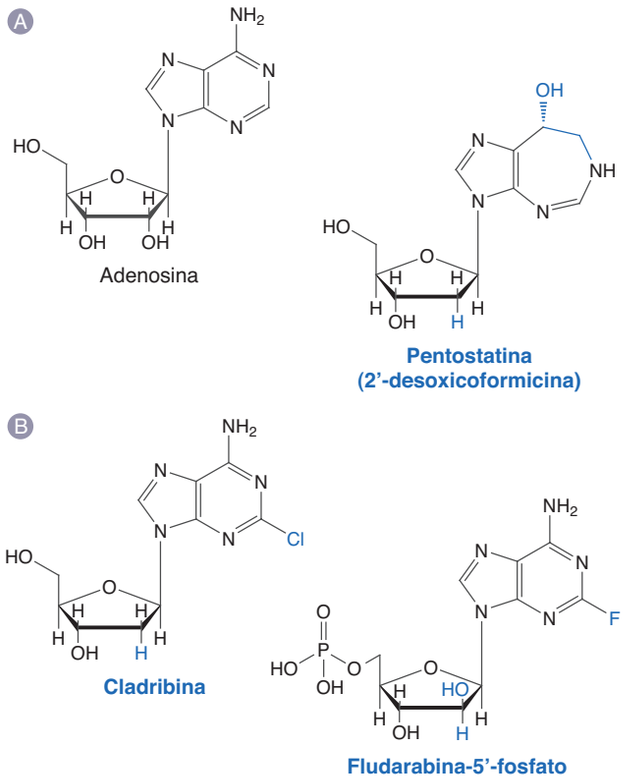


FIGURA 38-15. Estructuras de la adenosina, la pentostatina, la cladribina y la fludarabina. A) La pentostatina inhibe la adenosina desaminasa (ADA), la enzima que convierte la adenosina y la 2'-desoxiadenosina en inosina y 2'-desoxiinosina, respectivamente. La pentostatina se une a la ADA con gran afinidad ($K_d = 2{,}5 \times 10^{-12}$ M) porque se parece estructuralmente al intermedio (estado de transición) de esta reacción enzimática. **B)** La cladribina y la fludarabina-5'-fosfato también son análogos de la adenosina. La cladribina es un análogo clorado de la purina que se incorpora al ADN y provoca roturas de las cadenas. La fludarabina fosfato es un análogo fluorado de la purina que se incorpora al ADN y al ARN; este fármaco también inhibe la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa.

Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

La **hidroxicarbamida** inhibe la ribonucleótido reductasa al atrapar un radical tirosilo en el sitio activo de la enzima. En ausencia de este radical libre, la ribonucleótido reductasa no es capaz de convertir los nucleótidos en desoxinucleótidos, por lo que se inhibe la síntesis del ADN.

La hidroxicarbamida está autorizada para su uso en el tratamiento de la drepanocitosis en adultos y ciertas enfermedades neoplásicas. El mecanismo de acción de la hidroxicarbamida en el tratamiento de la drepanocitosis puede o no estar relacionado con la inhibición de la ribonucleótido reductasa. Como alternativa a este mecanismo, la hidroxicarbamida ha demostrado aumentar la expresión de la isoforma fetal de la hemoglobina (HbF), que inhibe la polimerización de la hemoglobina drepanocítica (HbS), reduciendo de este modo la drepanocitosis eritrocítica en condiciones de hipoxia. La hidroxicarbamida reduce de forma significativa la incidencia de la crisis (vasooclusiva) dolorosa en pacientes con drepanocitosis. El mecanismo mediante el cual la hidroxicarbamida aumenta la producción de HbF no se conoce. Su papel en el tratamiento de la drepanocitosis se discute con más detalle en el capítulo 44.

La hidroxicarbamida se utiliza comúnmente en el tratamiento de los trastornos mieloproliferativos, como la policitemia vera y la trombocitosis esencial, así como para la reducción paliativa del recuento sanguíneo en la leucemia mielógena aguda. En los trastornos mieloproliferativos, la hidroxicarbamida puede utilizarse como fármaco único o combinado con otros agentes para inhibir el crecimiento excesivo de las células mielógenas en la médula ósea. Las aplicaciones de la hidroxicarbamida para estos casos se han limitado en cierta medida debido a la preocupación de que el uso de hidroxicarbamida a largo plazo pueda resultar leucemógeno; esto es un ejemplo del fenómeno por el cual ciertos agentes antitumorales también pueden producir cáncer.

Análogos de la purina y de la pirimidina que se incorporan al ADN

Una serie de antimetabolitos ejercen su efecto terapéutico principal actuando como nucleótidos «suplantadores». Estos fármacos son sustratos para las distintas vías del metabolismo de los nucleótidos, entre los cuales se incluyen la ribosilación, la reducción de los ribonucleótidos y la fosforilación de los nucleósidos y nucleótidos. Las formas de azúcar trifosfato de estos fármacos pueden entonces incorporarse al ADN. Una vez incorporados, estos compuestos alteran la estructura del ADN, dando lugar a la terminación de la cadena de ADN, rotura de las cadenas e inhibición del crecimiento celular. La **tioguanina** es un análogo de la guanina en el que el átomo de azufre sustituye al átomo de oxígeno en el C-6 del anillo de purina (v. fig. 38-14). Al igual que la mercaptopurina, la tioguanina es transformada por la HGPRT en su nucleótido, 6-tioguanosina-5'-monofosfato (6-tioGMP). A diferencia de la T-IMP, el nucleótido de la mercaptopurina, el 6-tioGMP constituye un buen sustrato para la guanilato cinasa, la enzima que cataliza la conversión de GMP en GTP. Mediante este mecanismo, el 6-tioGMP es convertido en 6-tioGTP, que se incorpora al ADN. En la estructura del ADN, el 6-tioGTP interfiere en la transcripción del ARN y la replicación del ADN, dando como resultado la muerte celular. El 6-tioGMP también inhibe de forma irreversible la IMPDH y, de esta forma, agota las reservas celulares de GMP (v. fig. 38-3). La tioguanina se utiliza en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda. Entre los principales efectos adversos de la tioguanina se incluyen la depresión de la médula ósea y las lesiones gastrointestinales.

El **fosfato de fludarabina** (v. fig. 38-15) es un análogo fluorado nucleotídico de purina estructuralmente relacionado con el agente antivírico vidarabina (v. cap. 37). El trifosfato de fludarabina se incorpora al ADN y al ARN, produciendo la terminación de la cadena de ADN. También inhibe la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa, reduciendo así la síntesis de nucleótidos y ácido nucleico en las células. La importancia relativa de estas acciones en la mediación de la toxicidad celular del fármaco sigue estando sin aclarar. El fosfato de fludarabina se emplea para tratar los trastornos linfoproliferativos, especialmente la leucemia linfocítica crónica y los linfomas de células B de grado bajo.

La **cladribina** es un análogo clorado de la purina estructuralmente similar al fosfato de fludarabina (v. fig. 38-15). El trifosfato de cladribina se incorpora al ADN, produciendo rotura de las cadenas. La cladribina también agota las reservas intracelulares de los metabolitos esenciales de la purina, NAD y ATP; está autorizada para su uso en el tratamiento de la tricoleucemia, y se ha utilizado de forma experimental en el tratamiento de otros tipos de leucemia y linfoma.

La **citarabina (araC)** es un análogo de la citidina que se metaboliza a araCTP (fig. 38-16). La araCTP compite con la CTP por la ADN polimerasa y su incorporación al ADN da lugar a la terminación de la cadena y a la muerte celular (v. fig. 38-4). Se ha observado sinergismo entre la citarabina y la ciclofosfamida, probablemente debido a que la reparación del ADN está reducida por la inhibición de la ADN polimerasa causada por la citarabina. La citarabina se utiliza para inducir y mantener la remisión de la leucemia mielógena aguda; es especialmente efectiva para esta indicación cuando se combina con una antraciclina.

La **5-azacitidina** es un análogo de la citidina cuyo metabolito trifosfato se incorpora al ADN y al ARN (v. fig. 38-16). Una vez incorporada al ADN, la azacitidina interfiere en la metilación de la citosina, alterando la expresión de los genes y promoviendo la diferenciación celular. La azacitidina y su derivado 2'-desoxi, la **decitabina** (5-aza-2'-desoxicitidina), están autorizadas para el tratamiento de enfermedades mielodisplásicas.

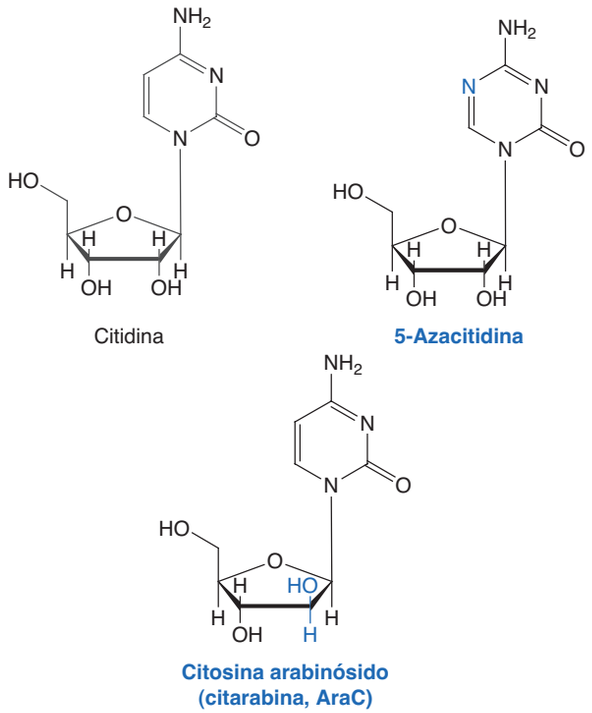


FIGURA 38-16. Estructuras de la citidina, la citarabina y la azacitidina. Tanto la citarabina como la azacitidina son análogos del nucleósido citidina. La citarabina contiene un monosacárido arabinoso en lugar de la ribosa (nótese la quiralidad del grupo hidroxilo *destacada en azul*). La incorporación del trifosfato de citarabina (araCTP) al ADN inhibe la síntesis de ácido nucleico, porque la sustitución de la 2'-desoxirribosa por arabinosa interrumpe el alargamiento de la cadena. La azacitidina contiene un grupo azida *(destacado en azul)* en el anillo de pirimidina; este fármaco se incorpora a los ácidos nucleicos e interfiere en la metilación de las bases de citosina.

La **gemcitabina** es un análogo fluorado de la citidina en el que los átomos de hidrógeno del carbono-2' de la desoxicitidina se sustituyen por átomos de flúor. La gemcitabina difosfato inhibe la ribonucleótido reductasa; la gemcitabina trifosfato se incorpora al ADN, interfiriendo en su replicación y dando lugar a la muerte celular. La gemcitabina es activa en distintos tumores sólidos, como el de páncreas, mama, vejiga y en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas, y también se incorpora en los tratamientos para las neoplasias malignas hematológicas como la enfermedad de Hodgkin.

Fármacos que modifican directamente la estructura del ADN

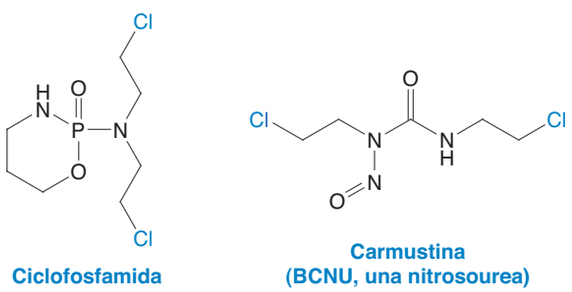
Agentes alquilantes

La llegada de la quimioterapia moderna data de la década de 1940, cuando se observó por primera vez que los agentes alquilantes altamente reactivos inducían remisiones en neoplasias malignas que no podían tratarse de otra forma. El uso clínico de estos fármacos se desencadenó al observar que las mostazas nitrogenadas, derivados de productos utilizados durante la guerra que producían una supresión espectacular de las células hematopoyéticas, podrían tener utilidad terapéutica en las neoplasias malignas relacionadas con la sangre, como las leucemias y los linfomas. Poco después, se sugirió que los agentes alquilantes podrían ser útiles también

para tratar epiteliomas, tumores mesenquimatosos, carcinomas, y sarcomas; de hecho, los agentes alquilantes suelen utilizarse contra todas estas enfermedades hoy en día.

Los agentes alquilantes, como la **ciclofosfamida, la clormetina, el melfalán, el clorambucilo y la tiotepa,** son moléculas electrofílicas que son atacadas por sitios nucleófilos del ADN, dando lugar a la unión covalente de un grupo alquilo en el sitio nucleófilo. Dependiendo del agente concreto, la alquilación puede tener lugar en los átomos de nitrógeno o de oxígeno de la base, del esqueleto de fosfatos o de una proteína asociada al ADN. Los átomos N-7 y O-6 de las bases de guanina son especialmente sensibles a la alquilación. Los agentes alquilantes suelen tener dos grupos salientes fuertes (fig. 38-17). Esta estructura confiere la capacidad de ***bis-alquilar*** (realizar dos reacciones alquilantes), haciendo posible que el alquilante establezca enlaces cruzados, bien entre la molécula de ADN y el propio alquilante (p. ej., uniéndose a dos residuos de guanina) o uniéndose a proteínas. La *bis*-alquilación (entrecruzamiento) parece ser el principal mecanismo de citotoxicidad (fig. 38-18 A). La alquilación de los residuos de guanina también puede dar lugar a la escisión del anillo imidazol de la guanina, al apareamiento anormal entre la guanina alquilada y la timina, o a la despurinación (es decir, la escisión del residuo de guanina) (fig. 32-18 B a D). La escisión del anillo altera la estructura molecular del ADN; el emparejamiento anómalo de bases del ADN produce errores de codificación y mutaciones, y la despurinación produce la escisión del esqueleto de fosfatos de azúcares del ADN. Es importante destacar que las mutaciones producidas por estos procesos pueden aumentar el riesgo de desarrollar nuevos cánceres.

Aunque todas las mostazas nitrogenadas son relativamente reactivas, la velocidad a la cual cada fármaco reacciona con los nucleófilos varía; este hecho tiene un impacto significativo sobre su uso clínico. Los compuestos altamente inestables, como la clormetina, no pueden administrarse por vía oral porque estos agentes alquilan las moléculas diana en segundos o minutos. Debido a esta alta reactividad, estas moléculas constituyen poderosos agentes vesicantes (que producen ampollas) y pueden lesionar gravemente la piel y el tejido blando si se extravasan. De la rápida reactividad de los agentes alquilantes se puede sacar provecho al administrar el fármaco mediante aplicación directa en el lugar del tumor. Por ejemplo, la tiotepa puede instilarse en la vejiga para tratar los tumores superficiales de vejiga. Al contrario que la clormetina y la tiotepa, el clorambucilo y el melfalán son mucho menos reactivos y pueden administrarse por vía oral. La ciclofosfamida es especialmente útil porque es un profármaco no reactivo que requiere activación por parte del sistema citocromo P450 hepático; este agente puede administrarse tanto por vía oral como por vía intravenosa (fig. 38-19).



FUGURA 38-17. Estructuras de la ciclofosfamida y la carmustina. La ciclofosfamida y la carmustina (BCNU) tienen dos grupos salientes de cloruro *(azul)*. La presencia de los dos grupos salientes permite a los agentes alquilantes *bis*-alquilar y, así, unirse a macromoléculas como las del ADN mediante enlaces cruzados. La capacidad de entrecruzamiento del ADN es crucial en la lesión del ADN producido por estos agentes.

Las **nitrosoureas,** como la **carmustina** (**BCNU;** v. fig. 38-17), actúan sobre el ADN prácticamente de la misma forma que la ciclofosfamida y otros agentes alquilantes. Igual que la ciclofosfamida, estos compuestos requieren bioactivación. A diferencia de la mayoría de agentes alquilantes, sin embargo, las nitrosoureas también acoplan los grupos carbamoílo a sus dianas asociadas al ADN. No está claro si la carbamoilación contribuye de forma significativa a la actividad de las nitrosoureas.

Algunos agentes alquilantes dan mejores resultados que otros para actuar sobre tumores específicos. Por ejemplo, las nitrosoureas son útiles para el tratamiento de los tumores cerebrales, porque su elevada liposolubilidad les permite atravesar la barrera hematoencefálica. De la misma forma, el antibiótico alquilante **mitomicina** actúa sobre las células tumorales hipóxicas, como las que se encuentran en el centro de un tumor sólido, porque requiere activación biorreductora, que tiene lugar más fácilmente en ambientes con baja concentración de oxígeno.

También es necesario hacer referencia a diversos agentes alquilantes no clásicos como fármacos clínicamente útiles. El primero de ellos es la **dacarbazina,** una molécula sintética que constituye un componente del tratamiento de quimioterapia combinada potencialmente curativo para el síndrome de Hodgkin. La dacarbazina también posee una cierta actividad para el tratamiento del melanoma y los sarcomas. La **procarbazina** es un fármaco oralmente activo que se utiliza contra la enfermedad de Hodgkin. Un metabolito de la procarbazina funciona como inhibidor de la monoaminooxidasa y puede producir toxicidad asociada a esta actividad, como sensibilidad a la tiramina, hipotensión y sequedad bucal. La **temozolomida,** un agente alquilante oral, es un derivado imidazotetrazina de la dacarbazina. La temozolomida es comúnmente utilizada en el tratamiento de los gliomas y, concretamente, en el glioblastoma multiforme. Su acción es sinérgica con la radiación, y en el caso del glioblastoma aumenta la supervivencia cuando se utiliza en combinación con radioterapia. Finalmente, la **altretamina** es útil en el tratamiento del cáncer de ovario resistente al tratamiento. Aunque esté relacionado estructuralmente con los agentes alquilantes de la clase trietilenmelamina (como la tiotepa), si el mecanismo de acción de este fármaco implica o no la alquilación del ADN sigue siendo controvertido.

Mediante selección natural, las células tumorales pueden desarrollar resistencia a un único agente alquilante, así como resistencia cruzada a otros fármacos de la misma clase. Se han presentado diversos mecanismos de resistencia. Los fármacos altamente reactivos pueden ser desactivados por nucleófilos intracelulares como el **glutatión.** De manera alternativa, las células pueden volverse resistentes al reducir la captación del fármaco o acelerar la reparación del ADN. Una enzima, la **O^6-metil guanina-ADN metil transferasa (MGMT),** evita la lesión permanente del ADN al eliminar los aductos de alquilo en la posición O^6 de la guanina antes de que se formen los enlaces cruzados del ADN. La mayor expresión de esta enzima en las células neoplásicas se asocia con la resistencia a los agentes alquilantes. A la inversa, la inactivación del gen *MGMT* predice beneficios clínicos de la temozolomida en el glioblastoma.

La toxicidad de los agentes alquilantes depende de la dosis y puede ser grave. Como regla general, los efectos adversos derivan de las lesiones en el ADN de las células sanas. Hay tres tipos de células que resultan afectadas de forma preferente por los agentes alquilantes. En primer lugar, la toxicidad suele manifestarse en los tejidos que proliferan con rapidez, como la médula ósea, el epitelio de los tractos gastrointestinal y urinario, y los folículos pilosos. Esto provoca mielodepresión, pro-

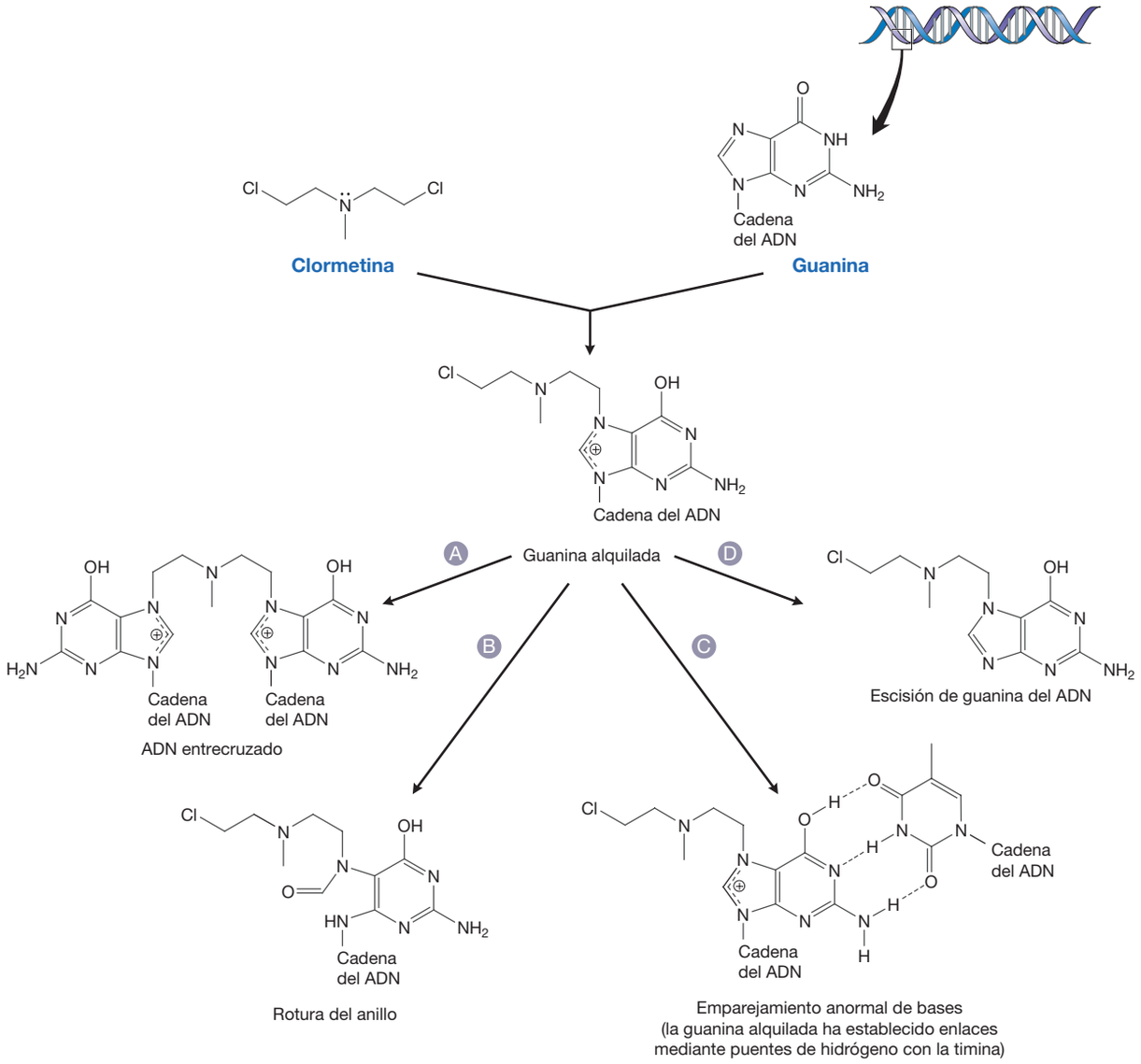


FIGURA 38-18. Consecuencias bioquímicas de la alquilación de la guanina. En reacciones como las que se citan aquí con la clormetina, la alquilación de la guanina puede producir diversos tipos de lesiones en el ADN. El nitrógeno de clormetina lleva a cabo un ataque nucleófilo contra uno de sus propios carbonos β, produciendo un intermedio inestable altamente electrófilo *(no mostrado)*. El N-7 nucleófilo de la guanina reacciona con este intermedio inestable, produciendo una guanina alquilada. Hay cuatro posibles resultados de esta alquilación inicial y todos ellos producen lesiones estructurales en el ADN. **A)** El proceso de alquilación puede repetirse, con una segunda guanina actuando como nucleófilo. El entrecruzamiento de ADN resultante parece ser el mecanismo principal mediante el cual los agentes alquilantes lesionan el ADN. **B)** La escisión del anillo imidazol altera la estructura de la base de guanina. **C)** La guanina alquilada puede establecer enlaces mediante puentes de hidrógeno con la timina, más que con la citosina, dando lugar a la mutación del ADN. **D)** La escisión del residuo de la guanina alquilada da lugar a una cadena de ADN despurinada.

blemas gastrointestinales y alopecia (pérdida del cabello). En segundo lugar, la toxicidad específica en determinados órganos puede ser el resultado de una baja actividad de la vía de reparación de la lesión del ADN en ese tejido. En tercer lugar, un tejido puede resultar preferentemente afectado debido a que el compuesto tóxico se acumula en él; por ejemplo, la **acroleína** (un producto derivado de la activación de la ciclofosfamida o de su análogo, la **ifosfamida**) puede producir cistitis hemorrágica a causa de su acumulación en la vejiga (v. fig. 38-19). Esta toxicidad puede tratarse utilizando el **mesna,** una molécula con sulfhidrilo, que también se concentra en la orina y que inactiva con rapidez la acroleína.

La respuesta inmunitaria requiere una rápida proliferación de los linfocitos; esto hace a los linfocitos especialmente vulnerables a la lesión producida por los agentes alquilantes. Así, además de su actividad anticancerosa, los agentes alquilantes como la ciclofosfamida son también eficaces como inmunodepresores. Esta «toxicidad» se ha aplicado al uso clínico: administrados a dosis más bajas de las necesarias para el tratamiento antineoplásico, los agentes alquilantes se utilizan para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y el rechazo de órganos (v. cap. 45).

Una estrategia para limitar la toxicidad ha consistido en desarrollar agentes alquilantes que se acumulen preferentemente dentro de las células tumorales. Un ejemplo de estos agentes es el melfalán o mostaza de fenilalanina; este agente se diseñó para actuar sobre las células del melanoma, que acumulan fenilalanina para la biosíntesis de melanina. Otro ejemplo es la **estramustina,** en la cual el componente de mostaza se conjuga con un estrógeno; este fármaco se diseñó para actuar sobre las células cancerosas mamarias que expresan el receptor estrogénico.

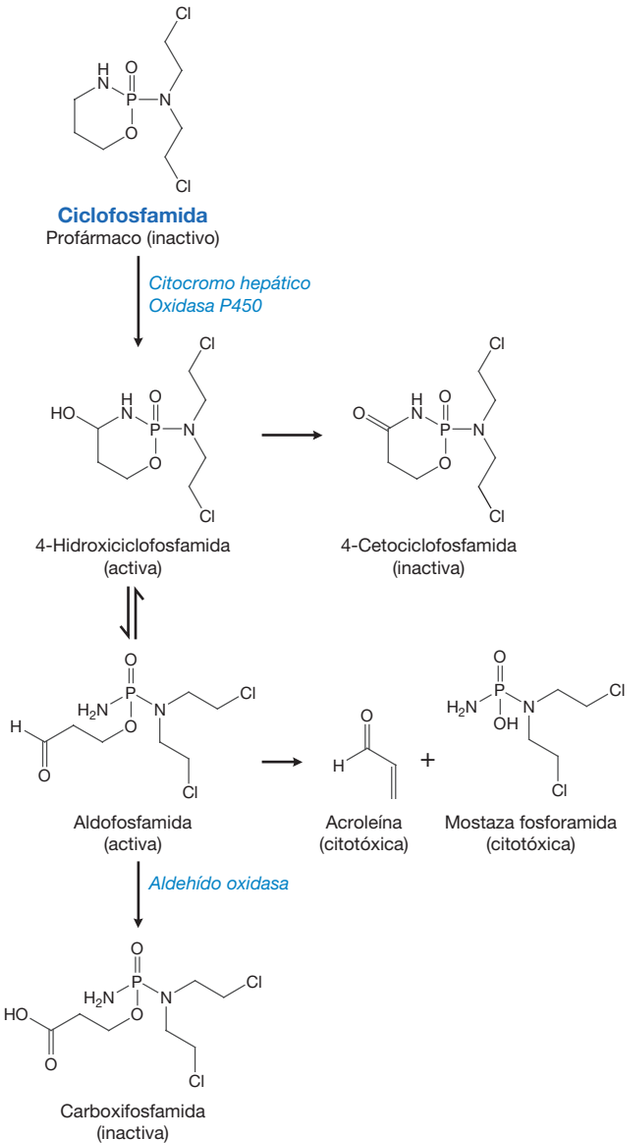


FIGURA 38-19. Activación y metabolismo de la ciclofosfamida. La ciclofosfamida es un profármaco que debe ser oxidado por las enzimas P450 del hígado para volverse farmacológicamente activo. La hidroxilación transforma la ciclofosfamida en 4-hidroxiciclofosfamida; este metabolito activo puede oxidarse en mayor medida al metabolito inactivo 4-cetociclofosfamida o sufrir la transformación del anillo al metabolito activo aldofosfamida. La aldofosfamida puede ser oxidada por la aldehído oxidasa al metabolito inactivo carboxifosfamida o ser transformada en los metabolitos altamente tóxicos, acroleína y mostaza de fosforamida. La acumulación de la acroleína en la vejiga puede producir cistitis hemorrágica; este efecto adverso de la ciclofosfamida puede mejorar con la administración simultánea de mesna, un compuesto sulfhidrilo que inactiva la acroleína *(no mostrado en la figura).*

Resulta interesante que ni el melfalán ni la estramustina funcionan como se pretendía, aunque ambas tienen utilidad clínica; a través de mecanismos que aún no se entienden por completo, el melfalán es activo contra múltiples mielomas y la estramustina se utiliza para tratar el cáncer de próstata.

Compuestos de platino

La introducción del **cisplatino** (cis-diaminodicloroplatino [II]) en el uso clínico en la década de 1970 transformó los tumores que eran incurables, como el cáncer testicular, en tumores curables. Igual que con los agentes alquilantes, las propiedades anticancerosas del cisplatino se descubrieron mediante una observación fortuita. Mientras se estudiaban los efectos de la electricidad en las bacterias, se descubrió que un producto del electrodo de platino estaba inhibiendo la síntesis de ADN en los microbios. El compuesto se purificó y se descubrió que era cisplatino, que consiste en un átomo de platino unido a dos aminas y dos cloros en la conformación *cis.* Este descubrimiento casual dio lugar al uso clínico del cisplatino, que es en la actualidad el fármaco más activo que se utiliza para tratar el cáncer testicular (v. el caso de J. L.). Como agente antitumoral, se cree que el cisplatino actúa de forma similar a los agentes bisalquilantes (es decir, los agentes alquilantes con dos grupos salientes) al actuar sobre los centros nucleófilos de la guanina (N-7 y O-6), adenina (N-1 y N-3) y citosina (N-3).

La conformación *cis* del cisplatino (fig. 38-20) permite al fármaco formar enlaces cruzados *intercatenarios* entre residuos adyacentes de guanina, dando lugar a lesiones en el ADN (fig. 38-21 B). Este rasgo estructural es crítico para la acción del cisplatino; el isómero *trans,* aunque es capaz de unirse de forma covalente al ADN, tienen una actividad antitumoral escasa. Las células tumorales pueden desarrollar resistencia al cisplatino aumentando la reparación de las lesiones de ADN, reduciendo la captación del fármaco o aumentando la inactivación del fármaco mediante la síntesis regulada al alza de nucleófilos como el glutatión.

Como demuestra el caso de J. L., el cisplatino es eficaz en el tratamiento de los cánceres genitourinarios, entre ellos los cánceres testiculares, de vejiga y de ovario. El cisplatino y el compuesto relacionado, **carboplatino** (fig. 38-20), también se encuentran entre los fármacos más eficaces para el tratamiento del cáncer de pulmón. Igual que con muchos antineoplásicos, las razones que explican la eficacia del cisplatino y del carboplatino en el tratamiento de ciertos tipos de tumores en detrimento de otros no están claras.

El cisplatino puede administrarse por vía intravenosa, pero también puede ser eficaz cuando se aplica directamente a las células tumorales. Un ejemplo reside en el tratamiento del cáncer de ovario, que se disemina por la pared interior de la cavidad peritoneal. Para esta aplicación, el cisplatino puede aplicarse directamente en la cavidad peritoneal para conseguir concentraciones locales elevadas del fármaco a la vez que se reduce la toxicidad sistémica.

El oncólogo de J. L. valoró los efectos tóxicos del cisplatino cuidadosamente para determinar la dosis que debía administrar de este fármaco, así como los otros agentes que se incluirían en el tratamiento de quimioterapia combinada. Debido a que las toxicidades limitantes de la dosis del cisplatino, la bleomicina y el etopósido difieren entre ellas, cada uno de estos fármacos

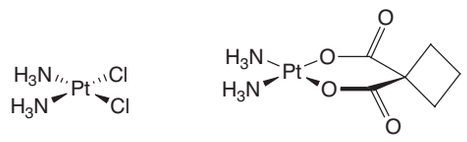


FIGURA 38-20. Estructuras del cisplatino y del carboplatino. El cisplatino y el carboplatino son complejos de platino coordinados (Pt). La estructura *cis* de estas moléculas (es decir, la presencia de dos grupos salientes en el mismo lado de la molécula, en lugar de estar en dos sitios opuestos) les proporciona la capacidad de entrecruzar las guaninas adyacentes en la misma cadena del ADN (entrecruzamiento *intracatenario*) o, con mucha menos frecuencia, en cadenas opuestas del ADN (entrecruzamiento *intercatenario*). Los compuestos similares con conformaciones *trans* no pueden entrecruzarse de forma efectiva con guaninas adyacentes.

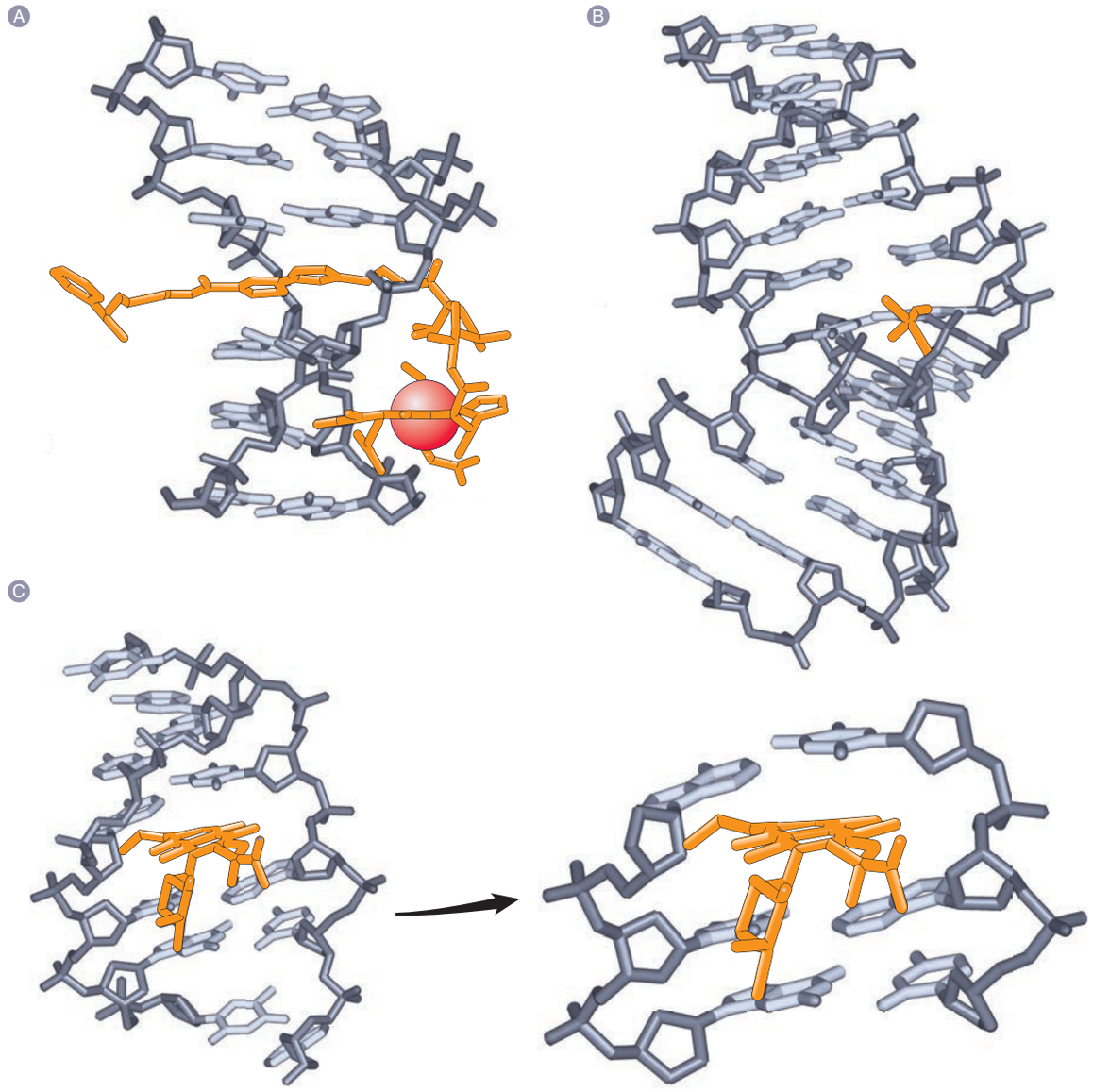


FIGURA 38-21. Interacciones de la bleomicina, los compuestos de platino y las antraciclinas con el ADN. A) La bleomicina *(resaltada en naranja)* se une a la doble hélice del ADN y, de esta forma, expone a los nucleótidos del ADN al átomo de hierro (II) *(bola roja grande)* que forma un complejo con la bleomicina. En presencia de oxígeno molecular, el complejo hierro-bleomicina genera especies de oxígeno activadas que producen roturas de una sola cadena y de doble cadena en el ADN mediante un mecanismo de radicales libres. **B)** Los complejos de platino *(destacados en naranja)* se conectan por enlaces cruzados con los átomos N-7 en los residuos de guanina adyacentes, formando entrecruzamientos *intracatenarios* del ADN. **C)** La daunorubicina, una antraciclina *(resaltada en naranja),* se intercala en la estructura del ADN *(v. la imagen ampliada a la derecha)* y, de esta forma, evita el paso de la cadena y la recombinación, que forman parte del ciclo catalítico de la topoisomerasa de tipo II (v. fig. 33-4). Las antraciclinas también pueden lesionar el ADN mediante mecanismos de radicales libres.

podría utilizarse a la dosis máxima tolerada (v. cap. 40). Para el cisplatino, la toxicidad limitante de la dosis es la **nefrotoxicidad.** Los síntomas gastrointestinales, como las náuseas y los vómitos, también son habituales; esto es preocupante porque la deshidratación debida a los vómitos prolongados puede exacerbar las lesiones renales inducidas por el cisplatino y dar lugar a una insuficiencia renal irreversible. La neurotoxicidad, principalmente manifestada como parestesias de manos y pies y pérdida auditiva, también se da con frecuencia. Los compuestos que contienen tiol, como la **amifostina,** pueden mejorar la nefrotoxicidad sin disminuir los efectos antitumorales. El **carboplatino,** un análogo del cisplatino que se asocia a una menor nefrotoxicidad, ha sustituido al cisplatino en muchos regímenes de quimioterapia. El **oxaliplatino,** un tercer compuesto de platino, es activo en el tratamiento del cáncer colorrectal. Al igual que el cisplatino, el oxaliplatino produce neurotoxicidad acumulativa; el oxaliplatino también induce una neurotoxicidad aguda característica que es agravada por la exposición a bajas temperaturas.

En el carcinoma pulmonar de células no pequeñas se ha sugerido que la concentración de la proteína ERCC1 de la NER sirve para predecir la respuesta a la quimioterapia adyuvante basada en el platino. Como se describió anteriormente, la vía de la NER actúa para eliminar los aductos voluminosos del ADN causados por agentes como el cisplatino. De hecho, cuando la presencia de ERCC1 es escasa se ha observado un mayor beneficio del tratamiento basado en platino, probablemente porque las células con una disfunción en la NER no pueden reparar la lesión del ADN inducida por el platino.

Bleomicina

Las **bleomicinas,** una familia de glucopéptidos naturales sintetizados por una especie de *Streptomyces,* poseen una actividad citotóxica destacada. Una mezcla de varios de estos glucopéptidos, que se diferencian sólo en las cadenas laterales, se usa con fines clínicos (fig. 38-21 A). La bleomicina se une al ADN y quela el hierro (II), dando lugar a la formación de radicales libres que producen roturas de una sola cadena y de doble cadena en el ADN. Al igual que con numerosos antineoplásicos, los mecanismos de resistencia a múltiples fármacos, como el aumento de expulsión de fármacos de las células tumorales, pueden reducir la susceptibilidad de los tumores a la bleomicina.

Al quelar el hierro, la bleomicina forma un anillo de tipo hemo. Se cree que el complejo quelado extrae un radical hidrógeno en posición 4' de un residuo de pirimidina cercano (timina o citosina). El intermedio inestable se descompone en presencia del oxígeno para producir la abstracción de una pirimidina y un fosfodiéster libre en una o ambas cadenas de ADN (v. fig. 38-21 A).

En relación con los otros agentes que lesionan el ADN, la bleomicina produce menos toxicidad mielosupresora. Debido a su reactividad con el oxígeno, sin embargo, la bleomicina puede producir **fibrosis pulmonar,** la toxicidad limitante de la dosis y más problemática del fármaco. Los efectos de la bleomicina en la función pulmonar son acumulativos e irreversibles. Por lo tanto, el uso de este fármaco está considerablemente restringido a los tratamientos de quimioterapia combinada potencialmente curativos para el cáncer testicular y la enfermedad de Hodgkin. En el caso de J. L., fue la preocupación acerca de la toxicidad pulmonar lo que llevó al médico a supervisar de cerca su función pulmonar durante el tratamiento y a preguntarle sobre las dificultades respiratorias en cada visita. El empeoramiento de la función pulmonar habría exigido ajustes en el tratamiento de J. L.

Inhibidores de la topoisomerasa

Diversos antineoplásicos lesionan el ADN al servirse de la función natural nucleasa/ligasa de las topoisomerasas. La fisiología básica de este proceso se aborda en el capítulo 33. Las **camptotecinas, las antraciclinas, las epipodofilotoxinas y la amsacrina** son sustancias antineoplásicas que actúan de esta forma. Estos compuestos impiden la correcta función de las topoisomerasas celulares obligándolas a participar en la destrucción del ADN.

Camptotecinas

Las camptotecinas son moléculas semisintéticas derivadas de los extractos alcaloides de un árbol del género *Camptotheca.* Las camptotecinas actúan sobre la **topoisomerasa I,** produciendo lesiones en la cadena del ADN.

La topoisomerasa I modula los superenrollamientos formando complejos con el ADN y fragmentando una de sus dos cadenas (v. fig. 33-3). Las camptotecinas actúan estabilizando el complejo de ADN fragmentado y evitando que la topoisomerasa I repare la rotura de la cadena. Otras enzimas de la replicación se unen, a continuación, al complejo camptotecina-ADN-topoisomerasa, transformando la lesión del ADN de cadena simple en una rotura de doble cadena. A menudo, las células neoplásicas no son capaces de reparar el daño resultante.

Dos derivados de la camptotecina, el **irinotecán** y el **topotecán,** tienen utilidad clínica. El irinotecán se introdujo inicialmente para tratar el cáncer de colon avanzado, aunque también puede ser eficaz para tratar otros tipos de tumores. Es un profármaco hidrosoluble que es escindido por la enzima carboxilesterasa para liberar el metabolito lipófilo **SN-38.** Aunque este metabolito es aproximadamente 1 000 veces más activo que el irinotecán para inhibir la topoisomerasa I, tiene una unión más elevada a proteínas que el irinotecán y tiene una semivida mucho más corta *in vivo.* Así, la contribución relativa del SN-38 a los efectos antitumorales del irinotecán no está clara. El uso del irinotecán es limitado debido a la grave toxicidad gastrointestinal, al producir una diarrea potencialmente letal. De la misma forma que muchos otros antineoplásicos, el irinotecán también produce depresión de la médula ósea dependiente de la dosis. El SN-38 es metabolizado por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) A1 y los pacientes con anomalías en esta enzima (síndrome de Gilbert) son altamente susceptibles a la toxicidad por irinotecán. Este descubrimiento refuerza la hipótesis de que el SN-38 contribuye de forma significativa a los efectos del irinotecán.

El topotecán se utiliza en el tratamiento del cáncer de ovario metastásico, el carcinoma pulmonar de células pequeñas y otros tumores. Concretamente, este fármaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los tumores de ovario resistentes al cisplatino, que de otra forma serían difíciles de tratar de forma efectiva.

Antraciclinas

Las antraciclinas, antibióticos antitumorales naturales aislados de una especie del hongo *Streptomyces,* se encuentran entre los antineoplásicos citotóxicos clínicamente más útiles. Aunque diversos mecanismos parezcan estar implicados en su actividad, lo más probable es que la capacidad de las antraciclinas para lesionar el ADN derive de su intercalación en el ADN (fig. 38-21 C). Esta intercalación interfiere en la acción de la **topoisomerasa II,** dando lugar a lesiones en el ADN tales como la escisión de las cadenas y, en última instancia, la muerte celular (v. fig. 33-4).

Al igual que muchos otros agentes antineoplásicos, las antraciclinas producen mielodepresión y alopecia. Las antraciclinas se excretan en la bilis y su dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática. Estos fármacos son los principales componentes de los tratamientos de quimioterapia para una variedad de neoplasias malignas, especialmente cánceres hematológicos (como leucemias y linfomas), así como el cáncer de mama.

El fármaco que mejor se conoce de este grupo, la **doxorubicina** se asocia con **insuficiencia cardíaca.** Se cree que la doxorubicina facilita la producción excesiva de radicales libres en el miocardio y, de esta forma, lesiona las membranas de las células cardíacas. La cardiotoxicidad se relaciona tanto con la concentración plasmática máxima como con la dosis acumulativa de doxorubicina. La cardiotoxicidad puede reducirse mediante la administración simultánea de **dexrazoxano,** que se cree que inhibe la formación de radicales libres quelando el hierro intracelular y evitando la generación de radicales libres mediada por el hierro.

Epipodofilotoxinas

Al igual que las antraciclinas, las **epipodofilotoxinas** parecen actuar principalmente inhibiendo la reparación mediada por la topoisomerasa II de roturas de doble cadena en el ADN (v. fig. 33-4). Los agentes antineoplásicos, **etopósido (VP-16)** y **tenipósido (VM-26)** son derivados semisintéticos de un compuesto aislado de la planta *Podophyllum.* Estos fármacos se unen a la topoisomerasa II y al ADN, reteniendo el complejo en su estado escindible. Las células tumorales suelen desarrollar resistencia al etopósido al aumentar su expresión de **glucoproteína P.** Esta proteína sirve normalmente como bomba de expulsión para eliminar las sustancias tóxicas de las células, como los productos secundarios metabólicos naturales, pero también puede eliminar los antineoplásicos derivados de los productos naturales antes de que ejerzan su efecto citotóxico. El etopósido es útil para tratar el cáncer testicular, el cáncer de pulmón y la leucemia, mientras que tanto el etopósido como el te-

nipósido se utilizan para tratar distintos linfomas. La depresión de la médula ósea es la principal toxicidad de estas dos epipodofilotoxinas en el uso clínico.

La combinación de fármacos que lesionan el ADN directamente, como el cisplatino y la bleomicina, con fármacos que inhiben la topoisomerasa II, como el etopósido, pueden tener potentes efectos sinérgicos anticancerosos. Esta sinergia podría estar relacionada con el papel de las topoisomerasas en la reparación de las lesiones del ADN o con la capacidad combinada de estos tipos de fármacos para inducir una lesión suficiente del ADN para desencadenar apoptosis. En la práctica, los fármacos de estas clases se administran de forma conjunta en muchos tratamientos antineoplásicos de éxito. Como demuestra el caso de J. L., la combinación de etopósido, bleomicina y cisplatino puede curar la mayoría de los casos de cáncer testicular metastásico.

Amsacrina

La **amsacrina** es otro ejemplo de antineoplásico que actúa principalmente inhibiendo la reparación mediada por la topoisomerasa II de las roturas de doble cadena en el ADN. Este compuesto actúa sobre el ADN intercalándose entre pares de bases, deformando la doble hélice, produciendo entrecruzamientos ADN-proteínas y creando lesiones de cadena simple y doble en el ADN. Su uso clínico suele restringirse al tratamiento de la leucemia y el cáncer de ovario recurrentes.

Inhibidores de microtúbulos

Los microtúbulos dependen de la inestabilidad dinámica para el funcionamiento fisiológico. Sin la capacidad de cambiar la longitud con rapidez, los microtúbulos pueden hacer poco más que prestar apoyo estructural a una célula quiescente. Aunque los microtúbulos desempeñan papeles importantes en muchos aspectos de la fisiología celular, los fármacos que inhiben la función de los microtúbulos son tóxicos preferentemente para las células en fase M. Los alcaloides de la vinca inhiben la polimerización de los microtúbulos, mientras que los taxanos inhiben la despolimerización. Otros inhibidores de la polimerización de los microtúbulos, entre los que se incluyen la griseofulvina y la colchicina, se abordan en los capítulos 35 y 48, respectivamente.

Inhibidores de la polimerización de microtúbulos: alcaloides de la vinca

Los alcaloides de la vinca, **vinblastina** y **vincristina** son productos naturales originariamente aislados de la planta vincapervinca, *Vinca rosea*. Los alcaloides de la vinca se unen a la tubulina β en una parte de la molécula que se solapa con la zona de unión al GTP (fig. 38-22). La unión de los alcaloides de la vinca a la tubulina β en el extremo (+) de los microtúbulos inhibe la polimerización de la tubulina, y, de esta manera, se impide la extensión de los microtúbulos. Debido a que los microtúbulos deben añadir constantemente tubulina para mantener la estabilidad (es decir, deben retener un casquete de tubulina unida al GTP), la inhibición de la adición de tubulina se traduce, finalmente, en la despolimerización de los microtúbulos existentes (v. fig. 38-12).

La vinblastina se utiliza para el tratamiento de ciertos linfomas y, como parte de un tratamiento combinado (con cisplatino y bleomicina), para tratar el cáncer testicular metástasico. Las dosis farmacológicas del fármaco producen náuseas y vómitos. La **mielodepresión** es el efecto adverso limitante de la dosis de vinblastina.

La vincristina desempeña un papel importante en la quimioterapia de las leucemias pediátricas. También es un componente de los tratamientos de quimioterapia que se emplean en la enfermedad de Hodgkin y algunos linfomas no Hodgkin. Las dosis farmacológicas de vincristina producen náuseas y vómitos. La vincristina produce cierta mielodepresión, pero no en el mismo grado que la vinblastina. La **neuropatía periférica** suele ser el efecto adverso limitante de la dosis de la vincristina; esta toxicidad puede derivar de la inhibición de la función del tráfico de microtúbulos en los nervios periféricos largos que van de la médula espinal a las extremidades.

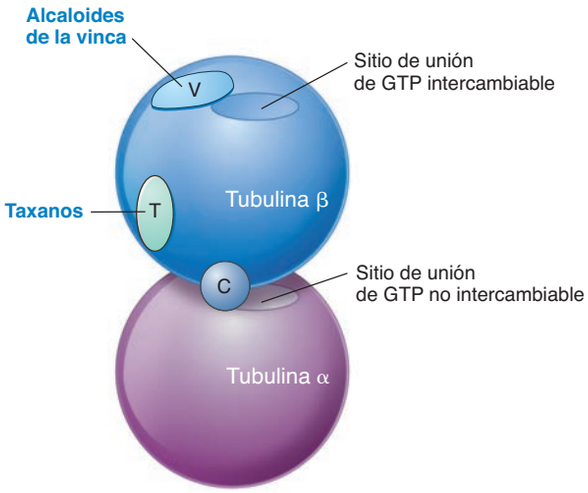


FIGURA 38-22. Sitios de unión en la tubulina de los fármacos inhibidores de los microtúbulos. El heterodímero de la tubulina se compone de tubulina α *(morado)* y tubulina β *(azul)*. Tanto la tubulina α como la tubulina β se unen al GTP. El GTP de la tubulina α no se hidroliza; por este motivo, el sitio de unión del GTP en la tubulina α se denomina sitio de unión de GTP no intercambiable. La tubulina β hidroliza el GTP a GDP; por esta razón, el sitio de unión del GTP en la tubulina β se denomina sitio de unión de GTP intercambiable. Las dos clases principales de inhibidores de microtúbulos antineoplásicos se unen a distintos sitios de los heterodímeros de la tubulina. Los alcaloides de la vinca, que inhiben la polimerización de microtúbulos, se unen a un sitio de la tubulina β localizado cerca del sitio de unión del GTP intercambiable (V). Los alcaloides de la vinca se asocian preferentemente al extremo (+) de los microtúbulos y, así, inhiben la adición de nuevas subunidades de tubulina al microtúbulo. Los taxanos, que estabilizan microtúbulos polimerizados, se unen a un sitio diferente en la tubulina β (T). Los taxanos podrían estabilizar tanto las interacciones entre las subunidades de la tubulina como la forma de los protofilamentos de los microtúbulos. La colchicina se une a un sitio localizado en la zona de contacto entre la tubulina α y la tubulina β (C). La colchicina no se utiliza en la quimioterapia antineoplásica, pero se emplea en el tratamiento de la gota (v. cap. 48).

La *eribulina* es un análogo de un producto natural del género *Halichondria* de esponjas marinas. Se une al extremo (+) de los microtúbulos e inhibe la dinámica de éstos. La eribulina se autorizó en 2010 para su uso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Inhibidores de la despolimerización de microtúbulos: taxanos

Los taxanos, entre ellos el **paclitaxel** y el **docetaxel,** son productos naturales originariamente derivados de la corteza del tejo occidental. Los taxanos se unen a la subunidad de tubulina β de los microtúbulos en un sitio diferente del sitio de unión de los alcaloides de la vinca (v. fig. 38-22). El paclitaxel ha demostrado unirse al *interior* de los microtúbulos. A diferencia de los alcaloides de la vinca, los taxanos provocan la polimerización de los microtúbulos e inhiben la despolimerización. La estabilización de los microtúbulos en un estado polimerizado detiene las células en mitosis y, finalmente, da lugar a la activación de la apoptosis.

Existen dos hipótesis principales que explican las aparentes propiedades de estabilización de microtúbulos de los taxanos. En primer lugar, los taxanos podrían reforzar las interacciones laterales entre los protofilamentos de los microtúbulos. El aumento de las interacciones laterales reduciría la tendencia de los protofilamentos a «despegarse» del cilindro del microtúbulo. En segundo lugar, los taxanos podrían enderezar los protofilamentos individuales. Una vez que la tubulina β hidroliza el GTP a GDP, los protofilamentos tienen tendencia a «encresparse», lo que produce tensión sobre la integridad del cilindro del microtúbulo. Al enderezar los protofilamentos, los taxanos podrían reducir la tendencia de éstos a separarse de los microtúbulos intactos. *In vivo,* ambos mecanismos podrían ser importantes para la estabilización mediada por el taxano de los microtúbulos; aunque también son posibles otros mecanismos alternativos.

El paclitaxel se utiliza como antineoplásico en el tratamiento de muchos tumores sólidos, especialmente los cánceres de mama y ovario, y el carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Este fármaco presenta una serie de efectos adversos importantes. Suele tener lugar una reacción de hipersensibilidad aguda como respuesta al paclitaxel o, más probablemente, al vehículo en el que se solubiliza el paclitaxel; este efecto puede eludirse mediante la administración de dexametasona (un agonista del receptor glucocorticoide) y de un antagonista del receptor de la histamina de tipo H_1 antes del tratamiento con paclitaxel. Muchos pacientes sufren mialgias y mielodepresión a causa del paclitaxel, y las dosis elevadas de este fármaco pueden producir toxicidad pulmonar. La **neuropatía periférica,** que suele manifestarse como un déficit sensorial «en guante y calcetín» en las extremidades, puede limitar la cantidad acumulativa del fármaco que puede administrarse de forma segura.

El **Abraxane**® es una forma de paclitaxel unido a la albúmina con un tamaño medio de las partículas de 130 nm. Las nanopartículas del paclitaxel unido a la albúmina no producen reacción de hipersensiblidad, no requieren premedicación y producen menos mielodepresión que el tradicional paclitaxel basado en solventes. Este farmaco está actualmente autorizado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y también se está probando su actividad contra otros tipos de tumores.

El docetaxel se utiliza más comúnmente en el tratamiento del cáncer de mama y en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Igual que con el paclitaxel, el docetaxel produce una reacción de hipersensibilidad aguda que puede eludirse con la preadministración de glucocorticoides. De forma ocasional, el docetaxel produce retención de líquidos, un efecto adverso específico del fármaco, que probablemente se debe al aumento de la permeabilidad capilar. El docetaxel no produce neuropatía con tanta frecuencia como el paclitaxel. Sin embargo, la mielodepresión asociada al docetaxel es importante y suele ser limitante de la dosis.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los agentes antineoplásicos que se describen en este capítulo ejercen sus efectos en el genoma evitando la eficiente replicación del ADN, induciendo lesiones en él, e interfiriendo en la mitosis. Debido a que numerosas células sanas transitan a través del ciclo celular de la misma forma que lo hacen las cancerígenas, estos fármacos se asocian con múltiples toxicidades limitantes de la dosis. Además, aunque las células cancerígenas sean sensibles a las lesiones del ADN, en algunos casos, las mutaciones en proteínas clave controladoras del ciclo celular, como la p53, pueden evitar la apoptosis que, de otra forma, sería inducida por estos agentes.

Se están desarrollando nuevos enfoques para poder dañar el ADN de manera más específica. Por ejemplo, se ha demostrado que los ratones deficitarios en PARP1 son capaces de superar los defectos en la reparación de las roturas de cadena simple al convertirlas en roturas de cadena doble y reparando, luego, el ADN mediante la vía de reparación de DSB. Además, las células humanas sanas tratadas en cultivo con inhibidores de la PARP1 son capaces de dividirse normalmente, aunque sí manifiestan un aumento de la predisposición a las lesiones del ADN como consecuencia de la reparación defectuosa de la rotura de cadena simple. En cambio, las células con deficiencias en BRCA1 y BRCA2, que están implicadas en la reparación de DSB, son eliminadas como respuesta al tratamiento con inhibidores de la PARP1; en comparación con las células sanas, las células $BRCA1^-$ o $BRCA2^-$ son hasta 1 000 veces más sensibles a la acción de los inhibidores de la PARP1, probablemente debido al deterioro de las dos vías de reparación, la de rotura de cadena simple y la de cadena doble, dando lugar a una acumulación letal de lesiones en el ADN. Basándose en estos descubrimientos, los **inhibidores de la PARP1** están siendo objeto de ensayos clínicos en la actualidad para el tratamiento del cáncer de ovario o de mama deficiente en BRCA, y podrían ser eficaces en otros tumores en los que la respuesta de la lesión del ADN esté comprometida.

La observación de que la telomerasa se expresa en la mayoría de las células cancerosas y de que es un componente principal del proceso de inmortalidad subraya el hecho de que esta enzima es una diana importante en el futuro tratamiento contra el cáncer. Aunque la telomerasa se expresa en cierto grado en las células madre y en las células con un ciclo normal, la mayoría de las células sanas carecen de expresión de telomerasa. Por lo tanto, la dependencia de las células tumorales del estado inmortalizado podría proporcionar a los **inhibidores de la telomerasa** un índice terapéutico favorable. Sin embargo, todavía quedan por descubrir agentes eficaces, y una de las preocupaciones reside en el hecho de que podrían requerirse divisiones celulares múltiples para que la longitud del telómero se reduzca a un nivel crítico para la supervivencia celular. Las combinaciones de los inhibidores de la telomerasa con los agentes citotóxicos tradicionales o nuevos tratamientos moleculares dirigidos podrían tener efectos sinérgicos. Estas estrategias, así como las descritas en el capítulo 39, ayudaría a avanzar en el tratamiento contra el cáncer, dejando atrás los enfoques citotóxicos generales y dirigiendo el tratamiento hacia las anomalías moleculares responsables de la oncogenia.

Lecturas recomendadas

Brody LC. Treating cancer by targeting a weakness. *N Engl J Med* 2005; 353:949–950. *(Progresos en el tratamiento anticanceroso dirigido.)*

Gazdar A. DNA repair and survival in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:771–773. *(Mecanismos de reparación del ADN en relación con la supervivencia y la respuesta a la quimioterapia.)*

Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2034–2043. *(Posibles aplicaciones terapéuticas de los inhibidores de la telomerasa.)*

Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174–1179. *(Elementos para comprender la fisiopatología de los mecanismos de reparación del ADN.)*

Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:171–182. *(Fisiopatología de la BRCA1 y la BRCA2.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del cáncer: síntesis, estabilidad y mantenimiento del genoma

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA *Mecanismo: inhiben la timidilato sintasa, disminuyendo así la disponibilidad celular del dTMP y causando la muerte celular «por falta de timina»*				
Fluorouracilo (5-FU)	Cáncer de mama Tumores gastrointestinales Cáncer de piel (uso tópico)	*Ateroesclerosis coronaria, tromboflebitis, úlcera gastrointestinal, mielodepresión, síndrome cerebeloso, cambios visuales, estenosis del sistema lagrimal* Alopecia, exantema, prurito, fotosensibilidad, trastornos gastrointestinales, estomatitis, cefalea	Depresión grave de la médula ósea Estado nutricional deficiente Infección grave Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa Embarazo	El 5-FU es un análogo del uracilo que, después de la modificación intracelular, inhibe la timidilato sintasa uniéndose al sitio de unión del desoxiuridilato (sustrato) en la enzima Además de la inhibición de la timidilato sintasa, el 5-FU interfiere en la síntesis de la proteína después de que el metabolito del fármaco, el FUTP, se haya incorporado en el ARNm El ácido folínico puede utilizarse para potenciar la acción del 5-FU
Capecitabina	Cáncer colorrectal metastásico Cáncer de mama	Los mismos que los del fluorouracilo	Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa Insuficiencia renal grave	Profármaco del 5-FU disponible por vía oral
Pemetrexed	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas Mesotelioma maligno pleural (en combinación con cisplatino)	*Mielodepresión, angina, infarto de miocardio, ictus, tromboflebitis, afectación hepática, exantema cutáneo ampolloso* Fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis	Hipersensibilidad al pemetrexed Insuficiencia renal grave	El pemetrexed es un análogo del folato que, después de su modificación intracelular, inhibe la timidilato sintasa uniéndose al sitio de unión del metilentetrahidrofolato (cofactor) en la enzima Se administra en combinación con el ácido fólico y la vitamina B_{12} para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal
INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS *Mecanismo: los metabolitos de los fármacos inhiben la IMPDH y otras enzimas sintéticas, afectando la síntesis de AMP y GMP*				
6-mercaptopurina (6-MP) **Azatioprina**	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, enfermedad de Crohn (6-MP) Inmunosupresión en el trasplante renal, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (azatioprina)	*Pancreatitis, mielodepresión, hepatotoxicidad, infección* Gastritis	Embarazo	El alopurinol aumenta la eficacia y la toxicidad La azatioprina es un profármaco de la 6-MP menos tóxico La azatioprina se utiliza como inmunodepresor en enfermedades autoinmunitarias
Pentostatina	Tricoleucemia Linfoma linfocítico T	*Arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, mielodepresión, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar* Exantema, escalofríos, vómitos, mialgias, infección del tracto respiratorio superior, fiebre	Hipersensibilidad a la pentostatina	Inhibidor selectivo de la adenosina desaminasa (ADA)

Golan3e_CH38_cast.indd 694 18/03/12 20:12

Golan3e_CH38_cast.indd 695

INHIBIDORES DE LA RIBONUCLEÓTIDO REDUCTASA *Mecanismo: inhiben la ribonucleótido reductasa, la enzima que convierte los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos*				
Hidroxicarbamida	Neoplasias hematológicas Cáncer de cabeza y cuello Melanoma Carcinoma de ovario Drepanocitosis (sólo en adultos)	*Mielodepresión, leucemia secundaria al tratamiento a largo plazo* Toxicidad gastrointestinal, úlceras cutáneas	Depresión grave de la médula ósea	Inhibe la ribonucleótido reductasa atrapando un radical tirosilo esencial en el sitio activo de la enzima En la drepanocitosis, se cree que la hidroxicarbamida actúa incrementando la hemoglobina F
ANÁLOGOS DE PURINA Y PIRIMIDINA QUE SE INCORPORAN AL ADN *Mecanismo: la incorporación en el ADN y ARN tiene como efecto la inhibición de la polimerasa del ADN, causando la muerte celular*				
Tioguanina	Leucemia mielógena aguda	*Mielodepresión, hiperuricemia, perforación intestinal, hepatotoxicidad, infección* Trastornos gastrointestinales	Resistencia anterior a la tioguanina o mercaptopurina	Análogo de la guanina
Fosfato de fludarabina	Leucemia linfocítica crónica de células B Linfoma no Hodgkin	*Aplasia de la piel, anemia hemolítica autoinmunitaria, mielodepresión, neurotoxicidad, neumonía, infección* Edema, trastornos gastrointestinales, astenia, fatiga	Hipersensibilidad a la fludarabina	Análogo de los nucleótidos de purina
Cladribina	Tricoleucemia Esclerosis múltiple	*Neutrocitopenia febril, mielodepresión, neurotoxicidad, infección* Exantema, reacción en el lugar de la inyección, náuseas, cefalea	Hipersensibilidad a la cladribina	Análogo de la adenosina
Citarabina (araC)	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mielógena aguda Leucemia mielógena crónica Leucemia meníngea Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin	*Mielodepresión, neuropatía, nefrotoxicidad, disfunción hepática, infección* Tromboflebitis, exantema, hiperuricemia, trastornos gastrointestinales, úlceras de la boca o del ano	Hipersensibilidad a la citarabina	Análogo de la citidina
Azacitidina **Decitabina**	Síndrome mielodisplásico	*Mielodepresión, insuficiencia renal* Edema periférico, trastornos gastrointestinales, coma hepático, letargo, tos, fiebre	Tumores hepáticos malignos avanzados	Análogo de la citidina
Gemcitabina	Cáncer de páncreas Carcinoma pulmonar de células no pequeñas Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de vejiga Sarcoma Enfermedad de Hodgkin	*Mielodepresión, neutrocitopenia febril, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, síndrome urémico hemolítico* Fiebre, trastornos gastrointestinales, elevación de enzimas hepáticas, edema, exantema, parestesias	Hipersensibilidad a la gemcitabina Embarazo	Análogo de la citidina

Continúa

18/03/12 20:12

Golan3e_CH38_cast.indd 696

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del cáncer: síntesis, estabilidad y mantenimiento del genoma *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
FÁRMACOS QUE MODIFICAN DIRECTAMENTE LA ESTRUCTURA DEL ADN: AGENTES ALQUILANTES *Mecanismo: se unen de forma covalente al ADN y a menudo se unen al ADN o a las proteínas asociadas por enlaces cruzados*				
Ciclofosfamida	Enfermedades autoinmunitarias Leucemias y linfomas Micosis fungoide avanzada Neuroblastoma Cáncer de ovario Retinoblastoma Cáncer de mama Histiocitosis maligna	*Mielodepresión, cardiomiopatía, síndrome de Stevens-Johnson, cistitis hemorrágica, azoospermia, neumonía intersticial, infección* Alopecia, trastornos gastrointestinales, leucocitopenia, amenorrea	Mielodepresión grave	La acroleína, un metabolito de la ciclofosfamida, causa cistitis hemorrágica; este efecto adverso puede paliarse mediante la administración conjunta de mesna
Clormetina **Melfalán** **Estramustina** **Clorambucilo** **Mitomicina** **Tiotepa** **Carmustina** **Dacarbazina** **Procarbazina** **Temozolomida** **Altretamina** **Ifosfamida**	Leucemia y enfermedad de Hodgkin (clormetina) Linfoma (melfalán) Cáncer de próstata (estramustina) Leucemia (clorambucilo) Cáncer gástrico y de páncreas (mitomicina) Cáncer de vejiga (tiotepa) Tumores cerebrales (carmustina) Enfermedad de Hodgkin (dacarbazina) Enfermedad de Hodgkin (procarbazina) Astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme (temozolomida) Cáncer de ovario (altretamina) Cáncer de células germinales de testículo (ifosfamida)	*Los mismos que los de la ciclofosfamida*	Presencia de una enfermedad infecciosa conocida (clormetina) Tromboflebitis activa o trastornos tromboembólicos (estramustina) Trastornos de la coagulación o insuficiencia renal (mitomicina) Insuficiencia hepática, renal, o de la médula ósea (tiotepa) Depresión grave de la médula ósea (procarbazina, altretamina, ifosfamida) Toxicidad neurológica grave (altretamina)	La tiotepa se instila directamente en la vejiga La carmustina es una nitrosourea que adhiere un grupo carbamoil a sus dianas en las proteínas La ifosfamida es normalmente administrada en combinación con mesna
FÁRMACOS QUE MODIFICAN DIRECTAMENTE LA ESTRUCTURA DEL ADN: COMPUESTOS DE PLATINO *Mecanismo: se unen a las bases intercatenarias de guanina por enlaces cruzados*				
Cisplatino **Carboplatino**	Cánceres genitourinarios Carcinomas pulmonares	*Nefrotoxicidad (cisplatino), mielodepresión, neuropatía periférica, ototoxicidad* Desequilibrio electrolítico	Depresión grave de la médula ósea Insuficiencia renal o deficiencia auditiva	El cisplatino puede ser inyectado por vía intraperitoneal para el tratamiento del cáncer de ovario La administración concomitante de amifostina con cisplatino puede limitar la nefrotoxicidad
Oxaliplatino	Cáncer colorrectal	*Neurotoxicidad aguda y persistente, mielodepresión, colitis, disfunción hepática* Trastornos gastrointestinales, dolor de espalda, tos, fiebre	Hipersensibilidad al oxaliplatino	La neurotoxicidad aguda es agravada por la exposición a bajas temperaturas

18/03/12 20:12

Golan3e_CH38_cast.indd 697

FÁRMACOS QUE MODIFICAN DIRECTAMENTE LA ESTRUCTURA DEL ADN: BLEOMICINA *Mecanismo: se une al oxígeno y quela el hierro (II); se une al ADN y da lugar a roturas de cadena mediante la generación de productos intermedios oxidativos*				
Bleomicina	Cáncer testicular Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Carcinoma espinocelular	*Fibrosis pulmonar, enfermedad vascular, infarto de miocardio, ictus, enfermedad de Raynaud, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, mielodepresión rara* Alopecia, exantema, hiperpigmentación, sensibilidad de la piel, trastornos gastrointestinales, estomatitis	Hipersensibilidad a la bleomicina	Los efectos sobre la función pulmonar son limitantes de la dosis e irreversibles
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA *Mecanismo: inhiben la topoisomerasa I o la II, dando lugar a roturas de cadena de ADN*				
Irinotecán **Topotecán**	Cáncer colorrectal (irinotecán) Carcinoma pulmonar de células pequeñas Carcinoma de cuello uterino, cáncer de ovario (topotecán)	*Diarrea potencialmente mortal, mielodepresión, neutrocitopenia febril, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar intersticial* Alopecia, eosinofilia	Depresión grave de la médula ósea	El irinotecán y el topotecán son camptotecinas que inhiben la topoisomerasa I La acción es específica para la fase S del ciclo celular
Doxorubicina **Daunorubicina** **Epirubicina**	Leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer gastrointestinal, nefroblastoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos (doxorubicina) Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielógena aguda (daunorubicina) Cáncer de mama (epirubicina)	*Insuficiencia cardíaca (especialmente doxorubicina), mielodepresión* Alopecia, exantema, trastornos gastrointestinales	Insuficiencia cardíaca preexistente Depresión grave de la médula ósea Insuficiencia hepática grave (epirubicina)	La doxorubicina, la daunorubicina y la epirubicina son antraciclinas que inhiben la topoisomerasa II Se excreta en la bilis (su dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática) La acción es específica para la fase G2 del ciclo celular
Etopósido **Tenipósido**	Cáncer testicular y de pulmón, leucemia (etopósido) Leucemia linfocítica aguda, linfoma no Hodgkin (tenipósido)	Los mismos que los de la doxorubicina	Hipersensibilidad al etopósido o al tenipósido	El etopósido y el tenipósido son epipodofilotoxinas que inhiben la topoisomerasa II La acción es específica para el final de la fase S y para la fase G2 del ciclo celular
Amsacrina	Leucemia recidivante Cáncer de ovario	*Cambios en el ECG, como la prolongación del intervalo QT, íleo paralítico, mielodepresión, convulsiones, azoospermia, hepatotoxicidad* Alopecia, trastornos gastrointestinales	Hipersensibilidad a la amsacrina	Inhibe la topoisomerasa II

Continúa

18/03/12 20:12

Golan3e_CH38_cast.indd 698

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del cáncer: síntesis, estabilidad y mantenimiento del genoma *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
FÁRMACOS QUE INHIBEN LA POLIMERIZACIÓN DE LOS MICROTÚBULOS *Mecanismo: se unen a las subunidades de tubulina e impiden la polimerización de los microtúbulos*				
Vinblastina	Cáncer testicular metastásico Linfoma Sarcoma de Kaposi relacionado con el sida Cáncer de mama Coriocarcinoma Histiocitosis maligna Micosis fungoide	*Mielodepresión, hipertensión, neurotoxicidad, azoospermia* Alopecia, dolor óseo, trastornos gastrointestinales	Infección bacteriana Granulocitopenia significativa	La depresión de la médula ósea es limitante de la dosis
Vincristina	Leucemias Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Rabdomiosarcoma Nefroblastoma	*Neuropatía periférica, miopatía, mielodepresión* Alopecia, trastornos gastrointestinales, diplopía	Síndrome de Charcot-Marie-Tooth Uso intrarraquídeo	La neuropatía periférica es limitante de la dosis
Eribulina	Cáncer de mama metastásico en pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia anteriores, incluyendo tanto una antraciclina como un taxano	*Mielodepresión, neuropatía periférica, prolongación del intervalo QT* Alopecia, trastornos gastrointestinales	Síndrome de QT prolongado congénito	La neuropatía periférica y la mielodepresión son limitantes de la dosis
FÁRMACOS QUE INHIBEN LA DESPOLIMERIZACIÓN DE LOS MICROTÚBULOS *Mecanismo: se unen a la tubulina polimerizada e inhiben la despolimerización de los microtúbulos*				
Paclitaxel **Abraxane®**	Cáncer de ovario (paclitaxel) Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (paclitaxel) Sarcoma de Kaposi relacionado con el sida (paclitaxel) Cáncer de mama (Abraxane®)	*Mielodepresión, toxicidad pulmonar, reacción de hipersensibilidad grave, miopatía, neuropatía periférica* Alopecia, trastornos gastrointestinales, artralgia	Neutrocitopenia grave	La neuropatía periférica es limitante de la dosis
Docetaxel	Cáncer de mama Cáncer gástrico Cáncer de próstata Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	*Mielodepresión, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de retención de líquidos que da lugar a edema grave, neuropatía, hepatotoxicidad, colitis* Alopecia, trastornos gastrointestinales, astenia, fiebre	Neutrocitopenia grave	La mielodepresión es limitante de la dosis

18/03/12 20:12

39

Farmacología del cáncer: transducción de señales

David A. Barbie y David A. Frank

INTRODUCCIÓN Y CASO 699-700
BIOQUÍMICA DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES INTER E INTRACELULARES 699
Factores de crecimiento y receptores de los factores de crecimiento 699
Vías de transducción de señales intracelulares 700
Estructura y función de los proteasomas 701
Angiogenia 705
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 707
Antagonistas de receptores de factores de crecimiento y de la transducción de señales . . . 707
Antagonistas del receptor del EGF 707
Inhibición de BCR-ABL/C-KIT/PDGFR 708
Inhibidores de FLT3 709
Inhibidores de JAK2 709
Inhibición de la vía cinasa RAS/MAP 709
Inhibidores de mTOR 710
Inhibidores de proteasomas 710
Inhibidores de la angiogenia 710
Anticuerpos anti-VEGF 710
Inhibidores de VEGFR 711
Talidomida y lenalidomida 711
Anticuerpos monoclonales específicos del tumor 712
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 712
Lecturas recomendadas 712

INTRODUCCIÓN

La terapia antineoplásica tradicional ha consistido en el empleo de fármacos dirigidos contra la replicación del ADN y la división celular. Estos fármacos muestran cierto grado de selectividad contra las células cancerosas, que suelen tener una fracción de crecimiento mayor y, en algunos casos, un aumento de la susceptibilidad a las lesiones en el ADN en comparación con las células sanas. Sin embargo, el margen terapéutico de estos fármacos es estrecho, lo que causa toxicidad en las células madre normales y efectos hematológicos y gastrointestinales adversos. Con los impresionantes avances en la biología básica de las células tumorales durante las últimas décadas y la identificación de numerosos oncogenes y genes supresores tumorales, existe potencial para el desarrollo de fármacos que se dirijan más específicamente al circuito molecular responsable de la proliferación desequilibrada de las células cancerosas. Uno de los primeros ejemplos de dicho tipo de fármacos es el modulador selectivo del receptor estrogénico, **tamoxifeno** (v. cap. 29), que ha sido uno de los fármacos más activos en el tratamiento del cáncer de mama que expresa el receptor de estrógenos con un perfil de efectos adversos relativamente modesto. Más recientemente, el notable éxito del **mesilato de imatinib** en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC) ha sugerido que, en algunos casos, las células tumorales dependen de oncogenes como el *BCR-ABL* para su supervivencia. Este capítulo destaca los principios básicos de la terapia antineoplásica dirigida, detallando los recientes avances y las orientaciones para el futuro.

BIOQUÍMICA DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES INTER E INTRACELULARES

Factores de crecimiento y receptores de los factores de crecimiento

La estimulación del crecimiento celular y de la proliferación mediante señales externas está mediada por la interacción de factores de crecimiento con receptores específicos situados en la superficie celular. Los receptores de los factores de crecimiento suelen contener un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana hidrófobo y una cola citoplásmica que tiene o bien una actividad tirosina cinasa intrínseca o bien una proteína tirosina cinasa asociada (fig. 39-1 A y B). En general, la unión del factor de crecimiento (ligando) a su receptor tiene como resultado la oligomerización del receptor, un cambio de conformación del dominio citoplásmico del receptor y la activación de la tirosina cinasa. Las dianas intracelulares se fosforilan posteriormente, propagando una señal que culmina en la progresión a través del ciclo celular y la proliferación celular.

Un ejemplo de un receptor de tirosina cinasa es el receptor del **factor de crecimiento epidérmico (EGFR),** que posee una actividad tirosina cinasa intrínseca y es miembro de la familia de proteínas ErbB más amplia, incluidos EGFR (ErbB1), HER2/*neu* (ErbB2), ErbB3 y ErbB4. La unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o del factor de crecimiento transformador α (TGF-α) al EGFR tiene como resultado la homodimerización del receptor y la propagación de una señal de crecimiento. Además,

Golan3e_CH39_cast.indd 699 18/03/12 20:12

CASO

M. W. es una mujer de 65 años con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). Nunca ha fumado y su tumor primario es un adenocarcinoma con características bronquioalveolares. Se la trata inicialmente con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab, pero el tumor progresa. Tras las conversaciones con su oncólogo, se le administra erlotinib, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por vía oral. Presenta exantema y diarrea, pero, por lo demás, tolera bien este medicamento. Se realizan tomografías computarizadas de reestadificación a los 2 meses de iniciar el tratamiento con erlotinib. Dichos escáneres revelan una reducción espectacular de la carga tumoral de M. W., y tras 6 meses presenta una remisión completa del cáncer. La secuenciación del gen *EGFR* de su tumor primario revela una mutación en el dominio cinasa en el codón 858, que consiste en la sustitución de la leucina por la arginina (L858R). Desgraciadamente, M. W. presenta con posterioridad una recidiva de su enfermedad. La repetición de la biopsia revela que el tumor muestra ahora la amplificación del receptor tirosina cinasa MET. Decide participar en un ensayo clínico de un inhibidor del MET para el tratamiento de CPCNP recidivante.

Preguntas

1. ¿Cómo estimula la señalización a través del EGFR el crecimiento celular y la supervivencia?
2. ¿Mediante qué mecanismo el erlotinib inhibe el EGFR y el crecimiento de las células cancerosas?
3. ¿De qué modo la amplificación de la expresión del MET lleva a la recidiva del tumor a pesar del tratamiento con erlotinib?
4. ¿Cuál es el mecanismo de acción del bevacizumab y cómo podría éste potenciar la quimioterapia citotóxica?

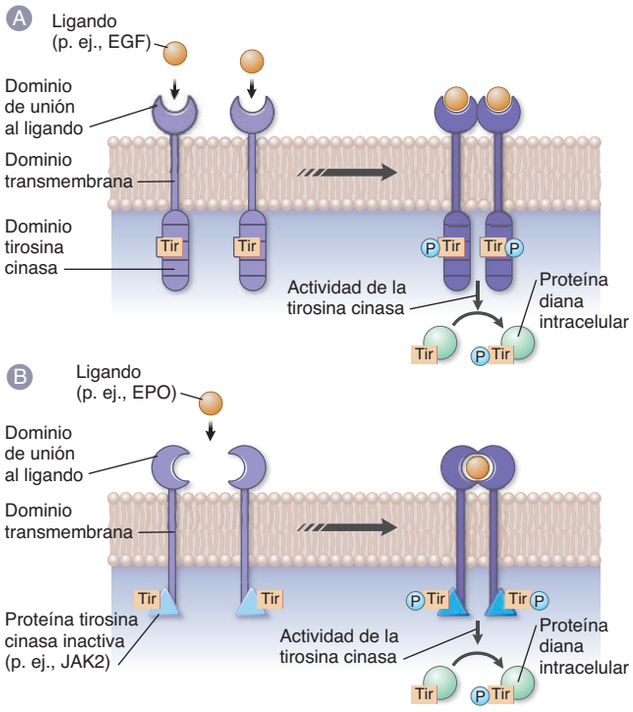


FIGURA 39-1. Estructura y función de los receptores del factor de crecimiento. A) Los receptores del factor de crecimiento ejemplificado por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) contienen un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana hidrófobo y un dominio citoplásmico con actividad tirosina cinasa intrínseca. La unión del ligando se traduce en la homodimerización del receptor (o la heterodimerización con otros miembros de la familia), desencadenando la activación de la tirosina cinasa, la autofosforilación del receptor sobre los residuos de tirosina (Tir) y la fosforilación de las proteínas diana intracelulares. **B)** Los receptores del factor de crecimiento ejemplificados por los receptores de citosinas de tipo I (como el receptor de la eritropoyetina [EPO]) carecen de actividad tirosina cinasa intrínseca. En su lugar, los receptores se asocian con proteínas tirosina cinasas intracelulares como JAK2. Tras la dimerización del receptor inducida por el ligando, la cinasa asociada se activa y se autofosforila sobre los residuos de tirosina, lo que da como resultado el reclutamiento y la fosforilación de proteínas diana intracelulares.

puede producirse la heterodimerización entre los miembros de la familia, creando una mayor diversidad en la señal que se transduce. Los receptores ErbB se expresan sobre las células epiteliales, y con frecuencia se activan o sobreexpresan en una variedad de carcinomas (p. ej., EGFR en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y HER2/*neu* en el cáncer de mama).

Otros ejemplos de receptores de tirosina cinasas son: el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), c-KIT, una tirosina cinasa similar a FMS (FLT-3) y MET. La señalización a través de estos receptores activa el crecimiento de ciertos tejidos hematopoyéticos y mesenquimatosos y el desequilibrio de estos receptores se observa con frecuencia en trastornos mieloproliferativos específicos, leucemias y sarcomas (tabla 39-1).

Otros receptores hematopoyéticos dependen de la interacción con una tirosina cinasa citoplásmica asociada para la transducción de una señal de crecimiento. Por ejemplo, los receptores tirosina cinasa de tipo I, como el receptor de eritropoyetina (EpoR), el receptor de trombopoyetina (TpoR) y el receptor del G-CSF (GCSFR), forman homodímeros orientados específicamente tras la unión del ligando, lo que causa la activación de la tirosina cinasa asociada JAK2, que causa una señalización adicional y, en último lugar, el crecimiento celular. Ciertas mutaciones activadoras de los propios receptores (p. ej., EpoR) han estado implicadas en trastornos como la policitemia congénita.

Se ha encontrado una mutación activadora habitual en JAK2, que deriva en la conversión de valina en fenilalanina en la posición 617 (V617F), en la mayoría de pacientes con el trastorno mieloproliferativo policitemia vera y en una proporción significativa de pacientes con trombocitemia esencial y metaplasia mielocítica primaria.

Vías de transducción de señales intracelulares

La activación del receptor de un factor de crecimiento inicia la transducción de una serie de señales intracelulares que culminan en acontecimientos como la entrada en el ciclo celular, la promoción de la traducción de proteínas y del crecimiento celular, y una mejora de la supervivencia celular. Dos amplias categorías de vías activadas por receptores tirosina cinasas son la vía **cinasa RAS-MAP** y la vía **fosfatidilinositol 3-cinasa** (PI3K)-AKT (fig. 39-2).

TABLA 39-1. Receptores tirosina cinasas asociados al cáncer

RECEPTOR TIROSINA CINASA	NEOPLASIA MALIGNA O TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO
EGFR (ErbB1)	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas Cáncer de cabeza y cuello Cáncer de colon Cáncer de páncreas Gioblastoma
HER2/*neu* (ErbB2)	Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de cabeza y cuello
PDGFR	Síndrome hipereosinófilo Mastocitosis Dermatofibrosarcoma protuberans Tumor del estroma gastrointestinal
FGFR3	Mieloma múltiple Cáncer de vejiga
KIT	Tumor del estroma gastrointestinal, mastocitosis sistémica
FLT3	Leucemia mielógena aguda
RET	Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 Carcinoma tiroideo medular familiar
c-MET	Carcinoma hepatocelular Melanoma Glioblastoma Neoplasias malignas epiteliales

El gen Kirsten *ras* se identificó inicialmente como un oncogén retrovírico en ratas y posteriormente se descubrió que tiene varios homólogos humanos, entre ellos K-*ras,* H-*ras* y N-*ras.* La proteína (RAS) codificada mediante *ras* se dirige a la membrana plasmática por la adición, mediada por la farnesiltransferasa, de un grupo farnesilo hidrófobo a su extremo COOH; esta conducción hacia la diana acerca RAS a las tirosina cinasas de los receptores activados. Otras tirosina cinasas no receptoras intracelulares como ABL y SRC, también identificadas originalmente como productos oncogénicos, pueden igualmente activar la señalización a través de RAS (fig. 39-2 A).

Tras su activación mediante la unión a GTP, RAS desencadena una serie de episodios de fosforilación a través de las cinasas RAF, MEK y ERK (cinasa MAP), cuyas dianas son los factores de transcripción que estimulan la activación de genes implicados en la proliferación. Por ejemplo, la activación de la transcripción de la ciclina D se traduce en la expresión de la ciclina D y en la unión a sus socios catalíticos, las cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina (CDK4 y CDK6) (fig. 39-3). Estos complejos inician la fosforilación de la **proteína del retinoblastoma** (pRB), con lo que se retira la represión que ejerce la pRB sobre el factor de transcripción E2F. El E2F media la expresión de componentes de la maquinaria de replicación del ADN y las enzimas implicadas en la síntesis de nucleótidos. De este modo, la fosforilación de la pRB mediante la ciclina D-CDK4/6 y la subsiguiente activación de otros complejos ciclina-CDK (como la ciclina E-CDK2) tienen como resultado la transición de la fase G1 a la S y la progresión a través del ciclo celular. Aunque tales cascadas de señalización podrían parecer innecesariamente complicadas, permiten la integración de diversas señales extra e intracelulares, la oportunidad de múltiples puntos de control de retroalimentación y una estrecha regulación de acontecimientos fundamentales, como la proliferación celular.

Una segunda vía de señalización intracelular clave está controlada por la cinasa **PI3K** (fosfatidilinositol 3 cinasa). La estimulación de los receptores para los factores de crecimiento, como los factores de crecimiento de la insulina o los insulinoides (IGF) por lo general conlleva la activación de la PI3K a través de una proteína sustrato del receptor de insulina (IRS). Los miembros de la familia ErbB también pueden activar esta vía a través de la fosfolipasa C-γ (PLC-γ), y RAS también puede estimular la señalización a través de esta vía (fig. 39-2 B). La activación de la PI3K se traduce en la generación del fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP_3) a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática, la activación de la cinasa 1 dependiente de fosfoinosítidos (PDK-1) a través de la translocación a la membrana celular, y la fosforilación de la AKT por la PDK-1. Esta vía está regulada negativamente por la fosfatasa PTEN (fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa), que degrada el PIP_3. Entre los efectos que siguen a la activación de la AKT se incluyen la estimulación de la traducción y del crecimiento celular mediante la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian Target Of Rapamycin*). Además, la fosforilación de factores de transcripción de la familia *forkhead* (FOXO) por la AKT tiene como resultado su exclusión del núcleo, lo que evita la expresión de genes implicados en la detención del ciclo celular, la resistencia al estrés y la apoptosis. Así, un efecto neto de la activación de la vía PI3K-AKT es la estimulación de la supervivencia celular. Las mutaciones activadoras de la subunidad catalítica de la PI3K (PI3KCA) y las mutaciones inactivadoras de la PTEN se observan a menudo en diversas neoplasias malignas, incluidos los cánceres de mama, colon y próstata y el glioblastoma.

La señalización a través de los receptores de citocina del tipo I se asocia con la activación de la vía **JAK-STAT** (v. fig. 39-2 C). Los receptores del factor de crecimiento como EGFR, así como las tirosina cinasas intracelulares, como la SRC, también pueden señalar mediante la activación de las **STAT,** una familia de proteínas que viajan desde el citoplasma hasta el núcleo para regular directamente la transcripción. La activación de las JAK, o Janus cinasas, a través de la transfosforilación causada por la dimerización del receptor permite reclutar proteínas STAT a través de sus dominios SH2. A continuación, las proteínas STAT se fosforilan, lo que conlleva la formación de homo o heterodímeros mediados por el dominio SH2 que se translocan hacia el núcleo y regulan la transcripción.

Estructura y función de los proteasomas

Los principales procesos celulares, como la progresión del ciclo celular y la apoptosis, también están regulados en el nivel postranslacional mediante la degradación de proteínas. Uno de los principales sistemas implicados en este control es la **vía ubicuitina-proteasomas,** que comprende tres enzimas que actúan sobre proteínas específicas para la conjugación y la destrucción de la ubicuitina por el proteasoma (fig. 39-4 A). La **ubicuitina** es una proteína de 9 kDa que debe su nombre a su amplia distribución en los tejidos y su conservación en los eucariotas. La primera enzima implicada en el proceso, la E1, usa el ATP para activar la ubicuitina. La segunda enzima de la cascada, E2, es una enzima conjugadora de la ubicuitina que la transporta transitoriamente y actúa en conjunción con la tercera enzima, la ubicuitina ligasa

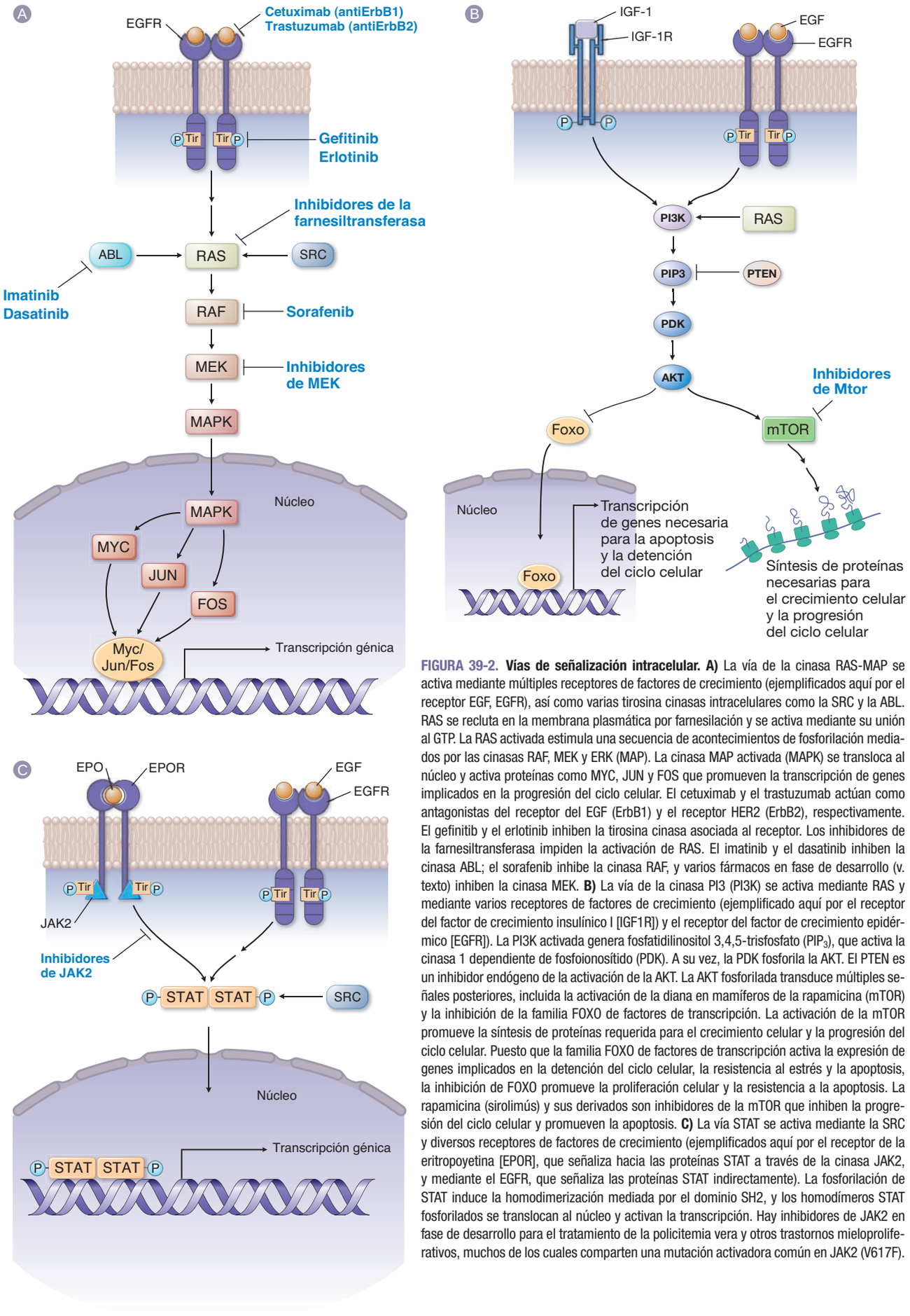


FIGURA 39-2. Vías de señalización intracelular. A) La vía de la cinasa RAS-MAP se activa mediante múltiples receptores de factores de crecimiento (ejemplificados aquí por el receptor EGF, EGFR), así como varias tirosina cinasas intracelulares como la SRC y la ABL. RAS se recluta en la membrana plasmática por farnesilación y se activa mediante su unión al GTP. La RAS activada estimula una secuencia de acontecimientos de fosforilación mediados por las cinasas RAF, MEK y ERK (MAP). La cinasa MAP activada (MAPK) se transloca al núcleo y activa proteínas como MYC, JUN y FOS que promueven la transcripción de genes implicados en la progresión del ciclo celular. El cetuximab y el trastuzumab actúan como antagonistas del receptor del EGF (ErbB1) y el receptor HER2 (ErbB2), respectivamente. El gefinitib y el erlotinib inhiben la tirosina cinasa asociada al receptor. Los inhibidores de la farnesiltransferasa impiden la activación de RAS. El imatinib y el dasatinib inhiben la cinasa ABL; el sorafenib inhibe la cinasa RAF, y varios fármacos en fase de desarrollo (v. texto) inhiben la cinasa MEK. **B)** La vía de la cinasa PI3 (PI3K) se activa mediante RAS y mediante varios receptores de factores de crecimiento (ejemplificado aquí por el receptor del factor de crecimiento insulínico I [IGF1R]) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]). La PI3K activada genera fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP_3), que activa la cinasa 1 dependiente de fosfoionosítido (PDK). A su vez, la PDK fosforila la AKT. El PTEN es un inhibidor endógeno de la activación de la AKT. La AKT fosforilada transduce múltiples señales posteriores, incluida la activación de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y la inhibición de la familia FOXO de factores de transcripción. La activación de la mTOR promueve la síntesis de proteínas requerida para el crecimiento celular y la progresión del ciclo celular. Puesto que la familia FOXO de factores de transcripción activa la expresión de genes implicados en la detención del ciclo celular, la resistencia al estrés y la apoptosis, la inhibición de FOXO promueve la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis. La rapamicina (sirolimús) y sus derivados son inhibidores de la mTOR que inhiben la progresión del ciclo celular y promueven la apoptosis. **C)** La vía STAT se activa mediante la SRC y diversos receptores de factores de crecimiento (ejemplificados aquí por el receptor de la eritropoyetina [EPOR], que señaliza hacia las proteínas STAT a través de la cinasa JAK2, y mediante el EGFR, que señaliza las proteínas STAT indirectamente). La fosforilación de STAT induce la homodimerización mediada por el dominio SH2, y los homodímeros STAT fosforilados se translocan al núcleo y activan la transcripción. Hay inhibidores de JAK2 en fase de desarrollo para el tratamiento de la policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos, muchos de los cuales comparten una mutación activadora común en JAK2 (V617F).

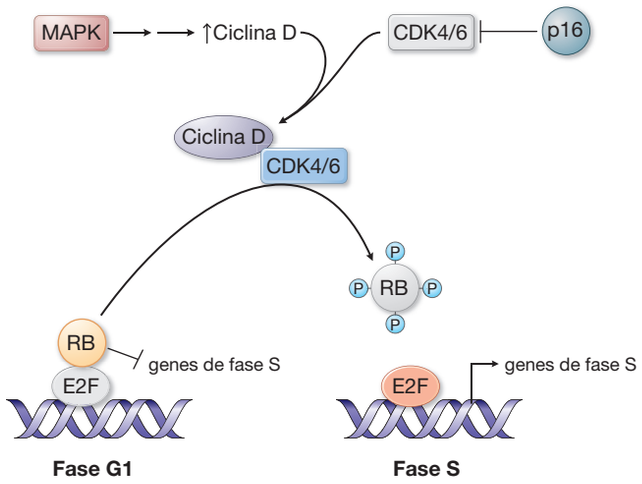


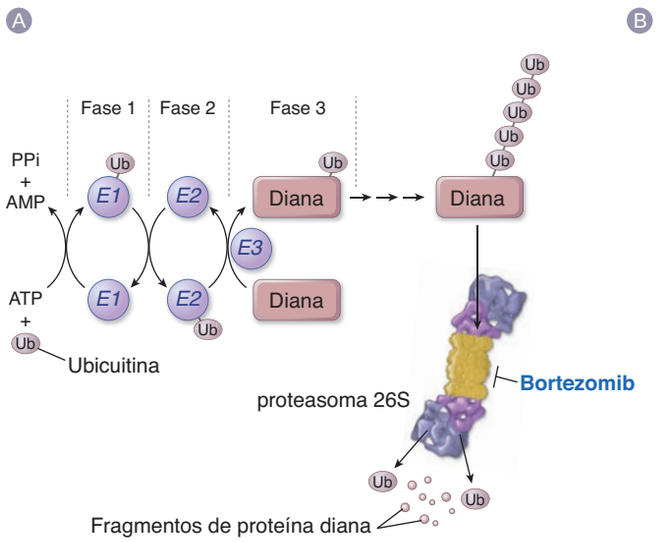
FIGURA 39-3. Regulación de la transición G1-S del ciclo celular. La activación de la cinasa MAP se traduce en el aumento de la expresión de las ciclinas de tipo D. La ciclina D se une a sus socios catalíticos, las cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina (CDK4 y CDK6), que fosforilan la proteína del retinoblastoma (RB). La fosforilación de la RB libera su represión transcripcional de los genes de fase S, lo que permite al factor de transcripción E2F activar la transcripción de los genes necesarios para la entrada en la fase S. Estos genes incluyen la ciclina E así como la ADN polimerasa y las enzimas implicadas en la síntesis de nucleótidos. La ciclina E se une a su socio catalítico, CDK2, que fosforila aún más la RB, creando un bucle de retroalimentación positivo que conduce a las células a la fase S *(no se muestra en la figura).* El sistema CDK2/CDK4/CDK6 está compensado por los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDKI), como p16, que inhibe la CDK4/6, y p21 y p27, que inhiben la CDK2 *(no se muestra en la figura).*

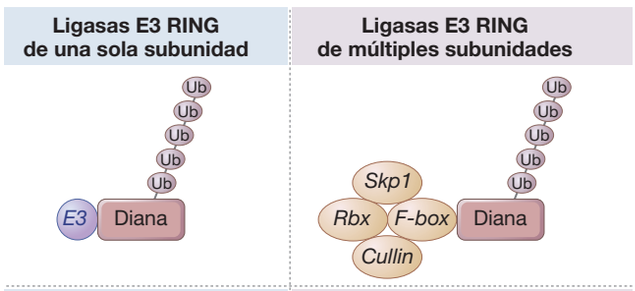
E3, para formar una cadena de poliubicuitina que se transfiere a la proteína diana sobre un residuo de lisina interno.

La E1 no es específica, y existen numerosas enzimas E2 conjugadoras de la ubicuitina diferentes con un grado limitado de especificidad. El componente ubicuitina ligasa E3 es ampliamente responsable de la especificidad de la proteína diana. La familia RING de ligasas E3 contiene un dominio RING-finger característico con residuos conservados de histidina y cisteína complejados con dos iones Zn^{2+} centrales. Las ligasas E3 de RING pueden subdividirse en ligasas E3 de una sola subunidad y en complejos de múltiples subunidades, como la familia de proteínas Skp1-Cullin-F-box (SCF) de ligasas E3. En estos últimos complejos, el componente RING-finger, Rbx, es distinto del componente de especificidad, la proteína F-box, denominada así debido a un motivo característico identificado por primera vez en la ciclina F.

Una vez que las proteínas se han unido a la ubicuitina de manera selectiva, el proteasoma S26, que es una partícula cilíndrica presente tanto en el citoplasma como en el núcleo, se dirige hacia ellas para su degradación. La subunidad 20S central es el componente catalítico con múltiples sitios proteolíticos, mientras que el componente regulador 19S interviene en la unión a las proteínas conjugadas con ubicuitina y tiene múltiples ATPasas implicadas en el despliegue del sustrato y su liberación en la cámara 20S central. Los sustratos se escinden progresivamente, con la degradación completa de una proteína antes de la entrada de la siguiente. Los fragmentos de péptidos cortos, con una longitud media de entre 6 y 10 aminoácidos, se expulsan y posteriormente se hidrolizan hasta aminoácidos individuales en el citosol.

La regulación de la degradación de las proteínas se produce en gran parte en el punto de la ubicuitina ligasa E3, que controla





Ligasa con una sola subunidad	Diana
CBL	EGFR
MDM2	p53

Proteína ligasa F-box	Diana
SKP2	p27, FOXO
Fbw7	Ciclina E
βTrCP	β-catenina, IκBα

Ligasa similar a SCF	Diana
Complejo promotor de la anafase	Ciclina B
VHL	HIF-α

FIGURA 39-4. La vía ubicuitina-proteasomas. A) La ubicuitina (Ub) se activa mediante la conjugación con E1 dependiente de ATP, la primera enzima de la vía. La ubicuitina activada pasa entonces de la cisteína del sitio activo de E1 a la cisteína del sitio activo de la enzima E2 conjugadora de ubicuitina, que funciona de manera coordinada con la ubicuitina ligasa E3 para unir la ubicuitina a las proteínas diana. La poliubicuitinación de las proteínas diana da como resultado su reconocimiento por el proteasoma 26S, que consiste en una subunidad reguladora exterior 19S y una cámara central interna 20S. El proteasoma media la degradación proteolítica de la proteína diana en fragmentos de péptidos cortos. El bortezomib es un inhibidor de los proteasomas cuyo uso se ha autorizado en el mieloma múltiple y que está siendo investigado para su utilización en otras neoplasias malignas. **B)** La familia RING de ligasas de la ubicuitina E3 consiste en enzimas de una sola subunidad *(izquierda)* y complejos de proteínas con múltiples subunidades *(derecha).* Las ligasas de una sola subunidad son la CBL, que se dirige hacia el EGFR para su degradación, y la MDM2, que se dirige hacia la p53 para su degradación. Los complejos de ligasa E3 RING con múltiples subunidades incluyen la SCF y los miembros de la familia análoga a SCF, que reciben el nombre de sus subunidades de proteínas Skp1, Cullin y F-box. El componente de la proteína F box contribuye a la especificidad de la proteína diana; por ejemplo, la SKP2 se dirige hacia p27 y FOXO para su degradación, la Fbw7 se dirige hacia la ciclina E para su degradación, y la βTrCP se dirige a la β-catenina y a la IκBα también para su degradación. Los complejos de ligasas análogas a SCF incluyen el complejo promotor de la anafase, que se dirige hacia la ciclina B para su degradación, y la VHL, que se dirige hacia la subunidad α del factor 1α inducible por la hipoxia (HIF-1α) también para su degradación.

aspectos fundamentales del control del ciclo celular, la apoptosis y otros importantes procesos celulares (fig. 39-4 B). Por ejemplo, la CBL es una ubicuitina ligasa E3 RING de una sola subunidad que actúa sobre los miembros fosforilados de la familia EGFR para su degradación. Además, los inhibidores de las ciclinas y de las cinasas dependientes de ciclina son importantes dianas para la degradación proteasómica mediada por la ubicuitina. El complejo promotor de la anafase es una ligasa E3 multiproteína con RING que se activa por fosforilación en una fase tardía de la mitosis, desencadenando la degradación de la ciclina B y la progresión a través de la mitosis. La regulación de la transición del ciclo celular de G1 a S está mediada en parte por el inhibidor p27 de la cinasa dependiente de ciclina, que inhibe los complejos de ciclina E-CDK2 y ciclina A-CDK2. La degradación de la p27 está regulada por otra ligasa SCF E3, que se une a la p27 a través de su componente de especificidad F-box, Skp2. Así, la sobreexpresión de Skp2, que se encuentra en diversos tipos de tumores, puede estimular el avance del ciclo celular mediante la degradación de la p27. La degradación de FOXO por Skp2 es un segundo mecanismo a través del cual la sobreexpresión de Skp2 puede estimular la oncogenia. Y otro complejo de ligasa E3 SCF regula la actividad de la ciclina E dirigiéndose hacia ella para su degradación a través de la proteína F-box, Fbw7. La pérdida de la Fbw7 está implicada en la progresión tumoral debido a los niveles elevados de ciclina E.

Otro ejemplo de una ligasa E3 con un papel fundamental en la regulación de la apoptosis y la regulación del ciclo celular es la MDM2, una ligasa E3 RING-finger con una sola subunidad que actúa sobre la p53 para su degradación. La activación de la MDM2 está vinculada a la inhibición de la apoptosis y a la promoción de la oncogenia a través de la pérdida de la p53. La proteína $p14^{ARF}$, que inhibe la MDM2, comparte el mismo *locus* genómico que el inhibidor de CDK4/6, p16. La destrucción de este *locus,* que es uno de los acontecimientos más frecuentes en el cáncer, conlleva en último lugar la inactivación de la p53 y la pRB.

Otras vías celulares importantes reguladas por la degradación proteasómica mediada por la ubicuitina son las vías de señalización WNT y del factor nuclear κβ (NFκB). Ambas vías son diana de la proteína habitual F-box, βTrCP, que reconoce los sustratos fosforilados (fig. 39-5). La activación de la señalización WNT evita la fosforilación de la β-catenina, lo que le permite evitar el

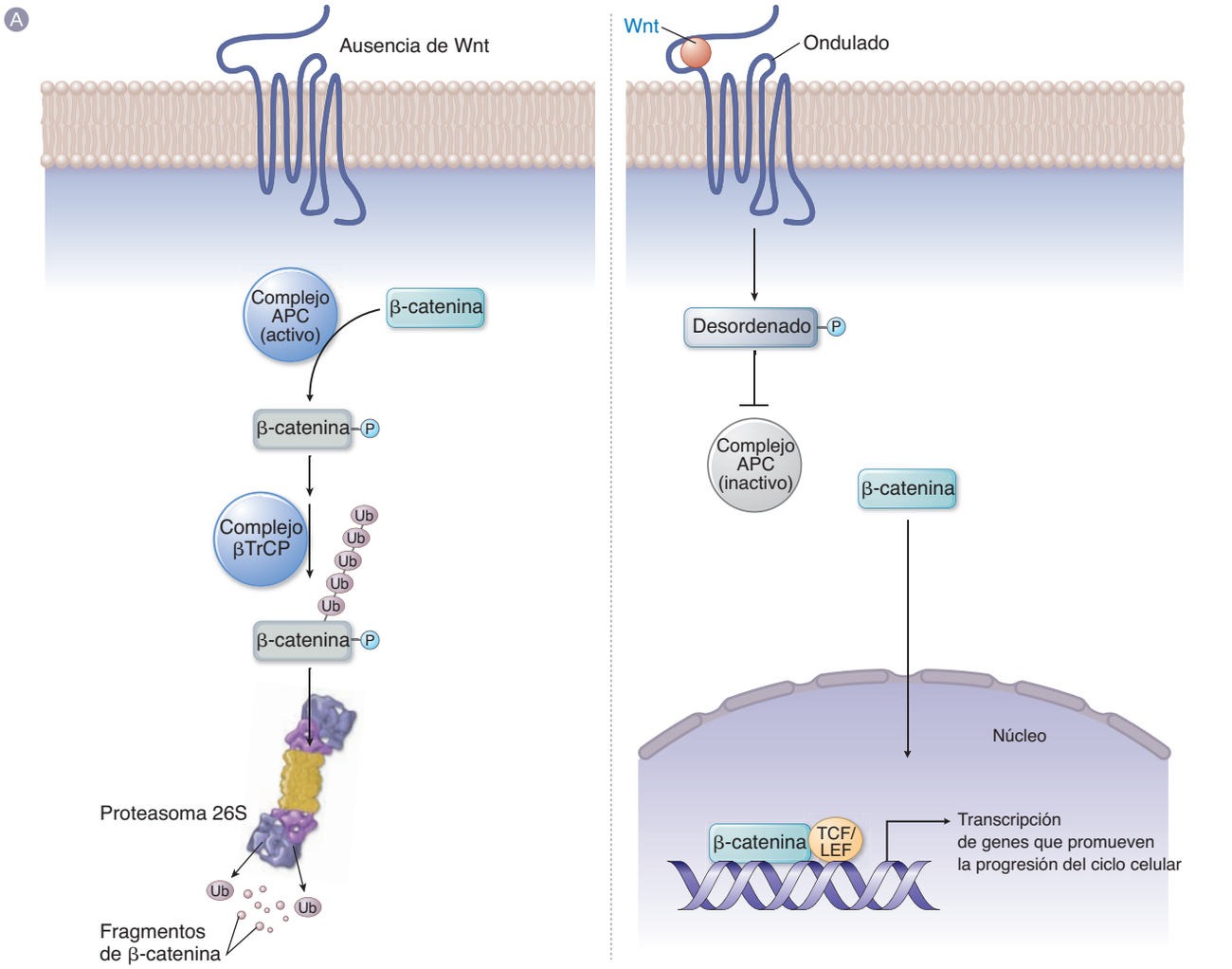


FIGURA 39-5. Señalización de las vías WNT y NFκB. A) En ausencia de señalización de WNT, el complejo de proteínas poliposis adenomatosa coli (APC) fosforila la β-catenina. La catenina fosforilada es reconocida por el βTrCp y, en consecuencia, dirigida a su degradación proteasómica mediada por la ubicuitina. La activación de la señalización WNT inhibe la función de la APC, lo que permite la acumulación de la β-catenina y su translocación al núcleo. En el núcleo, la β-catenina forma un complejo con sus socios TCF/LEF, y activa la transcripción de genes que promueven la progresión del ciclo celular. La pérdida hereditaria o adquirida de la APC permite la acumulación de β-catenina, lo que contribuye a la oncogenia del cáncer de colon. *(Continúa.)*

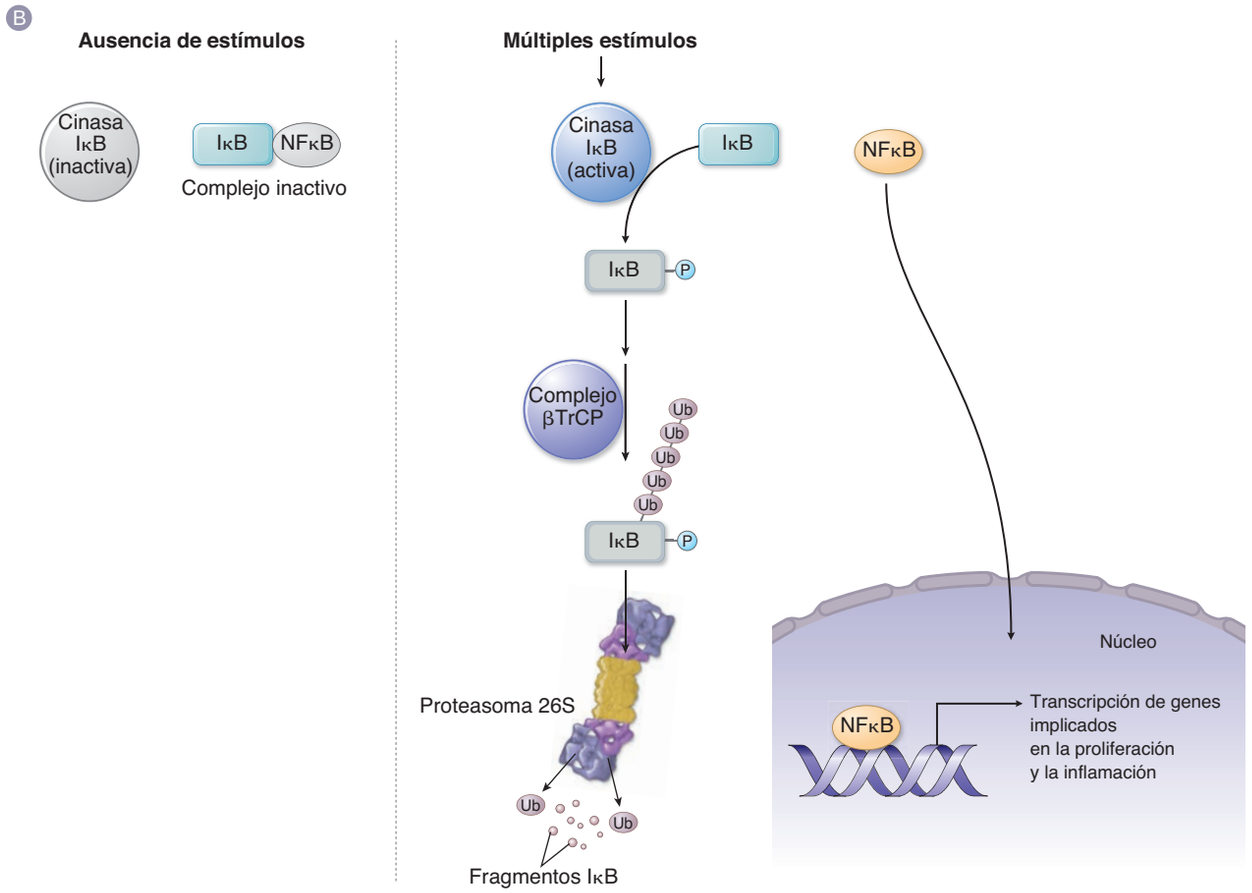


FIGURA 39-5. *(cont.)* **B)** De manera similar, la proteína Iκb es dirigida hacia su degradación proteasómica mediada por la ubicuitina como resultado de la fosforilación por la cinasa IκB y el reconocimiento por la βTrCP. En ausencia de estímulos, la Iκb se une e inhibe al NFκB. En presencia de estímulos, la degradación proteasómica de IκB permite que el NFκB se transloque al núcleo y active la transcripción de genes implicados en la proliferación y la inflamación.

reconocimiento por la βTrCP y la unión a la ubicuitina mediante la ligasa E3 SCF. La β-catenina sin fosforilar se transloca entonces al núcleo con sus socios TCF/LEF y activa la transcripción de genes como *MYC* y *CDK1*. Esta vía también está regulada por el gen *APC (poliposis adenomatosa coli)* que forma parte del complejo que estimula la fosforilación y la subsiguiente destrucción de la β-catenina. La pérdida del *APC* en las células colorrectales impide la fosforilación de la β-catenina, lo que causa su acumulación y la estimulación del cáncer.

La proteína βTrCP de tipo F-box también regula la señalización a través del NFκB, que se inhibe mediante su asociación con el inhibidor de NFκB (IκB). La fosforilación del IκB por una familia de cinasas Iκb (IKK) permite la unión de la βTrCP al IκB y la activación de su destrucción mediada por proteasomas. La liberación de la inhibición por el IκB permite al NFκB translocarse al núcleo y activar la transcripción de genes implicados en la inflamación, la proliferación y la supervivencia. Determinadas IKK específicas pueden ser activadas de forma aberrante en las células cancerosas y, por tanto, generar un entorno que favorece la supervivencia de las células tumorales.

Angiogenia

Los tumores sólidos requieren el desarrollo de una neovasculatura a fin de mantener las condiciones de crecimiento y sobrevivir en condiciones de hipoxia. La angiogenia tumoral es un proceso complejo que implica a diferentes factores pro y antiangiogénicos. La familia de proteínas y receptores del **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** ha emergido como un regulador clave de este proceso. La familia VEGF está formada por siete ligandos, incluidos VEGF-A, -B, -C, -D y -E y los factores de crecimiento placentario (PlGF)-1 y -2 (tabla 39-2). Estos ligandos tienen diferentes afinidades por los principales receptores del VEGF, VEGFR1 (también denominado Flt-1), VEGFR2 (Flk-1/KDR) y VEGFR3 (Flt-4). Los receptores VEGF son receptores tirosina cinasas. Las neuropilinas (NRP-1 y NRP-2) son correceptores que carecen del dominio de señalización intracelular y potencian la unión del ligando a VEGFR1 y VEGFR2. Ambos receptores se expresan sobre el endotelio vascular y tienen un papel clave en la señalización angiogénica, mientras que la señalización mediante el VEGFR3 parece desempeñar un papel importante en la linfoangiogenia (es decir, el desarrollo de nuevos vasos linfáticos). El VEGFR2, que parece ser el principal receptor proangiogénico al que se dirige el VEGF-A, ha demostrado señalizar a través de una vía cinasa RAF/MAP para estimular la proliferación de células endoteliales y de una vía PI3K/AKT para estimular la supervivencia de dichas células. El VEGF también induce fuertemente la permeabilidad vascular, utilizando vías de señalización similares, tanto para estimular la formación de orgánulos vesiculares transendoteliales como para abrir las uniones interendoteliales. La invasión y la migración de las células endoteliales están promovidas por la activación de las metaloproteinasas de la matriz y las proteasas de serina, y por la reorganización de la actina intracelular.

La activación del VEGF está medida por estímulos como la hipoxia, por citosinas y factores de crecimiento, y por una variedad de oncogenes y de genes supresores tumorales. La regulación de la respuesta a la hipoxia está medida por la proteína de **von Hippel-Lindau (VHL),** un componente de un complejo ubicuitina ligasa E3 con RING similar a SCF que actúa sobre el **factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α)** para su destrucción (fig. 39-6). La pérdida de VHL es el acontecimiento definidor del síndrome VHL heredado y es un hallazgo frecuente en el carcinoma renal esporádico.

TABLA 39-2. Receptores del factor de crecimiento endotelial vascular

RECEPTOR	EXPRESIÓN TISULAR	CORRECEPTORES	LIGANDOS
VEGFR1	Endotelio vascular Células hematopoyéticas Células musculares lisas Osteoclastos	Neuropilina 1 Neuropilina 2	VEGF-A VEGF-B PIGF-1 PIGF-2
VEGFR2	Endotelio vascular Células neuronales	Neuropilina 1 Neuropilina 2	VEGF-A VEGF-E
VEGFR3	Endotelio vascular Endotelio linfático Monocitos y macrófagos	Ninguno	VEGF-C VEGF-D

PIGF, factor de crecimiento placentario; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

En condiciones normóxicas, el HIF-1α sufre una hidroxilación dependiente de oxígeno que permite la unión a la VHL y la subsiguiente degradación mediada por la ubicuitina. En condiciones hipóxicas, el HIF-1α no se hidroxila y la VHL es incapaz de unirse a él. De este modo, se permite que el HIF-1α nativo se transloque al núcleo y se empareje con su ligando HIF-1β para activar la transcripción de genes inducibles por hipoxia, como el *VEGF,* el *PDGFB* y el *TGFA.* Así, la angiogenia se ve estimulada por condiciones hipóxicas o mediante la activación inapropiada del HIF-1 debido a la pérdida de la expresión de VHL en los tumores.

Citocinas como la IL-1 y la IL-6, así como prostaglandinas y la activación de la COX-2, también pueden estimular la producción del VEGF. También se ha demostrado que la señalización a través de los miembros de la familia EGFR, el PDGFR y el receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF-1R) inducen la expresión del VEGF. Por último, la activación de oncogenes como *RAS, SRC* y *BCR-ABL* y la inactivación de genes supresores tumorales como el *TP53* y *PTEN* pueden tener como resultado la producción de VEGF y, de esto modo, estimular la angiogenia y el mantenimiento del tumor.

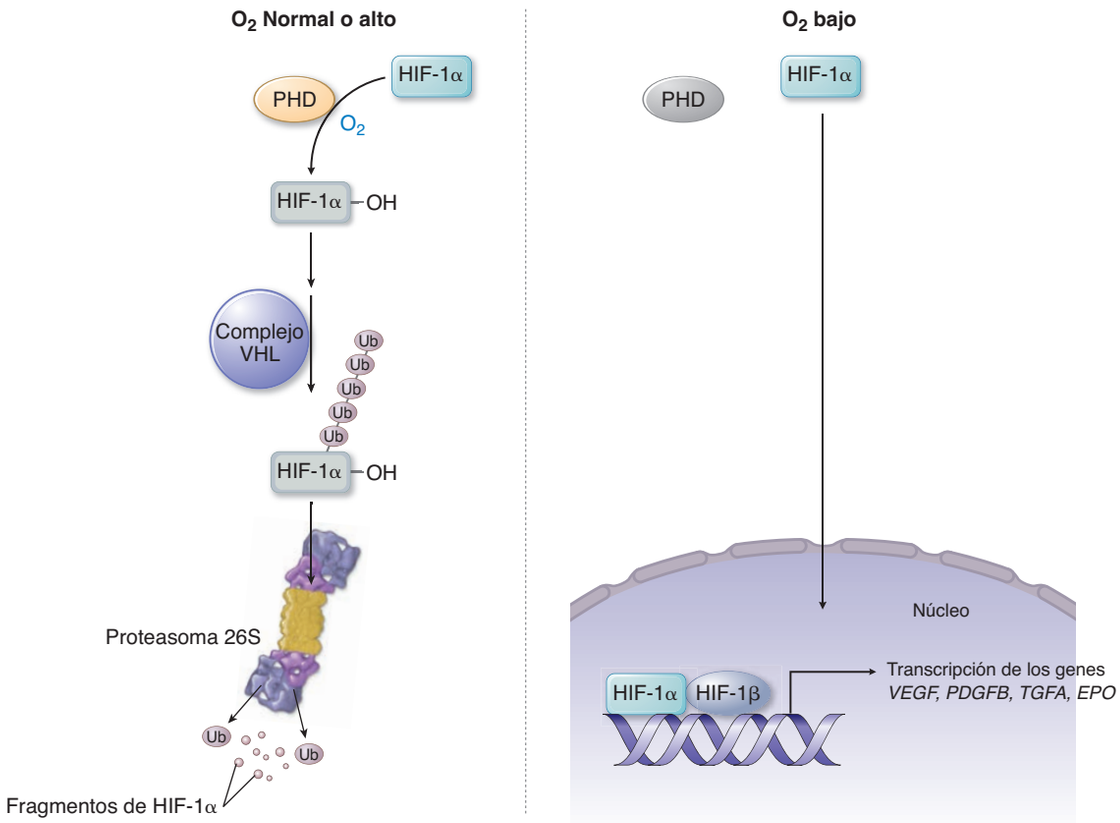


FIGURA 39-6. Regulación de la respuesta a la hipoxia. *Panel izquierdo:* en condiciones de oxígeno normal o elevado, el factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α) se hidroxila (en una reacción dependiente del oxígeno) mediante la prolil hidroxilasa (PHD). El HIF-1α hidroxilado es reconocido por la VHL y dirigido hacia su degradación proteasómica mediada por la ubicuitina. *Panel derecho:* la PHD está inactiva en condiciones de oxígeno bajo, permitiendo que el HIF-1α se acumule y se transloque al núcleo. En el núcleo, el HIF-1α forma un complejo con el HIF-1β y activa la transcripción de genes inducibles por hipoxia como el *VEGF, PDGFB, TGFA* y la eritropoyetina (EPO).

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Antagonistas de receptores de factores de crecimiento y de la transducción de señales

La identificación de vías específicas que están desreguladas en determinados tumores ofrece la posibilidad de actuar sobre componentes clave de dichas vías de una manera más selectiva. Mientras que las vías de factores de crecimiento y de transducción de señales descritas anteriormente están activas durante la fisiología celular normal, algunos tumores pueden convertirse en dependientes de una vía en particular para su crecimiento y supervivencia. De forma inversa, en las células sanas, la redundancia de las vías de señalización permite la compensación, como se ejemplifica mediante la observación de que la inactivación del gen *EGFR* en el ratón causa defectos mínimos. Así, el margen terapéutico de estos nuevos fármacos dirigidos suele ser mayor que el de la quimioterapia citotóxica tradicional, con un espectro diferente de efectos adversos.

Antagonistas del receptor del EGF

Gefitinib y erlotinib

La expresión del EGFR en las células epiteliales y su amplificación y/o activación en una proporción significativa de casos de CPCNP condujo al desarrollo y al ensayo de pequeñas moléculas inhibidoras del EGFR en pacientes con CPCNP avanzado. El primero de estos fármacos que se analizó fue el **gefitinib.** El gefitinib es un fármaco biodisponible administrado por vía oral que compite con el ATP para unirse al dominio tirosina cinasa citoplásmico del EGFR y, de este modo, actúa como un inhibidor reversible de la actividad tirosina cinasa del receptor (fig. 39-2 A). En pacientes con CPCNP metastásico que habían recibido múltiples tratamientos previos con quimioterapia, las tasas de respuesta al gefitinib estaban en el orden del 10 % en estudios realizados en Estados Unidos y del 20 % en ensayos realizados en Japón y Europa. Durante la realización de estos estudios se observó que los pacientes que solían responder eran mujeres no fumadoras, asiáticas y con histología tumoral broncoalveolar.

Dadas las espectaculares respuestas en algunos casos, se realizó la secuenciación del gen *EGFR* en los tumores de dichos pacientes. Se encontraron mutaciones activadoras habituales en el dominio cinasa del EGFR, incluida la L858R y deleciones en el marco de lectura que abarcan las posiciones 746 a 753. Estas mutaciones incrementan la actividad de la tirosina cinasa en respuesta al EGF y aumentan la sensibilidad al gefitinib. Las señales generadas por estos EGFR mutados activan de manera selectiva las vías de la AKT y la STAT, lo que conlleva la estimulación de la supervivencia celular. Estudios recientes han demostrado que el cribado de mutaciones del EGFR en pacientes con cáncer de pulmón permite detectar a pacientes específicos que probablemente se beneficien del tratamiento con inhibidores del EGFR, incluso antes de iniciar la quimioterapia de referencia.

El **erlotinib** es una molécula pequeña inhibidora del EGFR que se administra por vía oral, similar al gefitinib (fig. 39-2 A). Ambos fármacos arrojaron resultados similares en los estudios de fase II, con efectos adversos similares, incluidos exantema y diarrea. Los estudios fundamentales aleatorizados de fase III, sin embargo, demostraron un beneficio estadísticamente significativo, en cuanto a la supervivencia, con erlotinib pero no con gefitinib (en pacientes no estratificados según el patrón de mutación del EGFR). Por este motivo, el erlotinib cuenta con la autorización de la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento de segunda o tercera línea para el tratamiento del CPCNP metastásico.

Se ha descubierto que los pacientes que respondieron inicialmente al erlotinib o al gefitinib, pero que posteriormente presentaron resistencias, tenían una mutación secundaria única, T790M, en el dominio cinasa del EGFR. Los receptores del EGF que tenían ambas mutaciones activadoras y la mutación secundaria T790M mostraban una reducción de la sensibilidad a la inhibición con el erlotinib y el gefitinib. Se ha observado que los inhibidores del EGFR irreversibles y más nuevos, que actúan estableciendo enlaces covalentes con el receptor, superan la resistencia generada por la mutación T790M. Recientemente también se ha descubierto que los tumores resistentes a la inhibición del EGFR pueden tener una amplificación del MET, un receptor de tirosina cinasa que normalmente está bajo el control de su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). La amplificación del MET permite que estas células reactiven vías de supervivencia en puntos posteriores de la vía que están bloqueadas por la inhibición del EGFR. Las estrategias actuales implican la combinación de los antagonistas del EGFR con i**nhibidores del MET,** que actualmente están en fase de desarrollo clínico. Otros enfoques para mejorar la eficacia de la inhibición del EGFR con moléculas pequeñas incluyen el desarrollo de inhibidores como el **lapatinib,** que inhibe tanto el EFGR como el ErbB2 (HER2), y el **vandetanib,** que inhibe el EGFR, el VEGFR y el oncogen *RET*.

El erlotinib ha demostrado su actividad en una amplia variedad de neoplasias malignas epiteliales en las que existe sobreexpresión del EGFR, incluidos los cánceres de colon, páncreas y de cabeza y cuello. El EGFR se encuentra con frecuencia amplificado, mutado o sobreexpresado en pacientes con glioblastoma, pero con los antagonistas del EGFR se observan tasas de respuesta de sólo el 10 % o el 20 %, similares a las de pacientes con CPCNP avanzado. Se ha identificado una variante por deleción genómica del EGFR constitutivamente activa, el EGFRvIII, en una proporción significativa de pacientes con glioblastoma. Como este receptor mutante también depende de la señalización por PI3K/AKT, se planteó la hipótesis de que la pérdida de la PTEN podría alterar la respuesta a los inhibidores del EGFR en este contexto mediante la activación independiente de la AKT (fig. 39-2 B). Efectivamente, la coexpresión de EGFRvIII y PTEN en el glioblastoma se correlaciona con la respuesta al erlotinib.

Cetuximab y trastuzumab

Las estrategias de actuación sobre los mecanismos de señalización a través de los miembros de la familia del EGFR también han incluido el desarrollo de anticuerpos monoclonales que se unen con gran afinidad al dominio extracelular del receptor donde se une el ligando. Un ejemplo es el **cetuximab,** un anticuerpo quimérico monoclonal IgG_1 murino/humano que se une al EGFR (ErbB1) con elevada especificidad y una afinidad superior a la de los ligandos fisiológicos EGF o TGF-α (v. fig. 39-2 A). Si se administra en combinación con irinotecán, el cetuximab mejora las tasas de respuesta en los casos de cáncer colorrectal con expresión del EGFR.

Los principales efectos adversos del cetuximab son similares a los de los antagonistas del EGFR de molécula pequeña, incluidos el exantema y la diarrea. Un aspecto interesante es que la aparición de exantema en respuesta al cetuximab es predictiva de la respuesta tumoral, reflejando quizá el grado de bloqueo del EGFR por el cetuximab. Como único fármaco, el cetuximab mejora la eficacia de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, mejorando el control locorregional y la supervivencia global en comparación con la radioterapia sola. Se han observado efectos menos espectaculares en el CPCNP, donde las mutaciones del EGFR no predicen la respuesta al cetuximab.

Recientemente se ha descubierto que la expresión tumoral de las mutaciones activadoras de KRAS está asociada a la resistencia a los inhibidores del EGFR. Esto se debe probablemente al hecho de que la activación constitutiva de RAS puede eludir el bloqueo de la acción del EGFR en pasos anteriores de la vía de señalización (v. fig. 39-2 A). Para ayudar a predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores del EGFR, se están realizando en la actualidad análisis sistemáticos del estado de mutación de KRAS en tumores como el cáncer de pulmón y el de colon.

El **trastuzumab,** otro anticuerpo monoclonal quimérico IgG murino/humano, se dirige contra ErbB2 (HER2) (v. fig. 39-2 A). Aproximadamente entre el 25 % y el 30 % de los casos de cáncer de mama están asociados a la amplificación y la sobreexpresión de Her2/*neu;* estas neoplasias malignas también muestran un comportamiento más agresivo. HER2 amplifica la señal generada por otros miembros de la familia ErbB2 a través de la formación de heterodímeros. El trastuzumab regula a la baja la expresión de HER2 y, por tanto, interrumpe esta señalización. *In vivo,* el trastuzumab también parece causar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inhibir la angiogenia.

El trastuzumab tiene una actividad significativa en el cáncer de mama con altos niveles de amplificación de HER2. Además de esta actividad intrínseca del trastuzumab en el cáncer de mama metastásico y avanzado, el tratamiento del cáncer de mama con amplificación de HER2 con trastuzumab como terapia complementaria (es decir, tras la resección quirúrgica del tumor) mejora la eficacia de la quimioterapia y reduce las tasas de recidiva del cáncer en un 50 %. El principal efecto adverso del trastuzumab es la cardiotoxicidad, particularmente si se usa en combinación con antraciclinas. El trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que puede producirse recidiva del cáncer de mama en el SNC. El **lapatinib,** un inhibidor dual del EGFR/HER2 de molécula pequeña, también ha recibido la autorización para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. El lapatinib atraviesa la barrera hematoencefálica y muestra actividad contra las metástasis cerebrales.

Inhibición de BCR-ABL/C-KIT/PDGFR

Imatinib

El **imatinib** es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa, que se desarrolló inicialmente como un derivado de la 2-fenilaninopirimidina específico para el PDGFR. Posteriormente se descubrió que el imatinib era un potente inhibidor de las cinasas ABL, incluida la proteína de fusión BCR-ABL generada como resultado de la translocación cromosómica t(9;22) (cromosoma Filadelfia) descubierta en la **leucemia mielógena crónica (LMC)** y también se descubrió que inhibía el receptor tirosina cinasa C-KIT (v. fig. 39-2 A). *El imatinib es el ejemplo perfecto de fármaco terapéutico dirigido, ya que sólo las células leucémicas expresan el BCR-ABL y éste es esencial para su supervivencia.*

Los estudios *in vitro* iniciales demostraron que el imatinib inhibe intensa y específicamente el crecimiento de las células que expresan el BCR-ABL. La evaluación subsiguiente de una formulación oral en ratones demostró la supresión del crecimiento de los tumores positivos para BRC-ABL con unos efectos adversos mínimos. Los estudios iniciales del imatinib en pacientes con LMC en fase crónica dieron unos resultados espectaculares, con normalización de los recuentos sanguíneos (una respuesta hematológica) en el 95 % de los pacientes y una reducción significativa de las células con expresión del cromosoma Filadelfia (una respuesta citogénica) en el 41 % de los pacientes. En un estudio de fase III, el imatinib fue superior al tratamiento habitual con interferón y citarabina en pacientes con LMC en fase crónica, con una tasa de respuesta hematológica del 95 % y una respuesta citogénica completa en el 76 % de los pacientes. El tratamiento de la LMC de fase blástica o acelerada con imatinib es menos eficaz, pero se asocia a algunas respuestas. El imatinib se tolera relativamente bien; sus principales efectos adversos son mielodepresión, edema superficial, náuseas, calambres musculares, exantema y diarrea.

Dado el desarrollo relativamente reciente del imatinib, se requiere un seguimiento a más largo plazo para determinar el grado de mantenimiento de las respuestas con el tiempo. Sin duda, una porción significativa de pacientes seguirán mostrando signos de la transcripción del BCR-ABL si para la detección se usan técnicas de gran sensibilidad, como la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR-TI), incluso en casos en que se observa una respuesta citogénica completa.

La mutación del C-KIT, el receptor para el factor de células madre (SCF), se encuentra con frecuencia en el **tumor del estroma gastrointestinal (TEGI)** y en un trastorno mieloproliferativo, la **mastocitosis sistémica.** En el TEGI, las mutaciones y las deleciones en el marco de lectura del C-KIT suelen encontrarse en la región del dominio yuxtamembrana, lo que se traduce en la activación constitutiva de la tirosina cinasa en ausencia del ligando. En cambio, en la mastocitosis sistémica, la mutación característica D816V activadora de C-KIT está dentro del propio dominio tirosina cinasa. El imatinib ha mostrado una actividad significativa en el tumor del estroma gastrointestinal avanzado, pero ha demostrado ser muy ineficaz en el tratamiento de la mastocitosis sistémica. Sin duda, los estudios bioquímicos muestran que el fármaco no es eficaz para actuar sobre las cinasas del C-KIT con la mutación D816V.

Tanto el **síndrome hipereosinófilo idiopático** como una variante de la mastocitosis sistémica con eosinofilia se caracterizan por la expresión de la proteína de fusión FIPL1-PDGFRA. Esta proteína, que se genera mediante la eliminación de un cromosoma intersticial, causa la señalización constitutiva a través de PDGFRA. La inhibición de PDGFRA por el imatinib ha constituido un abordaje terapéutico exitoso en ambos trastornos.

Dasatinib y nilotinib

Los estudios cristalográficos muestran que el imatinib se dirige al punto de unión del ATP en la ABL sólo si el bucle de activación de la cinasa está cerrado, estabilizando así la proteína en una conformación inactiva (v. fig. 1-2). Se ha reconocido la resistencia clínica al imatinib en algunos pacientes con LMC, en ocasiones debida a la amplificación de BCR-ABL, pero con mayor frecuencia a causa de la adquisición de mutaciones de resistencia. Sólo una fracción de dichas mutaciones interfieren directamente en la unión al fármaco; en cambio, la mayoría de mutaciones afectan a la capacidad de la ABL de adoptar la conformación cerrada a la que se une el imatinib.

Una segunda clase de inhibidores de la tirosina cinasa, los inhibidores duales de SRC-ABL, pueden unirse al sitio de unión del ATP en la ABL independientemente del estado de conformación del bucle de activación. Uno de estos fármacos, el **dasatinib,** tiene una eficacia significativamente mayor que el imatinib contra el BCR-ABL natural, e inhibe la actividad de la mayoría de isoformas de BCR-ABL resistentes al imatinib clínicamente relevantes, con la excepción de la mutación T315I (v. fig. 39-2 A).

Otro enfoque basado en la estructura para mejorar la eficacia del imatinib ha sido sustituir la unión a través del grupo N-metilpiperazina por otros grupos de unión alternativos, dando como resultado el desarrollo del **nilotinib.** Similar al dasatinib, la afinidad del nilotinib por el BCR-ABL natural es significativamente superior a la del imatinib, y el nilotinib inhibe la mayoría de mutantes resistentes al imatinib, con la excepción del T315I. Tanto el dasatinib como el nilotinib han mostrado su

actividad en pacientes con LMC que han presentado resistencia al imatinib, y ambos están siendo sometidos a ensayos clínicos adicionales. Además, los dos fármacos inhiben *in vitro* las cinasas C-KIT con la mutación D816V y se están ensayando en pacientes con mastocitosis sistémica.

Inhibidores de FLT3

Una de las mutaciones más frecuentes en la **leucemia mielógena aguda (LMA),** que se producen en aproximadamente el 25 % a 30 % de los pacientes, implica una duplicación interna en tándem del receptor tirosina cinasa FLT3 en la región yuxtamembrana. Esta mutación se traduce en una dimerización, independiente del ligando, y la activación de la señalización a través de las vías RAS/MAPK y STAT. Se han desarrollado varios inhibidores de FLT3 que han demostrado actividad celular antileucémica *in vitro*. Diversos fármacos en fase experimental, como el PKC412, han mostrado actividad en régimen de monoterapia en pacientes con LMA recidivante o que no responde al tratamiento, portadores de mutaciones en FLT3. Se están llevando a cabo estudios para examinar si los inhibidores del FLT3 pueden mejorar los resultados en la LMA en combinación con la quimioterapia de referencia.

Inhibidores de JAK2

A pesar del éxito del imatinib en el tratamiento de la LMC, la base genética del resto de **trastornos mieloproliferativos** importantes (policitemia vera, trombocitemia esencial y metaplasia mielocítica primaria) ha permanecido oculta hasta hace poco tiempo. Ahora es evidente que en la mayoría de casos de señalización y proliferación aberrante subyace una mutación activadora frecuente en JAK2 (V617V), aunque sigue sin quedar claro cómo una mutación conlleva tal espectro de alteraciones (v. fig. 39-2 C). La mutación V617F se encuentra en el dominio de la seudocinasa de JAK2, y la alteración de esta región autoinhibidora conduce a la actividad sin control de la cinasa. *In vitro,* los inhibidores selectivos de JAK2 hacen que las células que contienen la mutación V617F de JAK2 inhiban su crecimiento y entren en apoptosis; y en los modelos con animales, los inhibidores de JAK2 demuestran eficacia terapéutica contra la enfermedad hematológica inducida por la mutación (V617F) de JAK2. Así, están en desarrollo inhibidores de JAK2 para el tratamiento de la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la metaplasia mielocítica primaria.

Inhibición de la vía cinasa RAS/MAP

La mutación oncogénica de *ras* es uno de los acontecimientos mas frecuentes en las neoplasias malignas, que se produce aproximadamente en un 30 % de casos de cáncer en humanos. Las mutaciones K-*ras* se observan con frecuencia en el CPCNP, el cáncer colorrectal y el carcinoma pancreático, mientras que las mutaciones H-*ras* se encuentran en el cáncer de riñón, vejiga y tiroides, y las mutaciones N-*ras* se producen en el melanoma, el carcinoma hepatocelular y las neoplasias malignas hematológicas. Sin embargo, a pesar de la frecuencia de estas mutaciones, hasta la fecha ha sido difícil lograr la inhibición de RAS y ésta ha tenido un éxito clínico mínimo. La mayoría de esfuerzos se han centrado en la farnesilación de RAS y en inhibir los efectores posteriores.

La farnesilación de RAS es esencial para su asociación con la membrana plasmática y su subsiguiente activación. Se han desarrollado diversos inhibidores de la farnesiltransferasa (IFT) que inhiben la farnesilación de RAS (v. fig. 39-2 A). Aunque dichos inhibidores muestran actividad contra RAS *in vitro,* algunos productos mutantes de RAS muestran resistencia. Además, los IFT podrían inhibir muchas otras dianas de la farnesilación, que probablemente sean responsables de los efectos citotóxicos de dichos fármacos. Los IFT ensayados clínicamente son el **tipifarnib** y el **lonafarnib.** El tipifarnib ha demostrado su actividad en la LMA recidivante o que no responde al tratamiento, aunque parece que las respuestas son independientes de las mutaciones de *ras.* Los ensayos clínicos de los IFT en tumores sólidos aún no han tenido éxito.

Inmediatamente después de RAS se encuentra la serina-treonina cinasa RAF, que fosforila la MEK, que a su vez fosforila la cinasa MAP, lo que causa la activación de un factor de transcripción (v. fig. 39-2 A). Existen tres miembros de la familia RAF: A-RAF, B-RAF y C-RAF. Las mutaciones activadoras en B-RAF se han encontrado en una proporción significativa de melanomas malignos y también se observan con menor frecuencia en los cánceres de pulmón, colorrectal, de ovario y de tiroides. El **sorafenib** se diseñó inicialmente como inhibidor de C-RAF, pero también muestra una gran actividad inhibidora sobre B-RAF natural y mutante. El sorafenib ha mostrado una actividad significativa contra las líneas celulares del melanoma que contienen mutaciones activadoras de B-RAF, y el fármaco se está ensayando clínicamente en la actualidad para su uso en el melanoma. El sorafenib también inhibe la actividad tirosina cinasa del VEGFR2 y del PDGFR-β y ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de los carcinomas renal y hepatocelular avanzados.

Existen dos homólogos de la MEK, MEK1 y MEK2, ambos con doble actividad de tirosina cinasa y serina-treonina cinasa, que fosforilan y activan ERK1 y ERK2. El CI-1040 es un inhibidor muy activo tanto de MEK1 como de MEK2 (v. fig. 39-2 A). Los ensayos clínicos iniciales de CI-1040 en pacientes con tumores sólidos han mostrado cierta actividad, pero unas características farmacocinéticas desfavorables. Se han desarrollado inhibidores de MEK de segunda generación más potentes y biodisponibles, y en la actualidad se están realizando ensayos clínicos con ellos.

Un concepto emergente importante es la necesidad de identificar subconjuntos específicos de cánceres que sean susceptibles a fármacos dirigidos específicamente, ejemplificados por la sensibilidad del CPCNP con mutación del EGFR a gefitinib y erlotinib. Un enfoque actual es la identificación de los perfiles de expresión de los genes que son marcadores de la activación de oncogenes. Por ejemplo, un perfil de expresión génica específico se ha caracterizado por la activación de RAS, y este perfil se correlaciona con la mutación de RAS y la activación de la vía RAS en líneas celulares y muestras tumorales. Sólo las líneas celulares que muestran perfiles de expresión génica concordantes con la activación de RAS responden a los IFT *in vitro.* De este modo, la selección de pacientes para ensayos clínicos basados en este enfoque puede enriquecer la actividad clínica de fármacos como los IFT. Otro enfoque ha sido identificar subconjuntos de perfiles de activación de la vía RAS que predicen la respuesta a la inhibición de dianas situadas en puntos posteriores de la vía como MEK. La comparación de líneas celulares con mutaciones activadoras de N-RAS con las que tienen mutaciones activadoras de B-RAF han mostrado que sólo estas últimas muestran una elevada sensibilidad al inhibidor de MEK CI-1040, posiblemente porque MEK está muy poco después de RAF en la vía de señalización. Por tanto, la selección de pacientes con tumores que contienen mutaciones de B-RAF para ensayos clínicos de los inhibidores de MEK posiblemente permita obtener resultados más positivos. Por último, es posible que vías imprevistas representen dianas especialmente importantes en presencia de oncogenes como *KRAS.* La llegada del cribado genético en células de mamíferos usando ARN de interferencia (ARNi) ofrece una oportunidad de identificar vías de señalización particulares de las que puede depender el tumor.

Inhibidores de mTOR

La señalización a través de la vía PI3K/AKT conduce a la activación posterior de la diana de mamíferos de la rapamicina (mTOR) (fig. 39-2 B). La mTOR es una serina-treonina cinasa que regula múltiples funciones celulares, entre ellas el crecimiento y la proliferación celulares, mediante la activación de la síntesis de proteínas. La regulación de mTOR se consigue, en parte, mediante la activación de la proteína cinasa S6 ribosómica de la subunidad 40S ($P70^{S6k}$) y la inactivación de la proteína de unión a 4E (4E-BP1), que regula la traducción de determinados ANRm. La actividad desregulada de mTOR se observa en una amplia variedad de neoplasias malignas en las que la vía PI3K está activada o la PTEN se ha perdido. Además, los síndromes de hamartomas, como la esclerosis tuberosa, manifiestan activación de la mTOR. El complejo proteico de esclerosis tuberosa (TSC1/2) actúa como un intermediario entre la AKT y la mTOR: el TSC1/2 nativo inhibe la mTOR, y la activación de la AKT tiene como resultado la fosforilación del TSC1/2 y la subsiguiente desrepresión de la mTOR.

La TOR se identificó originalmente en un cribado para detección de mutaciones en la levadura que confería resistencia a la rapamicina, y posteriormente se descubrió la mTOR como su homólogo en mamíferos. La **rapamicina** (DCI: **sirolimús**) se une a la FKBP12, un miembro de la familia de proteínas que se unen a FK506, y el complejo sirolimús-FKBP12 se une a mTOR e inhibe su actividad. Además de sus propiedades inmunodepresoras, el sirolimús estimula la inhibición del ciclo celular, la apoptosis y la inhibición de la angiogenia mediante el bloqueo de la traducción de dianas de mTOR situadas posteriormente en la vía de señalización, como la ciclina D1, c-MYC, la proteína antiapoptósica BAD y HIF-1α.

En la actualidad, diversos derivados del sirolimús, entre ellos **temsirolimus** y **everolimus,** se están sometiendo a ensayos clínicos en numerosas neoplasias malignas. Ambos son análogos éster solubles del sirolimús que muestran inhibición dependiente de la dosis del crecimiento de las células tumorales *in vitro*. El temsirolimus está autorizado para el tratamiento del carcinoma renal y ha demostrado su actividad en el cáncer de mama y el linfoma no Hodgkin de células del manto. Las toxicidades consisten en exantema, mucositis, trombocitopenia y leucocitopenia.

Es probable que algunos subconjuntos de pacientes se beneficien de los inhibidores de la mTOR, y los futuros ensayos clínicos se diseñarán en este sentido. Por ejemplo, en el carcinoma renal se ha demostrado que la activación de HIF-1α debido a la pérdida de expresión de VHL sensibiliza las células ante la inhibición de la mTOR y puede explicar la actividad clínica del temsirolimus en un subconjunto de pacientes. Los pacientes con glioblastoma y pérdida de la expresión de la PTEN pueden responder particularmente a la inhibición de la mTOR, dada la activación de la vía PI3K/AKT en esta neoplasia maligna. Además, puesto que la señalización del EGFR depende también de esta vía (v. fig. 39-2 B), se está explorando la politerapia usando inhibidores del EGFR e inhibidores de la mTOR.

Inhibidores de proteasomas

A la luz de la importancia de la degradación de los proteasomas mediada por la ubicuitina en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y otros procesos implicados en la transformación neoplásica, los inhibidores de los proteasomas se han ensayado *in vitro* e *in vivo* para conocer sus efectos antitumorales. La pequeña molécula **bortezomib**, un dipéptido unido a un grupo boronato, se une con una gran afinidad y especificidad a un sitio activo del residuo de treonina N-terminal en la subunidad catalítica 20S del proteasoma (v. fig. 39-4 A). El bortezomib induce la inhibición del crecimiento y la apoptosis de las células tumorales con efectos tóxicos relativamente escasos sobre las células sanas. Clínicamente, los efectos del bortezomib son reversibles y requieren una administración intravenosa dos veces por semana.

El bortezomib ha demostrado una eficacia considerable en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple. Los principales efectos adversos son neuropatía, trombocitopenia y neutrocitopenia. Dado su perfil de efectos adversos relativamente modesto, el bortezomib se ha incorporado también a las pautas posológicas para el tratamiento primario del mieloma múltiple, con algunas de las tasas de respuesta más altas observadas hasta la fecha en esta enfermedad. Además, el bortezomib se está probando solo y en combinación con la quimioterapia de referencia en una amplia variedad de neoplasias malignas.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la eficacia del bortezomib en el mieloma múltiple. Un mecanismo implica la inhibición del NFκB a través de la estabilización del IκB (v. fig. 39-5 B). Como el NFκB activa la transcripción de genes que estimulan la proliferación celular y bloquean la apoptosis en respuesta a la inflamación y otros estímulos, sería de esperar que el antagonismo de estas acciones por el bortezomib conllevara la inhibición del crecimiento y la apoptosis. Un segundo mecanismo propuesto implica la acumulación de proteínas mal plegadas, que causan la muerte celular. Al igual que las células plasmáticas de las que proceden, las células del mieloma múltiple sintetizan grandes cantidades de inmunoglobulina. El proteasoma puede desempeñar un papel importante en la degradación de las proteínas mal plegadas de dichas células, y la inhibición de la función de los proteasomas por el bortezomib podría ser letal en este contexto. También se ha propuesto que es posible que el bortezomib cause la estabilización de los inhibidores de la CDK y estabilice la p53. Sin duda, la mutación del *p53* está relacionada con la resistencia al bortezomib. Un segundo mecanismo de resistencia al bortezomib implica un aumento de la expresión de la proteína de choque térmico 27 (HSP 27) y se están realizando estudios diseñados para inhibir las proteínas de choque térmico, tanto para superar las resistencias al bortezomib como para mejorar su eficacia.

Inhibidores de la angiogenia

El reconocimiento de la importante función del VEGF y de sus receptores en la regulación de la angiogenia ha llevado a estrategias para el bloqueo de la función del VEGF como medio para perturbar el desarrollo de la vasculatura del tumor. Los enfoques más exitosos hasta la fecha han incluido el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el VEGF o el VEGFR y moléculas pequeñas inhibidoras del dominio tirosina cinasa del VEGFR.

Anticuerpos anti-VEGF

El **bevacizumab** es un anticuerpo IgG_1 monoclonal de ratón humanizado recombinante dirigido contra VEGF-A, uno de los principales miembros de la familia VEGF proangiogénica (v. tabla 39-2). En los modelos con ratones, el bloqueo del VEGF con un anticuerpo monoclonal inhibe la angiogenia y el crecimiento de los xenoinjertos de tumores humanos. Los estudios clínicos iniciales se diseñaron para probar la eficacia del bevacizumab en el carcinoma de células renales metastásico, porque la mayoría de estas neoplasias malignas sobreexpresa el VEGF como consecuencia de la pérdida de expresión de VHL y de la activación del HIF-1.

La incorporación del bevacizumab a la quimioterapia de referencia ha tenido éxito en varios tipos de tumores. La adición de bevacizumab a la quimioterapia del cáncer de colon metastásico ha demostrado mejoras significativas en las tasas de respuesta y de supervivencia. También se ha producido una mejora

de la supervivencia con la adición del bevacizumab al carboplatino y al paclitaxel para el tratamiento del CPCNP metastásico, aunque se excluyó de estos estudios a pacientes con metástasis cerebral, con diagnóstico histológico tumoral de células escamosas y con tumores centrales, porque las hemorragias intratumorales podrían causar hemorragias cerebrales potencialmente mortales o hemoptisis graves. También se han observado mejoras en las tasas de respuesta en el carcinoma celular renal metastásico, el cáncer de mama metastásico y el glioblastoma, y se están realizando ensayos clínicos para determinar si el bevacizumab ofrece beneficios sobre la supervivencia en este tipo de tumores. También se están realizando estudios para determinar la eficacia del bevacizumab en otros tumores sólidos, como los cánceres de ovario y de páncreas.

La potenciación de la quimioterapia citotóxica mediante bevacizumab y su modesta actividad en régimen de monoterapia sugiere que es posible que su mecanismo de acción no sea tan sencillo como la inducción de la hipoxia en el tumor y su inanición por falta de nutrientes. La activación de la señalización del VEGFR aumenta la permeabilidad vascular, lo que incrementa la presión de líquido intersticial en los tumores. Esta elevada presión del líquido intersticial se cree que impide la llegada de los antineoplásicos en cantidad suficiente a la masa del tumor, y, sin duda, la inhibición del VEGF con bevacizumab ha demostrado que disminuye la permeabilidad vascular, reduce la presión de los líquidos intersticiales y mejora la llegada de los fármacos a los tumores.

Los efectos adversos del bevacizumab son proteinuria, hipertensión, riesgo de trombosis o hemorragia, riesgo de perforación gastrointestinal y dificultad en la cicatrización de las heridas.

Inhibidores del VEGFR

Otras estrategias para inhibir la señalización del VEGFR han incluido el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el VEGFR y de moléculas pequeñas inhibidoras de la actividad de la tirosina cinasa del VEGFR. Las moléculas pequeñas inhibidoras del VEGFR son de especial interés porque varios de estos fármacos inhiben múltiples receptores de tirosina cinasas (tabla 39-3). Por ejemplo, el **vandetanib** inhibe el VEGFR-1, el VEGFR-2 y el VEGFR-3, así como el EGFR y el RET. De forma coherente con la eficacia demostrada por el bevacizumab y el erlotinib en el tratamiento del CPCNP, presumiblemente a través de la inhibición del VEGF y el EGFR, respectivamente, el vandetanib también muestra actividad en pacientes con CPCNP.

El tratamiento del carcinoma renal ofrece otro ejemplo de cómo se puede utilizar la amplia actividad de estos fármacos. La pérdida de la expresión del VHL y la activación del HIF-1 tiene como resultado la expresión de VEGF, PDGF-β y TGF-α, en una proporción sustancial de dichos tumores, y la inhibición del VEGF, sólo con bevacizumab, ha aportado únicamente un beneficio modesto en pacientes con carcinoma renal metastásico. Se ha observado una actividad más significativa con los inhibidores de los receptores de tirosina cinasas, **sunitinib,** que inhibe el VEGFR-1, el VEGFR-2 y el PDGFR, y **sorafenib,** que inhibe no sólo la B-RAF, sino también el VEGFR-1, el VEGFR-2 y el PDGFR. Dada la naturaleza resistente a la quimioterapia tradicional del carcinoma renal, el desarrollo y uso de estos nuevos fármacos, basado en un conocimiento más profundo de la biología de las células tumorales, representa un importante avance en el tratamiento de este tumor.

El sunitinib y otros inhibidores del VEGFR multidirigidos se están evaluando en el cáncer de la glándula tiroidea, el carcinoma hepatocelular y otros tumores sólidos. El vandetanib también se está probando específicamente en el cáncer medular de tiroides, dada su capacidad de inhibir el RET, el oncogén que predispone a la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2 y al cáncer medular de tiroides.

Talidomida y lenalidomida

La **talidomida** es un derivado sintético del ácido glutámico del que se descubrió que tenía propiedades sedantes y antieméticas y que se comercializó fuera de Estados Unidos a mediados de la década de 1950 como tratamiento para las náuseas matutinas de las mujeres embarazadas. Trágicamente, se descubrió que la talidomida era teratógena, y causaba graves deformidades congénitas, incluida la atrofia de las extremidades (focomelia). Posteriormente se demostró que la talidomida tenía propiedades inmunomoduladoras, al inhibir la síntesis del TNF-α y demostrar su eficacia en el tratamiento del eritema nudoso leproso. Además, se planteó la hipótesis de que el desarrollo anormal de las extremidades causado por la talidomida se debía a propiedades antiangiogénicas, y sin duda, desde entonces se ha demostrado que la talidomida inhibe la angiogenia causada por el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF). También se ha demostrado que la talidomida coestimula las células T. Dada esta combinación de propiedades, la talidomida se considera ahora un **fármaco inmunomodulador** (IMiD, *Immune Mediated inflammatory Diseases*).

Como el aumento de la densidad microvascular en la médula ósea se asocia con malos pronósticos en el mieloma múltiple, la talidomida se probó inicialmente en pacientes con enfermedad avanzada y se descubrió que tenía una eficacia clínica significativa. En la actualidad, la combinación de talidomida y dexametasona es un tratamiento de primera línea habitual para pacientes con mieloma múltiple. Los principales efectos adversos son el riesgo de trombosis, neuropatía, estreñimiento y somnolencia. Se están reuniendo datos que indican que la eficacia de la talidomida en el tratamiento del mieloma múltiple está relacionada tanto con sus propiedades inmunomoduladoras como con las antiangiogénicas.

La **lenalidomida** es un IMiD sintético de segunda generación análogo de la talidomida. Manteniendo la actividad antiangiogénica de la talidomida, la lenalidomida también muestra una mayor inhibición del TNF-α y una coestimulación de células T, así como una actividad antitumoral con inducción de la apoptosis.

TABLA 39-3. Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular

INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA DEL VEGFR	DIANAS
Sunitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, KIT, RET, FLT3, CSF-1R
Sorafenib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, B-RAF, KIT, RET, FLT3
Pazopanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, FGFR-1, FGFR-3, KIT, Itk, Lck, c-Fms
Axitinib	VEGFR-1, VEGFR-2
Vatalanib	VEGFR-1, VEGFR-2
Vandetanib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR, RET

FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; Itk, cinasa de célula T inducible por el receptor de la interleucina 2; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

La lenalidomida muestra actividad incluso en el mieloma múltiple que no responde a la talidomida, y si se combina con bortezomib y dexametasona, presenta unas tasas de respuesta muy altas en el tratamiento primario del mieloma múltiple. La incidencia de trombosis con la lenalidomida es notablemente reducida en comparación con la de la talidomida, y causa además menos neuropatía, estreñimiento y somnolencia. La lenalidomida también muestra una actividad significativa en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos, principalmente en pacientes con eliminación del brazo largo del cromosoma 5 (del 5q) o con citogenética normal. Los principales efectos adversos de la lenalidomida son la mielodepresión y la trombocitopenia.

Anticuerpos monoclonales específicos del tumor

La mayoría de neoplasias malignas hematológicas expresan marcadores de superficie celular que se han utilizado para subclasificar las neoplasias malignas mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo. El desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos contra varios de estos antígenos ha ofrecido la oportunidad de un tratamiento con anticuerpos dirigida en algunos de estos trastornos (v. tabla 53-1).

Aunque el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales no se conoce en su totalidad, es probable que esté relacionado con la inducción de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y la apoptosis. Por ejemplo, los linfomas de células B expresan de forma característica el antígeno de la superficie celular CD20, que normalmente se encuentra casi de manera exclusiva en células B maduras. El anticuerpo monoclonal IgG_1 antiCD2 **rituximab** ha demostrado una actividad significativa en monoterapia y un incremento de los efectos de la quimioterapia en el linfoma no Hodgkin (LNH) de células B, y actualmente se incorpora de manera sistemática al tratamiento de este trastorno. Los principales efectos adversos son la inmunodepresión debida a la acción sobre las células B maduras sanas y las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la naturaleza quimérica del anticuerpo.

La conjugación de isótopos radiactivos con anticuerpos anti-CD20, como el yodo 131 (^{131}I) **tositumomab** y el itrio 90 (^{90}Y) **ibritumomab tiuxetán,** ha permitido la radioinmunoterapia dirigida del LNH de células B. Estos fármacos se están incorporando a las terapias de pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y como quimioterapia antineoplásica de inducción para el trasplante de células madre.

El **alemtuzumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno panleucocítico CD52. Este fármaco se ha utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y como un componente de los tratamientos de acondicionamiento para el trasplante de células madre. Puesto que el alemtuzumab induce la lisis de las poblaciones de células B y T, su principal efecto adverso es una significativa inmunodepresión, incluido un aumento del riesgo de neumonía por *Pneumocistis jiroveci* y de micosis e infecciones por citomegalovirus y herpesvirus. Por tanto, se requiere un tratamiento profiláctico de infecciones oportunistas.

Dos ejemplos adicionales de conjugados de anticuerpos son la denileukina diftitox y el gemtuzumab ozogamicina. La **denileukina diftitox,** una proteína de fusión recombinante compuesta por fragmentos de la toxina de la difteria y la IL-2 humana, se dirige al componente CD25 del receptor IL-2 y ha demostrado su actividad en el LNH de células T. El **gemtuzumab ozogamicina** es un conjugado entre el antibiótico antitumoral caliqueamicina y un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33, que se encuentra en la superficie de los leucoblastos en más del 80 % de pacientes con LMA.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La dilucidación del circuito molecular y bioquímico que regula la proliferación celular normal y la identificación de las mutaciones clave que estimulan la oncogenia han proporcionado la capacidad de actuar en vías específicas que están desreguladas en los tumores. El éxito del imatinib en el tratamiento de la LMC demuestra que las neoplasias malignas pueden volverse dependientes de oncogenes como el *BCR-ABL,* requiriendo la señalización de oncoproteínas para la continuación de su proliferación y supervivencia. Aunque los inhibidores de los receptores de tirosina cinasas y de cinasas intracelulares presentan un índice terapéutico mayor que las terapias antineoplásicas y han logrado algunos éxitos en determinados tumores, en muchos casos las respuestas no son duraderas ni completas. La identificación de subconjuntos de tumores en los que las vías específicas están activadas, como la mutación del EGFR en el CPCNP, guiará la terapia y mejorará las tasas de respuesta. Las micromatrices oncogénicas distintivas y las correlaciones entre mutaciones específicas y la sensibilidad a fármacos dirigidos facilitarán el diseño de ensayos clínicos centrados en subconjuntos de pacientes con una mayor probabilidad de respuesta. La eficacia también mejorará con fármacos de segunda y tercera generación que tienen una mayor especificidad para las dianas y la capacidad de superar mutaciones de resistencia.

Queda claro, no obstante, que múltiples factores contribuyen al desarrollo del tumor, incluidas mutaciones en pasos posteriores de las vías que regulan la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la degradación proteasómica y la angiogenia. La biología de estos procesos y de la capacidad de invasión y de poder metastásico de las células probablemente ofrecerá nuevas dianas para las terapias dirigidas. Como ocurre con la poliquimioterapia, las exitosas terapias dirigidas del futuro implicarán probablemente la inhibición de múltiples vías, usando una combinación de fármacos dirigida a las anomalías detectadas en los tumores individuales. Además, los enfoques sistemáticos que impliquen cribados del ARNi y químicos pueden identificar previamente vulnerabilidades no previstas asociadas a genotipos de cáncer específicos, un concepto derivado del cribado «de letalidad sintética» en levaduras. El mayor grado de especificidad inherente a dichas estrategias posiblemente confiera un índice terapéutico superior en comparación con la poliquimioterapia antineoplásica tradicional, con lo que cabe esperar un grado mayor de éxito clínico.

Lecturas recomendadas

Bartlett JB, Dredge K, Dagleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–322. *(Resumen histórico y científico de la talidomida y sus derivados.)*

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57–70. *(Resumen innovador de los cambios en las características genéticas que conducen al cáncer.)*

Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011–1027. (*Resumen de las vías del VEGF.*)

Kaelin WG. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2005;5:689–698. *(Nuevas perspectivas para el desarrollo guiado de fármacos según el genotipo.)*

Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–187. *(Avances en la inhibición de la tirosina cinasa.)*

Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4776–4789. *(Aspectos bioquímicos de las vías de la ubicuitina.)*

Wullchleger S, Loewith R, Hall M. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471–484. *(Posibles aplicaciones de los inhibidores de mTOR.)*

Golan3e_CH39_cast.indd 713

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del cáncer: transducción de señales

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DEL EGFR (ErbB1) Y HER2/*neu* (ErbB2) *Mecanismo: moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales, inhibidores del EGFR y HER2/neu; v. fármaco específico*				
Gefitinib	Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)	*Enfermedad pulmonar intersticial, erosión de la córnea* Exantema, diarrea	Hipersensibilidad al gefinitib	Inhibidor reversible del dominio citoplásmico tirosina cinasa del EGFR (ErbB1); compite con el ATP para unirse al dominio cinasa Respuesta más favorable en pacientes con carcinoma de células broncoalveolares
Erlotinib	CPCNP Carcinoma de páncreas	*Infarto de miocardio, hemorragia gastrointestinal, trombosis venosa profunda, anemia hemolítica microangiopática, aumento de las enzimas hepáticas, ictus, conjuntivitis, queratitis* Exantema, diarrea	Hipersensibilidad al erlotinib	El erlotinib es un inhibidor reversible del dominio citoplásmico tirosina cinasa del EGFR (ErbB1); compite con el ATP para unirse al dominio cinasa El erlotinib consigue una supervivencia estadísticamente más prolongada que el gefitinib
Cetuximab	Cáncer colorrectal Cáncer de cabeza y cuello	*Paro cardíaco, leucocitopenia, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, infección* Exantema, diarrea, hipomagnesemia, trastorno gastrointestinal, astenia, cefalea	Hipersensibilidad al cetuximab	Anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del EGFR (ErbB1) Mejora las tasas de respuesta en el cáncer colorrectal que expresa el EGFR si se combina con irinotecán La aparición del exantema predice la respuesta tumoral
Trastuzumab	Cáncer de mama o cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión de HER2	*Cardiotoxicidad, síndrome nefrótico, enfermedad pulmonar intersticial* Diarrea, anemia, leucocitopenia	Hipersensibilidad al trastuzumab	Anticuerpo monoclonal contra ErbB2 (HER2) El tratamiento con trastuzumab en el marco de la terapia adyuvante mejora la eficacia de la quimioterapia y reduce las tasas de recidiva
Lapatinib	Cáncer de mama con sobreexpresión de HER2	*Cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial* Exantema, diarrea, náuseas, fatiga	Hipersensibilidad al lapatinib	El lapatinib es un inhibidor reversible tanto del EGFR como del ErbB2 El lapatinib puede prolongar el intervalo QT
INHIBIDORES DE BCR-ABL, C-KIT Y PDGFR *Mecanismo: pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosina cinasa, activas contra las cinasas ABL (incluida la proteína de fusión BCR-ABL),KIT y PDGFR*				
Imatinib	Leucemia mielógena crónica (LMC) que expresa el cromosoma Filadelfia Tumor del estroma gastrointestinal que expresa Kit (CD117) Síndrome hipereosinófilo idiopático	*Edema, mielodepresión, hepatotoxicidad* Náuseas, calambres musculares, diarrea, exantema	Hipersensibilidad al imatinib	La respuesta hematológica y citogénica (desaparición del cromosoma Filadelfia) se observa en una gran parte de pacientes con LMC en fase crónica; la respuesta molecular (desaparición del BCR-ABL) se observa en una fracción menor de pacientes

Continúa

18/03/12 20:12

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología del cáncer: transducción de señales *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE BCR-ABL, C-KIT Y PDGFR *(cont.)*				
Dasatinib **Nilotinib**	Leucemia mielógena crónica Leucemia mieloblástica aguda que expresa el cromosoma Filadelfia (dasatinib)	*Mielodepresión, trombocitopenia, prolongación del intervalo QT (ambos fármacos), muerte súbita (sólo nilotinib)* Exantema, molestias gastrointestinales, dolor musculoesquelético, cefalea, fatiga, disnea, fiebre	Hipopotasemia, hipomagnesemia, síndrome de QT largo (nilotinib) Dasatinib no tiene contraindicaciones	El dasatinib y el nilotinib tienen una mayor eficacia que el imatinib contra el BCR-ABL natural *in vitro,* e inhiben las isoformas del BCR-ABL resistentes al imatinib con la excepción de la mutación T315I
INHIBIDORES DE LAS VÍAS RAS/MAP CINASA *Mecanismo: inhibe tanto la B-RAF mutante como la natural*				
Sorafenib	Carcinoma de células renales Carcinoma hepatocelular	*Enfermedad cardiovascular, eritema multiforme, hemorragia, trastorno tromboembólico, insuficiencia renal aguda* Hipertensión, alopecia, exantema en manos y pies y dolor debido a la terapia citotóxica, exantema, molestias gastrointestinales, aumento de las concentraciones de amilasa y lipasa, reducción de los recuentos de células sanguíneas, neuropatía	Hipersensibilidad al sorafenib	Actividad significativa contra las líneas celulares del melanoma que tienen mutaciones activadoras de la B-RAF También inhibe el VEGFR-2, el PDGFR-β y otros receptores tirosina cinasas
INHIBIDORES DE mTOR *Mecanismo: la mTOR es una serina-treonina cinasa que regula el crecimiento y la proliferación celular mediante la activación de la traducción; la rapamicina se une al FKBP12 y el complejo de rapamicina-FKBP12 se une a la mTOR e inhibe su actividad*				
Rapamicina (DCI: sirolimús)	Profilaxis del rechazo en el trasplante renal	*Aumento de la susceptibilidad a la infección, linfoma, neoplasia maligna, enfermedad pulmonar intersticial, microangiopatía trombótica* Hipertensión, edema periférico, reacción de hipersensibilidad, angioedema, hiperlipidemia, toxicidad renal, trombocitopenia	Hipersensibilidad al sirolimús	Además de inhibir la mTOR, el sirolimús bloquea también las dianas anteriores de mTOR como la ciclina D1, c-MYC, la proteína antiapoptósica BAD y HIF-1 Evitar la administración simultánea con fármacos que induzcan o inhiban la CYP3A4
Temsirolimus **Everolimus**	Carcinoma renal	*Reacción de hipersensibilidad, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, infecciones* Exantema, astenia, mucositis, anemia, alteración de las concentraciones de electrólitos	Hipersensibilidad al temsirolimus o al everolimus	El temsirolimus y el everolimus son análogos ésteres del sirolimús
INHIBIDOR DE PROTEASOMAS *Mecanismo: inhibe un sitio activo de un residuo de treonina N-terminal en la subunidad catalítica 20S del proteasoma*				
Bortezomib	Mieloma múltiple Linfoma de células del manto	*Insuficiencia cardíaca, neutrocitopenia, trombocitopenia* Neuropatía, hipotensión, exantema, molestias gastrointestinales, artralgia	Hipersensibilidad al bortezomib, al boro, o al manitol	Debido a sus efectos adversos relativamente modestos, el bortezomib se incorpora a las politerapias para el tratamiento primario del mieloma múltiple, con buenas tasas de respuesta

Golan3e_CH39_cast.indd 714 18/03/12 20:12

Golan3e_CH39_cast.indd 715

INHIBIDORES DE LA ANGIOGENIA *Mecanismo: neutralizan los anticuerpos contra EGFR o VEGFR y pequeñas moléculas inhibidoras del dominio tirosina cinasa del VEGFR; v. fármaco específico*				
Bevacizumab	Cáncer colorrectal metastásico CPCNP	*Tromboembolia arterial, crisis hipertensiva, dificultad de cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal, síndrome nefrótico* Neuropatía, mareo, cefalea, alteraciones gastrointestinales	Hipersensibilidad al bevacizumab	Anticuerpo IgG_1 monoclonal contra el VEGF-A Hay ensayos clínicos en curso para determinar la eficacia en otros tumores sólidos como los cánceres de mama, de células renales, de ovario y pancreático y en el glioblastoma
Sunitinib	Carcinoma renal Tumor del estroma gastrointestinal	*Disfunción ventricular izquierda, anemia, hemorragia, neutrocitopenia, trombocitopenia, linfopenia, hepatotoxicidad* Inflamación de la membrana mucosa, neuropatía, molestias gastrointestinales, disfunción gastrointestinal	Hipersensibilidad al sunitinib	El sunitib inhibe el VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR y otros receptores tirosina cinasas
Pazopanib	Carcinoma renal	*Hepatotoxicidad, hemorragia, trombosis arterial* Molestias gastrointestinales, hipotiroidismo, hipertensión	Hipersensibilidad al pazopanib	El pazopanib inhibe el VEGFR-2, PDGFR-β, KIT, y otros receptores de tirosina cinasas
Talidomida	Mieloma múltiple Eritema nudoso leproso	*Teratogenia, trastorno trombótico, neutrocitopenia, leucocitopenia, síndrome de Stevens-Johnson* Neuropatía periférica, edema, hipocalcemia, estreñimiento, somnolencia	Embarazo Mujeres en edad fértil Hombres que no usan preservativos de látex	Fármaco inmunomodulador que inhibe la angiogenia inducida por el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); también coestimula las células T La combinación de talidomida con dexametasona es un tratamiento de primera línea de referencia para el mieloma múltiple
Lenalidomida	Mieloma múltiple Síndrome mielodisplásico	*Los mismos que la talidomida, excepto por una menor incidencia de trombosis, neuropatía, estreñimiento y somnolencia*	Embarazo Mujeres en edad fértil Hombres que no usan preservativos de látex	Análogo de la talidomida con una mayor inhibición del TNF-α y una mejora de las propiedades coestimuladoras de las células T, a la vez que mantiene la actividad antiangiogénica La combinación de lenalidomida con bortezomib y la dexametasona presenta tasas de respuesta muy altas en el mieloma múltiple
ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECÍFICOS DE TUMOR Y OTRAS PROTEÍNAS RECOMBINANTES *Mecanismo: v. fármaco específico; v. también cap. 53*				
Rituximab **Tositumomab** **Ibritumomab** **Alemtuzumab** **Denileukina diftitox** **Gemtuzumab**	Linfoma no Hodgkin de células B (rituximab, tositumomab, ibritumomab) Leucemia linfocítica crónica (alemtuzumab) Linfoma no Hodgkin de células T (denileukina diftitox) Leucemia mielógena aguda (gemtuzumab)	*Inmunodepresión significativa (incluido aumento del riesgo de aparición de infecciones víricas, fúngicas y bacterianas oportunistas), hipersensibilidad, reacción anafiláctica relacionada con el anticuerpo quimérico* Anomalías hematológicas, reacciones a la infusión	Reacciones de hipersensibilidad	Rituximab: anticuerpo antiCD20 Tositumomab: anticuerpo antiCD20 Ibritumomab: anticuerpo antiCD20 Alemtuzumab: anticuerpo antiCD52 Denileukina diftitox: proteína de fusión de la toxina de la difteria y la IL-2 Gemtuzumab: conjugado de anticuerpo antiCD33 y caliqueamicina (antibiótico antitumoral)

18/03/12 20:12

40

Principios de quimioterapia combinada

Quentin J. Baca, Donald M. Coen y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 716-717
TRATAMIENTO COMBINADO ANTIMICROBIANO 716
Concentración inhibitoria mínima y concentración bactericida mínima 716
Tipos de interacciones farmacológicas: sinergia, adición y antagonismo 718
Ejemplos de tratamiento combinado antimicrobiano 719
Tuberculosis 719
Combinaciones sinérgicas 720
Administración concomitante de penicilinas e inhibidores de la β-lactamasa 721
Infecciones polimicrobianas y potencialmente mortales 721
Combinaciones farmacológicas desfavorables 721
TRATAMIENTO ANTIVÍRICO COMBINADO: VIH 722
QUIMIOTERAPIA COMBINADA ANTINEOPLÁSICA 722
Consideraciones generales 722
Fundamento de la quimioterapia combinada antineoplásica 725
Ejemplos de quimioterapia combinada antineoplásica . . . 726
Enfermedad de Hodgkin 726
Cáncer testicular 726
Tratamiento del cáncer resistente o recidivante 727
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 727
Lecturas recomendadas 727

INTRODUCCIÓN

Numerosas infecciones y algunas neoplasias malignas pueden ser tratadas con éxito en régimen de monoterapia. Sin embargo, estos tratamientos suelen fracasar cuando los microorganismos patógenos o los tumores desarrollan resistencia a fármacos quimioterápicos antibacterianos, antivíricos o antineoplásicos, según el caso; cuando están presentes simultáneamente varios microorganismos patógenos sensibles a fármacos diferentes, o cuando la dosis del fármaco se ve limitada por razones de toxicidad. En estas circunstancias, la quimioterapia combinada, antibacteriana, antivírica o antineoplásica puede ofrecer ventajas decisivas. Cuando los fármacos se utilizan en politerapia, pueden interactuar de forma sinérgica para potenciar la efectividad antibacteriana, antivírica o antineoplásica de la combinación y pueden reducir la probabilidad de desarrollar resistencia. Las combinaciones se utilizan con frecuencia cuando el tratamiento debe instaurarse antes de la identificación definitiva del microorganismo patógeno, y las combinaciones sinérgicas pueden emplearse para reducir la toxicidad cuando los índices terapéuticos individuales de los fármacos del tratamiento combinado son bajos. Aunque la quimioterapia combinada antibacteriana, antivírica o antineoplásica, según el caso, abre el camino a la eliminación oportuna de un microorganismo patógeno o un tumor, también introduce la posibilidad de que se produzcan numerosos efectos adversos e interacciones farmacológicas. El objetivo de cualquier tratamiento combinado debe ser la erradicación eficaz del microorganismo patógeno causal o del tumor sin desencadenar una toxicidad inaceptable en el hospedador.

TRATAMIENTO COMBINADO ANTIMICROBIANO

En el tratamiento de las infecciones microbianas, las combinaciones de fármacos se utilizan para: *1)* prevenir la aparición de resistencia farmacológica; *2)* potenciar la actividad (eficacia) del tratamiento farmacológico contra una infección específica (sinergia); *3)* reducir la toxicidad para el hospedador; *4)* tratar varias infecciones concomitantes (a veces denominadas *infecciones polimicrobianas*), y *5)* tratar de manera provisional una infección potencialmente mortal antes de que se haya identificado el microorganismo causante. Como los microbios se diferencian mucho de los humanos desde un punto de vista genético, las combinaciones de fármacos antimicrobianos pueden actuar sobre varias moléculas distintas específicas de los microbios, sin que, al menos en teoría, se produzca al mismo tiempo un aumento de los efectos adversos. En cambio, las combinaciones de fármacos antineoplásicos están limitadas a menudo por los efectos adversos (v. a continuación). El apartado siguiente proporciona un marco conceptual para los distintos tipos de interacciones de fármacos antimicrobianos y comenta ejemplos concretos de tratamiento antimicrobiano combinado.

Concentración inhibitoria mínima y concentración bactericida mínima

Los fármacos antimicrobianos con actividad contra microorganismos patógenos bacterianos, protozoarios o fúngicos pueden

Golan3e_CH40_cast.indd 716 18/03/12 20:13

CASO

El señor M. es un varón de 27 años de la Haití rural que presenta un cuadro clínico caracterizado por tos crónica. No puede pagar el tratamiento en un hospital privado, por lo que acude a una farmacia y pide al farmacéutico que le proporcione medicación apropiada para la tos. El farmacéutico cree que el señor M. podría tener tuberculosis y le vende isoniazida y rifampicina para 2 semanas. El señor M. toma los dos fármacos durante un par de días, pero le provocan náuseas y decide tomar sólo la isoniazida durante 2 semanas. Los síntomas desaparecen.

Tres meses después, reaparece la tos. En esta ocasión, el señor M. observa sangre en el esputo y tiene sudores nocturnos. Toma la rifampicina que le queda del tratamiento para 2 semanas que le proporcionó el farmacéutico y experimenta una breve interrupción de los síntomas. Sin embargo, al cabo de unos días, la tos, el esputo sanguinolento y los sudores nocturnos reaparecen. Como no tiene suficiente dinero para comprar más medicamentos, acude al hospital público más cercano para recibir atención y medicamentos gratuitos. El médico obtiene tres muestras de esputo y todas ellas dan positivo para bacilos acidorresistentes. También envía el esputo al laboratorio para su cultivo, pero, como *Mycobacterium tuberculosis* (el bacilo causante de la tuberculosis) es de crecimiento lento, también empieza a tratar al señor M. con politerapia a base de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante 4 meses.

Varias semanas después, el cultivo revela que la tuberculosis que padece el señor M. no es sensible ni a isoniazida ni a rifampicina. En ese momento, busca una nueva recomendación de tratamiento.

Preguntas

1. ¿Por qué el médico receta cuatro fármacos distintos al señor M.?
2. ¿Cómo se transmite la resistencia de una generación de bacilos tuberculosos a la siguiente? ¿Puede compararse este mecanismo de transmisión con el mecanismo de transmisión de la resistencia a la penicilina?
3. ¿Por qué fueron infructuosos los esfuerzos iniciales de tratamiento del señor M.? ¿Qué estrategia de tratamiento podría haberse empleado para evitar el fracaso terapéutico?
4. ¿Padece el señor M. tuberculosis multirresistente? ¿Debería continuar con el tratamiento a base de cuatro fármacos que incluye isoniazida y rifampicina? Si la respuesta es no, ¿cómo debería modificarse el tratamiento?

caracterizarse por la **concentración inhibitoria mínima (CIM)** y la **concentración bactericida mínima (CBM)** del par formado por el fármaco y el patógeno. La CIM se define como la concentración mínima de fármaco que inhibe el crecimiento del microorganismo después de 18 h a 24 h de incubación *in vitro.* La CBM se define como la concentración mínima del fármaco que destruye el 99,9 % de los microorganismos en un cultivo después de 18 h a 24 h de incubación *in vitro.* En general, la CBM es mayor que la CIM. Las comparaciones entre las CIM o las CBM y las concentraciones de fármacos antimicrobianos que pueden alcanzarse en la práctica clínica permiten agrupar estos fármacos en dos amplias categorías: *de efecto letal «cidas»* y *de efecto inhibidor «státicos»* (tabla 40-1; v. cap. 32). Un fármaco antimicrobiano *es «státicos»* (p. ej., bacterio*stático,* fungi*stático*) si su CIM está dentro del intervalo terapéutico del fármaco pero no así su CBM, mientras que el fármaco es *«cida»* (p. ej., bacter*icida,* fung*icida*) si su CBM se halla dentro del intervalo terapéutico del fármaco. Obsérvese que la CIM y la CBM hacen referencia a un par fármaco-microbio concreto y en unas condiciones específicas. Muchos fármacos con actividad contra un microorganismo son *státicos* en un medio de crecimiento, pero *cidas* en otro, o son *cidas* a concentraciones suficientemente altas *in vitro.* Además, un mismo fármaco puede tener una CIM y una CBM diferentes para microorganismos distintos. De hecho, un fármaco puede ser *státicos* contra un microorganismo y *cida* contra otro. Como definición válida a efectos prácticos, podemos decir que, *a concentraciones terapéuticas, los fármacos* cidas *destruyen los microorganismos, mientras que los* státicos *se limitan a detener el crecimiento microbiano.* En esta definición, por concentración terapéutica se entiende la concentración plasmática de fármaco suficiente para que ejerza su actividad farmacológica (en nuestro caso, la destrucción o detención del crecimiento del microorganismo) sin toxicidad inaceptable para el paciente. Por ejemplo, los inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana son, en su mayoría, bactericidas, mientras que la mayoría de los inhibidores de la síntesis de las proteínas bacterianas son bacteriostáticos (v. caps. 33 y 34).

Como se señaló en el capítulo 32, una distinción importante entre fármacos *státicos* y *cidas* reside en su aplicación clínica. *En general, para que el tratamiento de infecciones con fármacos* státicos *tenga éxito es preciso que el sistema inmunitario del hospedador esté sano.* Ello se debe a que los fármacos *státicos* no destruyen los microorganismos; tan sólo evitan su multiplicación. Por tanto, dependen de los mecanismos inmunitarios e inflamatorios del hospedador para poder erradicar los microorganismos del cuerpo. El tratamiento con estos fármacos es más

TABLA 40-1. Ejemplos de antibióticos bactericidas y bacteriostáticos

ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS		
DEPENDIENTES DE LA CONCENTRACIÓN	**DEPENDIENTES DEL TIEMPO**	**ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS**
Aminoglucósidos	β-lactámicos	Cloranfenicol
Bacitracina	Isoniazida	Clindamicina
Quinolonas	Metronidazol	Etambutol
	Pirazinamida	Macrólidos
	Rifampicina	Sulfamidas
	Vancomicina	Tetraciclinas
		Trimetoprim

eficaz cuando se instaura en los estadios iniciales de una infección, es decir, cuando la carga infecciosa es menor. Además, la suspensión del tratamiento con un fármaco *stático* antes de que el sistema inmunitario haya eliminado por completo la infección puede reactivar el crecimiento microbiano y la reaparición de la infección (fig. 40-1).

Atendiendo a su mecanismo de destrucción celular, los fármacos bactericidas pueden calificarse como **dependientes del tiempo** o **dependientes de la concentración** (fig. 40-2). Los fármacos bactericidas dependientes del tiempo presentan un ritmo constante de destrucción que es independiente de la concentración del fármaco, siempre que ésta sea mayor que la CBM. Por tanto, a la hora de usar estos fármacos en la práctica clínica, lo que debe tenerse en cuenta principalmente no es la concentración absoluta del fármaco que se alcanza, sino el tiempo que la concentración del fármaco se mantiene dentro del intervalo terapéutico (que se define como [fármaco] > CBM). En cambio, los fármacos bactericidas dependientes de la concentración tienen una capacidad de destrucción que aumenta con la concentración del fármaco si [fármaco] > CBM. Con estos fármacos, una única dosis muy grande puede bastar para eliminar la infección.

Tipos de interacciones farmacológicas: sinergia, adición y antagonismo

Por el momento, hemos considerado las propiedades generales de los fármacos utilizados en régimen de monoterapia para el tratamiento de infecciones microbianas. Cuando estos fármacos se usan en combinación con otros, estos efectos pueden modificarse (por aumento o disminución). De hecho, los fármacos que tienen escasa o nula actividad contra un microorganismo pueden presentar una actividad elevada cuando se utilizan en combinación con otro fármaco. Un ejemplo de ello se encuentra en el tratamiento de la infección por *Enterococcus faecalis*, una bacteria grampositiva con poca sensibilidad a los **aminoglucósidos.** Hay que recordar que se cree que los aminoglucósidos destruyen las bacterias al inducir una lectura errónea del código genético y la traducción de proteínas defectuosas, lo que causa más daño celular (v. cap. 33). En el caso de la bacteria *E. faecalis*, los aminoglucósidos son incapaces de atravesar la gruesa pared celular del microorganismo para alcanzar su diana terapéutica, la subunidad ribosómica 30S. Sin embargo, cuando se utilizan en combinación con un inhibidor de la síntesis de la pared celular, como la **vancomicina** o un **β-lactámico,** los aminoglucósidos son capaces de llegar a los ribosomas bacterianos y destruir eficazmente las bacterias (v. cap. 34). El efecto potenciador del inhibidor de la síntesis de la pared celular sobre la actividad del aminoglucósido es un ejemplo del importante concepto farmacológico de **sinergia.**

Observando este ejemplo, cabe preguntarse si la combinación de dos fármacos con actividad individual contra un microbio específico es siempre una combinación farmacológica más eficaz. Sorprendentemente, en el caso de numerosas combinaciones, esto no es así. De hecho, cuando se combinan dos fármacos con actividad contra el mismo microorganismo patógeno, los fármacos pueden interactuar para potenciar la eficacia de la combinación (sinergia) o para disminuirla **(antagonismo).** Otra posibilidad es que los fármacos no interactúen y el efecto de la combinación sea meramente la suma de los efectos de cada fármaco utilizado por separado **(adición).** Con frecuencia, la interacción entre dos fármacos antimicrobianos se cuantifica seleccionando un objetivo concreto (p. ej., la inhibición del crecimiento bacteriano) y, después, midiendo el efecto de varias combinaciones de dos fármacos que alcanzan ese objetivo. Al representar de forma gráfica esos datos, es posible obtener información adicional (fig. 40-3). Los puntos de intersección de la gráfica en ambos ejes (*x* e *y*) corresponden a las CIM de los dos fármacos, y la concavidad de la curva indica la naturaleza de la interacción entre ambos fármacos: la curva cóncava hacia arriba indica sinergia; la curva cóncava hacia abajo indica antagonismo, y la línea recta indica

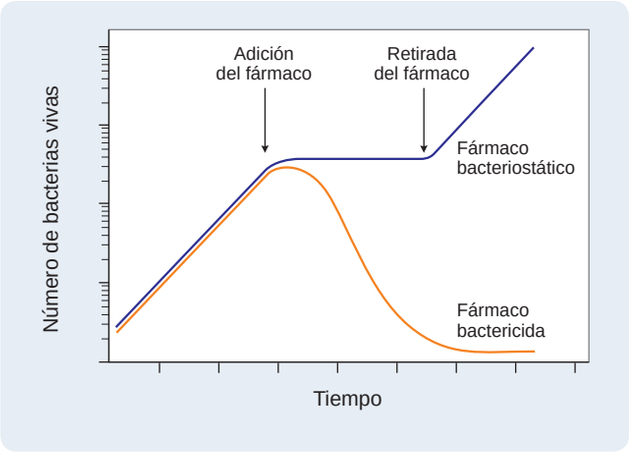


FIGURA 40-1. Comparación de los efectos de fármacos bacteriostáticos y bactericidas sobre la cinética del crecimiento bacteriano *in vitro*. En ausencia de fármaco, las bacterias crecen con una cinética exponencial (de primer orden). Un fármaco bactericida destruye el microorganismo diana, como demuestra la reducción dependiente del tiempo del número de bacterias vivas. Un fármaco bacteriostático impide el crecimiento microbiano sin destruir las bacterias. La retirada de un fármaco bacteriostático va seguida de un aumento exponencial del número de bacterias, ya que se reanuda el crecimiento de las bacterias anteriormente inhibidas. Los fármacos bacteriostáticos erradican las infecciones limitando el crecimiento del microorganismo infeccioso durante un período suficientemente prolongado como para permitir que el sistema inmunitario del hospedador destruya las bacterias.

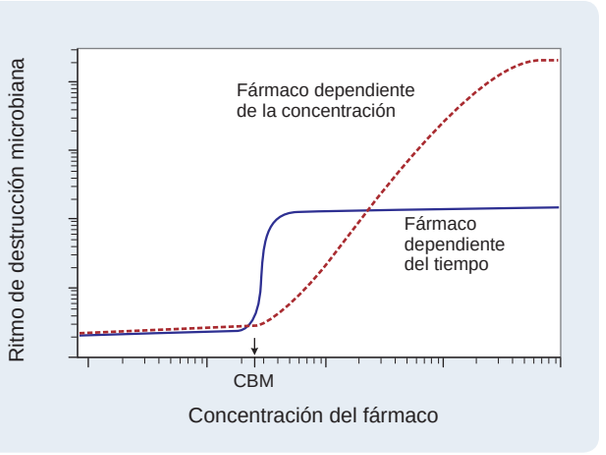


FIGURA 40-2. Relación entre el ritmo de destrucción microbiana y la concentración del fármaco en fármacos bactericidas dependientes del tiempo y de la concentración. Los fármacos bactericidas dependientes del tiempo presentan un ritmo constante de destrucción microbiana a concentraciones farmacológicas superiores a la concentración bactericida mínima (CBM) *(línea continua).* En cambio, los fármacos bactericidas dependientes de la concentración muestran un aumento progresivo de la destrucción bacteriana a medida que se incrementa la concentración del fármaco *(línea discontinua).* Obsérvese que la eficacia de los fármacos bactericidas dependientes de la concentración termina por estabilizarse, debido a que la concentración eficaz del fármaco se va limitando por la velocidad de difusión del fármaco hacia su diana molecular.

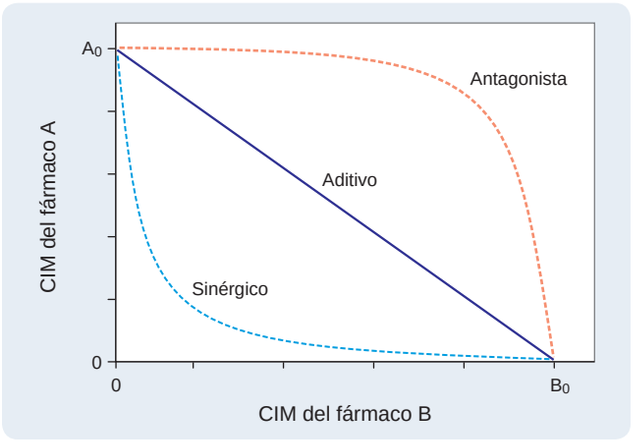


FIGURA 40-3. Cuantificación de las interacciones farmacológicas aditivas, sinérgicas y antagonistas. Los fármacos usados en combinación pueden presentar efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas. El carácter de esta interacción puede representarse gráficamente observando el efecto de cada fármaco sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del otro fármaco. Si dos fármacos tienen una interacción aditiva, al ir añadiendo cantidades crecientes del fármaco B con respecto al A se produce una disminución lineal de la CIM del fármaco A; en este caso, se puede decir que los dos fármacos son intercambiables. Si los dos fármacos tienen una interacción sinérgica, la adición del fármaco B al A da lugar a una CIM significativamente menor del fármaco A (es decir, aumenta la potencia del fármaco A). Si los dos fármacos tienen una interacción antagonista, la adición del fármaco B al A no reduce significativamente la CIM del fármaco A; en algunos casos *(no mostrados)* deben administrarse dosis más altas de cada fármaco para conseguir el mismo efecto que el alcanzado con cada uno de ellos por separado. A_0 y B_0 son las CIM de los fármacos A y B, respectivamente, cuando se utilizan en monoterapia.

adición. A continuación se proporciona la justificación matemática para estas relaciones.

Supongamos que los fármacos A y B inhiben una enzima concreta necesaria para el crecimiento bacteriano. En este caso, el cociente $[A]/CIM_A$ representaría la fracción de la inhibición del crecimiento bacteriano que puede atribuirse a la presencia del fármaco A, que es lo que se conoce como concentración inhibitoria fraccional de A (CIF_A). De forma análoga, $CIF_B = [B]/CIM_B$ es la fracción de la inhibición del crecimiento que puede atribuirse al fármaco B. Supongamos ahora que la concentración de A disminuye en una cantidad pequeña, –d[A]. Para compensar esta pérdida de inhibición del crecimiento ($dCIF_A = -d[A]/CIM_A$), la concentración de B debe aumentar en una cantidad +d[B].

En el caso de fármacos con efecto aditivo, el cociente –d[A]/d[B] (que es el mismo que la pendiente de la recta en la fig. 40-3) es una constante porque una unidad de A tiene exactamente la misma actividad que las unidades (CIM_A/CIM_B) de B. Por ejemplo, A y B podrían unirse a sitios independientes en la enzima (es decir, un fármaco no ejerce efecto alguno sobre la unión del otro).

En cambio, si A y B son sinérgicos, la cantidad de B (d[B]) necesaria para compensar una disminución en A (–d[A]) depende de la cantidad de A que ya esté presente. Debido al efecto potenciador del fármaco A sobre el B, d[B] es menor cuanto mayor sea [A] (es decir, $d^2[A]/d[B]^2 > 0$, lo que se corresponde con la curva cóncava hacia arriba en la fig. 40-3). Por ejemplo, la unión de A podría inducir un cambio conformacional en la enzima que potencie la unión de B.

Por extensión, A y B son antagonistas si la cantidad de B necesaria para compensar una pequeña reducción de la concentración de A es mayor cuanto mayor sea [A] (es decir, $d^2[A]/d[B]^2 < 0$, lo que se corresponde con la curva cóncava hacia abajo en la fig. 40-3). Por ejemplo, A y B podrían competir por la unión al mismo sitio en la enzima.

Este modelo matemático se usa a menudo, por su carácter intuitivo y simple, para definir la sinergia, la adición y el antagonismo. No obstante, la determinación experimental y el análisis cuantitativo de los efectos de múltiples fármacos son cuestiones complejas que escapan a los objetivos de este trabajo. El lector interesado puede consultar las publicaciones de T. C. Chou (1984, 2006), en las que se abordan estas cuestiones de forma exhaustiva.

Es posible abstraer algunas características comunes en lo que respecta al carácter de las interacciones farmacológicas entre las distintas clases de fármacos antimicrobianos. En primer lugar, numerosos bacteriostáticos (p. ej., **tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol**) antagonizan la acción de fármacos bactericidas (p. ej., **vancomicina, penicilina**) al inhibir el crecimiento celular o impedir los procesos celulares necesarios para que los fármacos *cidas* ejerzan su acción (descrita a continuación con más detalle). En segundo lugar, dos fármacos bactericidas suelen actuar sinérgicamente en combinación. Una interesante excepción a esta última generalización se encuentra en la **rifampicina,** un bactericida inhibidor de la ARN polimerasa, que antagoniza la acción de otros fármacos bactericidas mediante la inhibición del crecimiento celular. Por último, las interacciones entre dos fármacos bacteriostáticos tienen a menudo carácter aditivo, aunque esto no siempre es predecible en todos los casos.

Ejemplos de tratamiento combinado antimicrobiano

Tuberculosis

El tratamiento de la tuberculosis ejemplifica uno de los principales motivos por los que se utilizan las combinaciones de fármacos: eliminar la aparición de resistencia. Durante la evolución de esta enfermedad, los bacilos tuberculosos (también denominados *micobacterias*) son inhalados y fagocitados por los macrófagos alveolares, donde los bacilos se multiplican en el interior de vacuolas intracelulares. Se desencadena entonces una respuesta linfocítica mediada principalmente por los linfocitos T, y los macrófagos y los linfocitos T colaboradores forman grandes granulomas que enquistan los sitios infectados. Los macrófagos activados suelen ser capaces de mantener la infección bajo control mediante la destrucción de los bacilos en multiplicación, pero, por desgracia, no pueden erradicar por completo la infección. La lesión tisular está causada por la liberación de proteasas neutras y de intermediarios reactivos del oxígeno en los macrófagos activados, lo que provoca finalmente la necrosis central en las cavidades tuberculosas de los pulmones. En el interior de cada una de estas cavidades puede haber hasta 10^8 o 10^9 bacilos vivos mantenidos bajo control por los macrófagos y los linfocitos T colaboradores.

La curación definitiva de la tuberculosis suele exigir el uso de combinaciones de fármacos con actividad antimicobacteriana. Entre los fármacos utilizados habitualmente están la **isoniazida,** la **rifampicina,** la **pirazinamida** y el **etambutol** (v. cap. 34). Como se ha indicado en el caso del señor M., un tratamiento estándar podría consistir en 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguidos de 4 meses de isoniazida y rifampicina. En ocasiones, si aparece resistencia, uno o dos fármacos de este tratamiento son sustituidos por **estreptomicina** y otros fármacos utilizados en segunda línea. Con frecuencia, la isoniazida y la rifampicina son los preferidos en estos tratamientos por a su capacidad para destruir las micobacterias intracelulares, además de las extracelulares.

Como se ha indicado en el capítulo 34, la resistencia a los antimicobacterianos se desarrolla principalmente mediante la aparición de mutaciones cromosómicas, y la frecuencia de la resistencia a cualquiera de estos fármacos es de aproximadamente 1 por cada 10^6 bacterias. Estas mutaciones se transmiten a las células hijas durante la replicación bacteriana y se crea una población farmacorresistente. En el capítulo 34 se abordan las consecuencias de que una cavidad tuberculosa contenga entre 10^8 y 10^9 bacterias, cuando la frecuencia de mutantes resistentes a un único fármaco sea de aproximadamente 1 por cada 10^6. Por término medio, habrá entonces 100 bacterias que tendrán resistencia a cada fármaco en cada lesión incluso antes de que se administre ese fármaco. Además, el tratamiento con un único fármaco daría lugar a la selección de los bacilos con resistencia a ese fármaco. En el caso del señor M., el tratamiento inicial de 2 semanas con isoniazida probablemente destruyera todos los bacilos sensibles a este fármaco presentes en la cavidad, lo que explica la desaparición de los síntomas después de 2 semanas de tratamiento. Sin embargo, los aproximadamente 100 bacilos resistentes a la isoniazida, seleccionados por el uso de monoterapia, en el señor M. no desaparecieron y se multiplicaron. Si hubiera tomado rifampicina además de isoniazida, sólo 1 de cada 10^{12} bacilos habría tenido resistencia a ambos fármacos.

A lo largo de los 3 meses durante los cuales el señor M. dejó de tomar la isoniazida, los bacilos resistentes a ella que permanecían en sus pulmones se multiplicaron y provocaron la reaparición de los síntomas. Fue entonces cuando comenzó a tomar rifampicina. De los 10^8 a 10^9 bacilos resistentes a la isoniazida en cada lesión, había una probabilidad de 1 entre 10^6 de que un bacilo hubiera mutado para adquirir resistencia a la rifampicina. Al tomar rifampicina durante 2 semanas, se destruyeron todos los bacilos con sensibilidad a la rifampicina, pero se seleccionaron los microorganismos resistentes a ese fármaco. Por tanto, quedaron en él los bacilos resistentes tanto a la isoniazida como a la rifampicina: el fenotipo de la **tuberculosis multirresistente (TB-MR).**

El señor M. necesitará un nuevo tratamiento farmacológico para la TB-MR que, en teoría, debería estar formado por fármacos que hubieran demostrado su eficacia en cultivo y antibiograma. Además, deberían evitarse los fármacos que se hubieran incluido en su anterior régimen terapéutico (es decir, pirazinamida y etambutol), ya que los bacilos podrían haber desarrollado resistencia a estos fármacos. El tratamiento de la TB-MR debería comenzar con un mínimo de cuatro fármacos que el señor M. no hubiera recibido con anterioridad y para los que las cepas aisladas hubieran mostrado sensibilidad. En estos casos, el tratamiento suele incluir la administración diaria parenteral de un aminoglucósido (**estreptomicina, kanamicina** o **amikacina**) o un antibiótico peptídico (**capreomicina**), junto a una fluoroquinolona (**levofloxacino** o **moxifloxacino**), durante un período mínimo de 4 a 6 meses. También deberá procederse a la administración concomitante de 3 a 5 fármacos orales durante un período de 18 a 24 meses junto con el aminoglucósido y la fluoroquinolona, una vez que el cultivo del esputo sea negativo. La **etionamida** y la **clofazimina** son fármacos de segunda línea que podrían incluirse en el tratamiento. Conviene tener en cuenta que, en general, el tratamiento de segunda línea tendrá una toxicidad significativamente mayor que el de primera línea.

Considerando todas las cuestiones comentadas, la TB-MR debe evitarse a toda costa. Los pacientes con tuberculosis sensible a los fármacos precisan acceso al tratamiento combinado y la ayuda necesaria para cumplirlo, y evitar así la aparición de bacilos con farmacorresistencia. Éste es el fundamento de la estrategia para el tratamiento de la tuberculosis recomendada por la OMS y conocida como **DOTS** (tratamiento breve bajo observación directa, *directly observed therapy short course*). La estrategia DOTS es un programa de salud pública que incluye cinco componentes: *1)* compromiso político y recursos para el control de la tuberculosis; *2)* el uso de baciloscopia de esputo para el diagnóstico preciso de tuberculosis; *3)* un tratamiento de referencia de 6 a 8 meses de duración que esté directamente supervisado por un trabajador social durante al menos los primeros 2 meses; *4)* el suministro periódico e ininterrumpido de medicamentos, y *5)* la anotación y notificación a las autoridades centrales, mediante un procedimiento normalizado, del tratamiento y evolución de cada paciente. Cuando esta estrategia se utiliza en casos de TB-MR, se obtiene una tasa de curación sorprendente y se puede evitar el desarrollo de resistencia. Como ya se ha señalado, el tratamiento de la TB-MR exige una terapia más intensiva, más invasiva, más tóxica y de mayor duración que el tratamiento habitual en la estrategia DOTS.

La importancia de controlar la TB-MR queda de manifiesto si se tiene en cuenta la prevalencia cada vez mayor de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente (TB-XDR) que se observó a nivel mundial en 2006. La TB-XDR tiene muy pocas opciones de tratamiento; por definición, las cepas clínicas muestran el fenotipo de la TB-MR (resistencia a isoniazida y rifampicina), así como resistencia a fluoroquinolonas y a, al menos, uno de los tres fármacos antituberculosos parenterales de uso habitual (capreomicina, kanamicina y amikacina). Como la prevalencia de la XDR-TB suele ser más alta en países con pocos recursos y en poblaciones también infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las organizaciones sanitarias mundiales han recalcado recientemente la necesidad de una respuesta coordinada en todo el mundo para limitar la propagación de la XDR-TB.

Combinaciones sinérgicas

Una segunda razón para el uso de un tratamiento farmacológico combinado es sacar el máximo provecho de la sinergia entre las acciones de los dos fármacos, lo que es especialmente importante en infecciones que el sistema inmunitario de los pacientes inmunodeprimidos no puede combatir con facilidad. En el paciente inmunocompetente, los fármacos bacteriostáticos y bactericidas tienen con frecuencia la misma eficacia para eliminar una infección. No obstante, en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con VIH/sida, pacientes trasplantados inmunodeprimidos y pacientes oncológicos neutrocitopénicos), en las infecciones intravasculares (p. ej., endocarditis bacteriana) o en caso de meningitis, se prefieren, con diferencia, los fármacos bactericidas. La razón para emplear fármacos bactericidas en combinación en el paciente inmunodeprimido debería ser obvia: el hospedador carece del número suficiente de linfocitos o neutrófilos funcionantes (o de ambos a la vez) como para eliminar siquiera una población bacteriana que no está en fase de división. En el caso de la endocarditis, el motivo no es tan simple. En este caso, aunque no hay una cifra absoluta menor de leucocitos, los fagocitos no son capaces de penetrar con eficacia en la gruesa «vegetación» (compuesta de una red de fibrina, plaquetas y productos bacterianos) que rodea a la bacteria. Para la meningitis, a menudo están indicados fármacos bactericidas en combinación para maximizar la probabilidad de contrarrestar la escasa opsonización de las bacterias por los anticuerpos y el complemento en esa localización inmunológicamente privilegiada de las meninges (v. cap. 8).

Un ejemplo de sinergia antibacteriana lo constituye el uso de una **penicilina** y un **aminoglucósido** para el tratamiento de las causas más frecuentes de endocarditis bacteriana aguda y subaguda, la presencia de las especies bacterianas *Staphylococcus*

aureus y *Streptococcus viridans,* respectivamente. Como ya se ha descrito, el mecanismo sinérgico se basa en la inhibición de la biosíntesis de la pared celular por la penicilina, lo que permite al aminoglucósido atravesar la gruesa capa de peptidoglucanos de estas bacterias grampositivas.

Otras dos combinaciones farmacológicas sinérgicas empleadas con frecuencia son: *1)* la combinación de los antimicóticos **amfotericina B** y **flucitosina** y *2)* la combinación de un antibacteriano (una **sulfamida**) y un antiprotozoario (**trimetoprim** o **pirimetamina**). Estos ejemplos típicos sirven para ilustrar dos mecanismos básicos mediante los cuales un fármaco puede potenciar la actividad de otro. Se cree que, de forma análoga a la acción de las penicilinas, que potencian la captación de los aminoglucósidos por las bacterias grampositivas, la amfotericina B potencia la captación de la flucitosina por las células fúngicas dañando las membranas celulares fúngicas ricas en ergosterol (v. cap. 35). Sólo después de haber atravesado la membrana fúngica puede la flucitosina convertirse en su metabolito activo (5-fluorouracilo, que, a su vez, se convierte en 5-FdUMP, un inhibidor irreversible de la timidilato sintasa) por acción de una desaminasa fúngica específica. La amfotericina B tiene un índice terapéutico bajo cuando se utiliza en monoterapia (principalmente debido a su nefrotoxicidad), pero su efecto sinérgico en combinación con flucitosina permite reducir la dosis de amfotericina B necesaria para tratar una micosis sistémica como la meningitis criptocócica (con la consiguiente disminución de la toxicidad).

Para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci,* una infección oportunista habitual en pacientes con sida, así como en numerosas infecciones urinarias causadas por microorganismos intestinales gramnegativos, se utiliza con frecuencia la combinación de **sulfametoxazol** y **trimetoprim.**

En el tratamiento del paludismo, la toxoplasmosis y otras infecciones protozoarias se emplea una combinación análoga, **sulfadoxina** y **pirimetamina.** Estas combinaciones ilustran un segundo mecanismo mediante el cual los fármacos pueden ejercer un efecto sinérgico y que se basa en la inhibición de dos etapas de la biosíntesis del ácido fólico que afectan a la concentración celular del mismo metabolito esencial, el dihidrofolato (v. cap. 32). La forma reducida de este metabolito, el tetrahidrofolato, es un sustrato necesario para la biosíntesis de las purinas y para numerosas reacciones de transferencia de un carbono y, por lo tanto, para la replicación del ADN y la división celular (v. fig. 32-7).

Administración concomitante de penicilinas e inhibidores de la β-lactamasa

La combinación de un antibiótico β-lactámico con un inhibidor de la β-lactamasa (p. ej., **ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam**) ilustra un mecanismo de interacción farmacológica que, desde el punto de vista técnico, no es sinérgico (porque el inhibidor de la β-lactamasa no tiene actividad antibacteriana por sí solo), pero comparte una similitud funcional con las combinaciones farmacológicas ya comentadas. El ácido clavulánico es un inhibidor de la β-lactamasa, una enzima utilizada por numerosas bacterias grampositivas y gramnegativas resistentes a β-lactámicos para inactivar las penicilinas (v. cap. 34). Al impedir la hidrólisis y la inactivación de las penicilinas, el ácido clavulánico (y otros inhibidores de la β-lactamasa) aumenta enormemente la potencia de las penicilinas (y otros β-lactámicos) contra las bacterias que expresan la β-lactamasa. Esta combinación ha demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, que es causa frecuente de otitis media en lactantes. Estas bacterias suelen haber adquirido resistencia a las penicilinas a través de una β-lactamasa codificada por plásmidos.

Infecciones polimicrobianas y potencialmente mortales

Las combinaciones de fármacos antimicrobianos se utilizan no sólo para evitar la aparición de resistencias y permitir la acción sinérgica de los fármacos contra un microorganismo patógeno conocido concreto, sino también para tratar infecciones polimicrobianas e infecciones en las que debe instaurarse el tratamiento antes de que se haya identificado el microbio causante de la infección. Consideremos, por ejemplo, un caso de perforación del apéndice o de divertículo en el colon que ha provocado el vertido de bacterias a la cavidad peritoneal. Es probable que estos abscesos intraabdominales contengan un amplio espectro de bacterias, demasiado amplio para que pueda actuar sobre él un único antibiótico en monoterapia. Tras drenar el absceso, el tratamiento combinado con fármacos antibacterianos, como un **aminoglucósido** (para destruir las enterobacterias gramnegativas, p. ej., *Escherichia coli*) y **clindamicina** o **metronidazol** (para destruir bacterias anaerobias, p. ej., *Bacteroides fragilis;* v. cap. 36) suele dar lugar a la eliminación de la infección. (Conviene tener en cuenta que, en ocasiones, puede ser necesario el tratamiento con fármacos antagonistas en combinación para cubrir el espectro de microorganismos probablemente presentes.) Cuando está indicado instaurar un tratamiento provisional antes de que se haya identificado el microorganismo causante, deberán remitirse para su cultivo líquidos corporales tales como sangre, esputo, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), obtenidos antes de empezar a administrar el tratamiento. Después, se administrará una combinación de fármacos con actividad contra los microbios que con toda probabilidad están causando la infección (o que podrían ocasionar un desenlace más grave), hasta que se obtenga una identificación bacteriológica positiva y los resultados del cultivo y el antibiograma. En ese momento, se podrá suspender el tratamiento con los fármacos innecesarios e instaurar tratamiento con un fármaco concreto en monoterapia.

Combinaciones farmacológicas desfavorables

A veces, la quimioterapia combinada antibacteriana puede traducirse en un antagonismo, aunque esta situación debe evitarse en la medida de lo posible. El antagonismo se observa principalmente cuando fármacos *státicos* se combinan con fármacos *cidas.* Por ejemplo, las **tetraciclinas** son antibióticos bacteriostáticos que antagonizan la actividad bactericida de las **penicilinas** (v. cap. 33). Conviene recordar que la actividad bactericida de las penicilinas depende del crecimiento celular. Inhibiendo la reacción de transpeptidación que interviene en el entrecruzamiento en la pared celular bacteriana, las penicilinas crean un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la pared celular mediada por autolisinas. Si la célula bacteriana continúa creciendo, se produce la formación de esferoplastos y, en última instancia, lisis osmótica. Por tanto, un inhibidor de la síntesis de las proteínas como la tetraciclina, que detiene el crecimiento celular, antagonizaría el efecto de un β-lactámico. De forma análoga, los **imidazoles** y **triazoles** son fármacos fungistáticos que antagonizan la actividad fungicida de la **amfotericina B** (v. cap. 35). El mecanismo de antagonismo puede apreciarse cuando se observa que la amfotericina B actúa uniéndose al ergosterol y formando poros en la membrana fúngica, mientras que los imidazoles y triazoles inhiben una enzima microsómica dependiente del sistema del citocromo P450, la 14α-esterol desmetilasa, que interviene en la biosíntesis del ergosterol. Por lo tanto, los imidazoles y los triazoles antagonizan la acción de la amfotericina B disminuyendo la concentración de ergosterol con el que se une. A pesar de estas consideraciones, los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas se utilizan a veces

en combinación en la práctica clínica cuando no existen otras posibles opciones de tratamiento que permitan obtener buenos resultados. En estos casos, puede ser necesario aumentar la dosis de uno de los fármacos, o de los dos, para vencer la interacción farmacológica antagonista. El consiguiente aumento de la concentración terapéutica del fármaco o los fármacos también puede incrementar la probabilidad de efectos adversos.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO COMBINADO: VIH

Como se ha comentado en el capítulo 37, ningún fármaco antirretrovírico muestra un efecto beneficioso supresor a largo plazo cuando se utiliza en monoterapia, lo que se debe en buena forma al desarrollo de farmacorresistencia.

El ciclo de vida vírico es esencial para comprender el motivo por el cual la monoterapia no permite inhibir la replicación vírica a largo plazo en el VIH (v. cap. 37; fig. 37-2). Después de la adhesión y fusión víricas, la enzima vírica transcriptasa inversa (TI) sintetiza ADN bicatenario a partir del genoma de ARN vírico monocatenario. A continuación, el ADN se integra en el genoma de la célula hospedadora y se transcribe una y otra vez utilizando la maquinaria de transcripción de dicha célula. Estos transcritos genómicos completos terminan por encapsularse en viriones que infectan nuevas células. Sin embargo, la TI del VIH es relativamente imprecisa, por lo que la incidencia de errores en la replicación es bastante elevada. Además, la transcripción del ADN integrado en el ARN es especialmente susceptible a errores, por lo que, por término medio, cada nueva partícula de VIH contiene una mutación con respecto al virus original. Aunque la cantidad de errores resultantes no es tan alta como para resultar incompatible para la viabilidad del virus, es lo suficientemente alta para que, tras ciclos repetidos de infección, transcripción inversa y transcripción, un número considerable de virus codifiquen dianas alteradas del tratamiento antirretrovírico y, por lo tanto, adquieran resistencia, incluso antes del tratamiento.

Cuando hay tasas de mutación elevadas, la quimioterapia combinada antivírica es beneficiosa. La combinación de inhibidores de la TI (p. ej., azidotimidina y lamivudina) es más eficaz que la administración de un único inhibidor de la TI en monoterapia, en parte porque la resistencia a un solo análogo nucleosídico no confiere necesariamente resistencia a otro. El tratamiento de referencia actual para la infección por VIH es la «triterapia». La triterapia puede utilizar muchas combinaciones, por ejemplo, dos inhibidores de la TI análogos nucleosídicos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN), un análogo nucleosídico en combinación con un ITINN y un inhibidor de proteasas, o dos análogos nucleosídicos y un inhibidor de proteasas. Los ensayos clínicos han demostrado que estas combinaciones permiten reducir los niveles plasmáticos de ARN vírico por debajo del límite de detección (por lo general, 50 copias/ml). A niveles tan bajos de replicación vírica, disminuye enormemente la probabilidad de que aparezca resistencia a cualquiera de los fármacos. Por ejemplo, se ha constatado que las combinaciones continúan siendo eficaces durante períodos mucho más prolongados que cualquier fármaco en monoterapia. Sin embargo, las complicadas pautas posológicas para la administración de estos fármacos en combinación, así como los efectos adversos de algunas combinaciones, pueden reducir la adherencia al tratamiento. Aunque las formulaciones combinadas de los tratamientos antirretrovíricos habituales han permitido reducir el número total de pastillas que toman los pacientes, simplificar el tratamiento y aumentar la adherencia, sigue habiendo dudas sobre el momento óptimo para iniciar el tratamiento. Es cierto que el tratamiento precoz de pacientes sintomáticos con cifras bajas de linfocitos T CD4 (<350 células/μl) reduce la morbimortalidad asociada a la infección por VIH, pero no se han determinado los riesgos relativos y los beneficios del tratamiento intensivo de pacientes asintomáticos con cifras altas de CD4.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA ANTINEOPLÁSICA

La quimioterapia antineoplásica se enfrenta a varias dificultades intrínsecas. *Las células cancerosas pueden considerarse «células propias alteradas» que mantienen diversas similitudes con las células no cancerosas, lo que dificulta actuar específicamente sobre ellas.* Además, muchos de los antineoplásicos disponibles en la actualidad provocan efectos adversos graves que limitan la dosis y frecuencia de administración. A pesar de estos obstáculos, la quimioterapia combinada antineoplásica ha permitido obtener grandes avances en el tratamiento del cáncer, como en la enfermedad de Hodgkin y el cáncer testicular, que se comentan al final de este apartado. La tabla 40-2 proporciona una descripción general de las principales clases de fármacos antineoplásicos, que incluye sus mecanismos de acción, su especificidad sobre el ciclo celular, los principales mecanismos de resistencia y las toxicidades limitantes de la dosis. Obsérvese que todas esas clases farmacológicas ya se han comentado en capítulos anteriores; lo que se hace a continuación es integrar la información pertinente sobre cada fármaco en un contexto clínico.

Consideraciones generales

Para comprender los retos que hay que afrontar en el tratamiento farmacológico del cáncer, conviene examinar el actual modelo de transformación oncogénica. Las células somáticas normales se van diferenciando al madurar a partir de una pequeña población de células progenitoras regeneradoras. Como las células pierden su capacidad para dividirse a medida que profundizan en su diferenciación, las neoplasias malignas suelen surgir en poblaciones de células inmaduras o indiferenciadas (quizá incluso células progenitoras). En el aspecto molecular, el proceso de transformación neoplásica entraña varias fases, incluida la pérdida de los productos génicos de supresión tumoral (p. ej., p53 y Rb) y la activación de protooncogenes (p. ej., *ras* y *c-myc*) a través de procesos tales como la mutación somática, la translocación del ADN y la amplificación génica. Las alteraciones adquiridas en los genes que regulan la progresión de las células a lo largo del ciclo celular favorecen el crecimiento de las células cancerosas, que proliferan en ausencia de señales reguladoras del crecimiento. Algunas de las células transformadas más invasivas se multiplican a un ritmo de unas dos divisiones al día. A este ritmo, una sola de estas células podría originar una masa clínicamente detectable de 1 g (10^9 células) en tan sólo 15 días y podría alcanzarse una masa tumoral de 1 kg (10^{12} células), que a menudo es mortal, en sólo 20 días.

Afortunadamente, la oncogénesis suele producirse a un ritmo mucho más lento, lo que respalda la implantación de los programas de cribado para la detección precoz de muchos tipos de cáncer (p. ej., de cuello de útero, de próstata y de colon). Una célula cancerosa puede dar lugar a la formación de una pequeña colonia de células (10^6 células) con bastante rapidez, pero el crecimiento posterior se ve frenado por la disponibilidad limitada de oxígeno y nutrientes. Como el oxígeno puede difundirse de forma pasiva en los tejidos a una distancia de tan sólo 2 mm a 3 mm, las células situadas en el centro de la masa tumoral en crecimiento sufren hipoxia y entran en la fase G0 (de reposo). Como consecuencia, el porcentaje de células en división activa (es decir, la fracción

TABLA 40-2. Clases de fármacos antineoplásicos con ejemplos seleccionados

CLASE FARMACOLÓGICA	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPAL MECANISMO DE RESISTENCIA	TOXICIDAD LIMITANTE DE LA DOSIS
Fármacos alquilantes			
Ciclofosfamida	Entrecruzamiento del ADN, ARN, proteínas (no específico para ninguna fase del ciclo celular)	↑Reparación del ADN, ↓captación del fármaco, ↑inactivación del fármaco	Medular
Complejos de platino			
Cisplatino	Entrecruzamientos intracatenarios del ADN (G-G) (no específico para ninguna fase del ciclo celular)	↑Reparación del ADN, ↓captación del fármaco, ↑inactivación del fármaco	Renal
Antimetabolitos			
Metabolismo del ácido fólico			
Metotrexato	Altera la síntesis, utilización e incorporación de los nucleótidos (específico para la fase S del ciclo celular)	↓Captación del fármaco, ↓activación del fármaco, ↑inactivación del fármaco, ↑o alteración de la enzima diana, vía de recuperación	Medular
Análogos de las purinas			
Mercaptopurina			
Análogos de la pirimidina			
Fluorouracilo			
Análogo de la urea			
Hidroxicarbamida	Inhibe la enzima ribonucleótido-reductasa (específico para la fase S del ciclo celular)	↑Reparación del ADN, ↓captación del fármaco, ↑inactivación del fármaco	Medular
Productos naturales			
Bleomicina	Fragmentación de las cadenas de ADN (específico para la fase G2 del ciclo celular	¿↑Reparación del ADN?, ¿↓captación del fármaco?, ¿↑inactivación del fármaco?, ¿↑expulsión del fármaco?	Fibrosis pulmonar
Camptotecinas	Inhibidor de la topoisomerasa I	¿↑Expulsión del fármaco?	Medular
Camptotecina	(específico para la fase S del ciclo celular)		
Antraciclinas	Intercalación del ADN, inhibidor de la	¿↑Expulsión del fármaco?	Medular, cardiotoxicidad
Doxorubicina	topoisomerasa II, peroxidación lipídica (específico para la fase G2 del ciclo celular)		
Epipodofilotoxinas	Inhibidor de la topoisomerasa II	¿↑Expulsión del fármaco?	Medular, toxicidad gastrointestinal (diarrea)
Etopósido	(específico para la fase G2 del ciclo celular)		
Alcaloides de la vinca	Alteración del ensamblaje de los microtúbulos		
Vincristina	(específico para la fase M del ciclo celular)	¿↑Expulsión del fármaco?	Medular, neuropatía
Taxanos	Alteración del ensamblaje de los microtúbulos		
Paclitaxel	(específico para la fase M del ciclo celular)	¿↑Expulsión del fármaco?	Medular (leve)
Fármacos diferenciadores			
Tretinoína	Induce la diferenciación de las células cancerosas Agonista del receptor α del ácido retinoico	Mutación en el gen de fusión PML-RAR-α	Síndrome del ácido retinoico
Modificadores de las vías endógenas			
Moduladores hormonales			
Prednisona	Agonista de los receptores de glucocorticoides	Pérdida de sensibilidad hormonal (↑o alteración del receptor diana)	Síndrome de Cushing
Tamoxifeno	Antagonista/modulador de los receptores estrogénicos	Pérdida del crecimiento dependiente de estrógenos	Cáncer de endometrio, trombosis
Anastrozol	Inhibidor de la aromatasa	Pérdida del crecimiento dependiente de estrógenos	Osteoporosis
Flutamida	Antagonista de los receptores androgénicos	Pérdida del crecimiento dependiente de andrógenos	Hepatotoxicidad
Leuprorelina	Agonista de los receptores de la gonadoliberina	Pérdida del crecimiento dependiente de andrógenos	Osteoporosis
Fármacos inmunomoduladores			
Interferón α	Agonista de los receptores del interferón, se desconoce su mecanismo específico		Medular, neurotoxicidad, cardiotoxicidad
Interleucina (IL) 2	Agonista del receptor de la IL-2 (estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y T)		Hipotensión, edema pulmonar
(v. más ejemplos en la tabla 53-2)			
Administración dirigida de compuestos o proteínas			
Conjugados de toxinas	Libera toxina diftérica sobre células que expresan	Reducción de la expresión	Edema grave, síntomas
Denileukina diftitox	el receptor de IL-2	de los receptores	seudogripales sistémicos
Conjugados de molécula pequeña	Libera caliqueamicina sobre las células leucémicas mieloides que expresan	Reducción de la expresión de los receptores	Hepatotoxicidad, reacciones a
Gemtuzumab ozogamicina	el antígeno de superficie CD33		la infusión
Conjugados de radiofármacos	Libera yodo radiactivo sobre las células que expresan	Reducción de la expresión	Reacciones de
Tositumomab con yodo 131	el antígeno de superficie CD20	de los receptores	hipersensibilidad,
(v. más ejemplos en la tabla 53-4)			medular

Continúa

TABLA 40-2. Clases de fármacos antineoplásicos con ejemplos seleccionados *(cont.)*

CLASE FARMACOLÓGICA	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPAL MECANISMO DE RESISTENCIA	TOXICIDAD LIMITANTE DE LA DOSIS
Interfiere en una vía de señalización			
Cetuximab	Se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y lo inhibe	Mutación del EGFR	Toxicidad cutánea, toxicidad gastrointestinal (diarrea)
Trastuzumab	Se une al receptor de superficie celular ErbB2 (Her2/neu) y controla el crecimiento de las células cancerosas	Modulación de la vía de señalización, alteración del sitio de unión	Cardiotoxicidad
Bevacizumab	Se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y lo neutraliza	Varios mecanismos de adaptación, intrínsecos o ambos para eludir la dependencia del VEGF que tiene la angiogénesis tumoral	Renal (proteinuria), hipertensión
Inhibidores BCR-ABL/C-KIT/PDGFR (v. más ejemplos en la tabla 53-4)	Inhibe el dominio de la proteína tirosina cinasa	Mutación en la enzima diana (p. ej., mutación en BCR-ABL)	Cutánea, gastrointestinal (diarrea), retención de líquidos
Inhibidores del proteasoma	Inhibe la degradación de las proteínas		
Bortezomib	por el proteasoma	Mutación p53, ↑ expresión de HSP-27	Neurotoxicidad, medular

en crecimiento del tumor) disminuye a medida que aumenta el tamaño del tumor. Además, la proliferación continua de las células en la periferia del tumor incrementa la disminución de la presión parcial de oxígeno (pO_2) en el centro del tumor y las células tumorales hipóxicas comienzan a morir (necrosis central). El tumor continúa creciendo, aunque a una velocidad más lenta, ya que el ritmo de división celular en la periferia supera al ritmo de necrosis central. En algún momento, las células tumorales hipóxicas pueden expresar o inducir la expresión estromal de factores angiógenos (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF, *vascular endothelial growth factor*]) que inducen la vascularización del tumor. La vascularización puede ir acompañada de un aumento súbito de la fracción en crecimiento, ya que algunas células salen de la fase G0 para reanudar el ciclo celular.

Como una única célula cancerosa puede expandirse por clonación para dar lugar a un tumor, se cree que es preciso destruir todas las células cancerosas para lograr la curación del cáncer. Esta hipótesis, junto con la hipótesis de la «reducción logarítmica» para la eliminación de las células tumorales (v. cap. 32), sugiere que *es necesario administrar varios ciclos de quimioterapia a las dosis máximas toleradas y con los intervalos tolerables más frecuentes para lograr la curación.* La quimioterapia antineoplásica suele actuar siguiendo una cinética de primer orden (es decir, con cada ciclo de quimioterapia se destruye una *fracción* constante de células tumorales). Esta cinética de destrucción de las células tumorales es diferente de la destrucción dependiente del tiempo de muchos antibióticos, que siguen una cinética de orden cero (es decir, se destruye un *número* fijo de microbios por unidad de tiempo).

A la dificultad de lograr un tratamiento antineoplásico que dé buenos resultados se añade el fenómeno de la progresión tumoral, en el que una población de células cancerosas originadas por clonación se vuelve heterogénea mediante la acumulación de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas. Cuando el tumor se ve sometido a una presión selectiva mediante inmunovigilancia o la administración de un fármaco antineoplásico, se seleccionan subclones del tumor con fenotipos relativamente no antigénicos o farmacorresistentes. Las mutaciones que provocan farmacorresistencia son fuente de preocupación, ya que numerosas células transformadas, al haber perdido su capacidad de reparar los daños en el ADN, se caracterizan por su inestabilidad genómica. Como consecuencia, no son raras las deleciones, amplificaciones, translocaciones y mutaciones puntuales genéticas, pudiendo surgir resistencia a fármacos antineoplásicos mediante cualquiera de los mecanismos mostrados en la tabla 40-3.

Con la posible excepción de las clases de tratamiento de desarrollo más reciente, basadas en dianas moleculares expresadas de manera selectiva por un clon de células cancerosas (p. ej., un anticuerpo monoclonal dirigido contra un antígeno de la célula tumoral o un inhibidor enzimático dirigido contra una molécula mutada de transducción de señales; v. caps. 1, 39 y 53), la quimioterapia antineoplásica se ha centrado en alterar el ciclo celular de las células en rápida división. Algunos de estos fármacos actúan induciendo lesiones en el ADN y la apoptosis consiguiente en todas las fases del ciclo celular, mientras que otros actúan selectivamente en una única fase del ciclo celular (v. cap. 32, especialmente la fig. 32-4). Por desgracia, estos fármacos se asocian también a una toxicidad considerable, sobre todo en tejidos que suelen tener una velocidad elevada de recambio celular (p. ej., la médula ósea, los folículos pilosos, los epitelios intestinales). Por ello, numerosos fármacos antineoplásicos tienen entre sus efectos adversos neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia, alopecia, náuseas y úlceras bucales e intestinales.

Aunque muchos linfomas de rápido crecimiento y leucemias parecen desaparecer con la quimioterapia antineoplásica, en el caso de los tumores sólidos de crecimiento más lento el tratamiento quimioterápico debe potenciarse con radioterapia, cirugía o ambas. Cuando estos tumores se detectan en la práctica clínica, suelen ser bastante grandes y pueden haber metastatizado de forma generalizada. En estos casos, la resección quirúrgica del tumor primario suele ir seguida de radioterapia, quimioterapia sistémica o ambas, utilizando fármacos que penetren en los diversos tejidos (p. ej., cerebro, hígado) que podrían ser localizaciones de las metástasis.

En resumen, el tratamiento antineoplásico debe eliminar del organismo todas las células cancerosas, por lo que es recomendable utilizar dosis altas de fármacos antineoplásicos. (En la práctica, los mecanismos inmunitarios pueden eliminar un número reducido de las células cancerosas residuales si esas células

TABLA 40-3. Mecanismos de resistencia tumoral a los antineoplásicos

MECANISMO DE RESISTENCIA TUMORAL	EJEMPLOS
Mecanismos farmacocinéticos	
Acumulación insuficiente del fármaco	
Captación insuficiente del fármaco	Metotrexato
Expulsión del fármaco por la célula tumoral (fenotipo MR)	Alcaloides de la vinca, etopósidos, doxorubicina
Distribución insuficiente del fármaco	
Localizaciones resguardadas de los efectos citolíticos del fármaco (p. ej., cerebro, testículos)	Metotrexato, Ara-C
Mecanismo desfavorable del fármaco o profármaco	
Activación insuficiente del profármaco	5-FU, 6-MP, Ara-C, 6-TG
Aumento de la inactivación del fármaco	
Sobreexpresión de la citidina desaminasa	Ara-C
Sobreexpresión de la fosfatasa alcalina	6-TG, 6-MP
Mecanismos farmacodinámicos	
Sobreexpresión, alteración o pérdida de la molécula diana*	
Dihidrofolato reductasa	Metotrexato
Disminución de la concentración del cofactor	5-FU
Aumento de la concentración de la molécula competidora	Metabolito de Ara-C (dCTP)
Reparación de las lesiones en el ADN, proteínas o lípidos (membranas) inducidas por el fármaco	Fármacos alquilantes
Aumento de la utilización de vías alternativas	Antimetabolitos
Resistencia a la apoptosis inducida por el fármaco	La mayoría de los antineoplásicos

*Debido a mutación del ADN, amplificación, deleción o cambio epigenético; alteración de la transcripción o proceso postranscripcional; alteración de la traducción o modificación posterior a la traducción, o alteración de la estabilidad de la diana.

son suficientemente inmunógenas.) No obstante, la toxicidad de estos fármacos relativamente no selectivos limita las dosis que pueden administrarse en realidad. Además, puede desarrollarse farmacorresistencia como consecuencia de alteraciones genéticas. Por último, como estos fármacos actúan principalmente sobre las células en rápida división, tienen una eficacia menor contra los tumores sólidos de gran tamaño con bajas fracciones en crecimiento. Todos estos aspectos apuntan a la necesidad de utilizar tratamientos farmacológicos combinados para tratar el cáncer. A continuación se abordan los principios farmacológicos básicos de este tipo de tratamientos.

Fundamento de la quimioterapia combinada antineoplásica

Los tratamientos antineoplásicos combinados suelen incluir fármacos que actúan sobre dianas moleculares diferentes, en fases distintas del ciclo celular y con diferentes toxicidades limitantes de la dosis (tabla 40-2). Esta estrategia terapéutica actúa sobre las células tumorales en división asíncrona, reduce la aparición de farmacorresistencia y permite la administración de cada fármaco a su dosis máxima tolerada, con lo que se maximiza la eficacia sin toxicidad excesiva. Los recientes avances realizados en el terreno del tratamiento sintomático han permitido aumentar también las dosis máximas toleradas de numerosos fármacos antineoplásicos. Por ejemplo, el uso habitual de antieméticos, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, factores de crecimiento hematopoyéticos (p. ej., **GM-CSF, G-CSF, eritropoyetina**) y antibióticos de amplio espectro utilizados de forma profiláctica, ha reducido las complicaciones de la quimioterapia antineoplásica mielosupresora. De forma análoga, el tratamiento con **alopurinol** para prevenir la hiperuricemia que podría derivarse de la liberación y metabolismo generalizado de las purinas a partir de células tumorales necróticas (es decir, **síndrome de lisis tumoral**) ha reducido la morbilidad asociada a dosis altas de quimioterapia sistémica (v. cap. 48). Finalmente, la «**profilaxis anticitotóxica con ácido folínico»** después de la administración de **metotrexato** a dosis altas evita la muerte de las células no cancerosas asociada a la reducción del tetrahidrofolato (v. cap. 32).

A diferencia del tratamiento de las infecciones bacterianas y víricas, la quimioterapia antineoplásica emplea a menudo una estrategia de administración intermitente que tiene como razón de ser principal evitar una toxicidad inaceptable a las células y tejidos sanos, por ejemplo, permitiendo la recuperación medular. La administración intermitente puede ofrecer también la ventaja de «sacar» de la fase G0 del ciclo celular a algunas de las células que no están en división y hacerlas más sensibles a los ciclos subsiguientes de quimioterapia. Esta última razón ha favorecido el uso de la radioterapia posquirúrgica y la inclusión de fármacos no específicos para ninguna de las fases del ciclo celular en algunas combinaciones de quimioterapia antineoplásica; se ha observado en algunos estudios que estas dos estrategias aumentan las fracciones en crecimiento de los tumores. Pese a todo, la administración continua de fármacos antineoplásicos suele ser beneficiosa para el tratamiento de tumores de ciclo celular lento (p. ej., mieloma múltiple) o cuando la infusión del fármaco en inyección intravenosa rápida se asocia a una toxicidad significativamente mayor (p. ej., **antraciclinas**).

Por último, hay que señalar que algunas combinaciones de fármacos antineoplásicos se aprovechan de mecanismos sinérgicos conocidos. Un ejemplo importante desde el punto de vista clínico es la interacción entre el **5-fluorouracilo (5-FU)** y el **metotrexato.** Estos fármacos se usan en combinación en el tratamiento de muchos adenocarcinomas, incluidos el cáncer de mama, de colon y de próstata. Ambos son específicos de la fase S del ciclo celular y comparten toxicidades limitantes de la dosis (lesión medular y de la mucosa intestinal), por lo que su uso en combinación puede parecer sorprendente (v. caps. 32 y 38). El mecanismo sinérgico parece consistir en la potenciación de la activación del 5-FU en presencia de metotrexato. Conviene recordar que el metotrexato inhibe la biosíntesis de las purinas y que el 5-FU se metaboliza a través de las vías de recuperación celular que, en última instancia, convierten el fármaco en el metabolito activo 5-FdUMP. El primer paso en la activación del 5-FU requiere 5-fosforribosil 1-pirofosfato (PRPP), y es catalizado por la enzima fosforribosiltransferasa: 5-FU + PRPP → 5-FUMP + PP_i. El metotrexato aumenta la presencia intracelular de PRPP, probablemente debido a la menor utilización de éste en las vías de síntesis de las purinas. El aumento de PRPP favorece la conversión de 5-FU en 5-FUMP, que finalmente se convierte en 5-FdUMP por acción de la ribonucleótido reductasa y otras enzimas.

Ejemplos de quimioterapia combinada antineoplásica

Enfermedad de Hodgkin

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (EH) ilustra el uso racional de las combinaciones de fármacos antineoplásicos. En esta enfermedad, hay una proliferación por clonación de células de Reed-Sternberg (RS) dentro de un denso infiltrado de células inflamatorias reactivas. La EH se origina en un único ganglio linfático y experimenta progresión a las estructuras adyacentes con afectación de los tejidos linfáticos vecinos. La célula de RS es la célula cancerosa; esta célula parece tener su origen en linfocitos B, lo que convierte a esta enfermedad en un auténtico linfoma. Los subtipos patológicos de la EH, definidos a partir de la morfología de las células de RS y el patrón de los cambios inflamatorios reactivos circundantes, incluyen EH esclerosante nodular, de celularidad mixta y con depleción linfocítica.

Los pacientes suelen presentar linfadenopatía (cervical, supraclavicular, axilar o inguinal), síntomas sistémicos, que incluyen fiebre, malestar, prurito, sudación nocturna y pérdida de peso, o ambos. El tratamiento de la enfermedad viene determinado por el estadio en el que se encuentre: los pacientes en estadios iniciales (estadios I y II) reciben radioterapia, con quimioterapia o sin ella, y los pacientes en estadios avanzados (estadios III y IV) reciben quimioterapia combinada (tabla 40-4).

Antes de la introducción de los fármacos alquilantes a mediados de la década de 1960, la quimioterapia con un único fármaco para la EH avanzada permitía alcanzar una mediana de supervivencia de 1 año. Gracias al desarrollo de la quimioterapia antineoplásica con **MOPP (clormetina, vincristina, procarbazina** y **prednisona**), la primera combinación de antineoplásicos que permitió obtener buenos resultados, se consiguió la curación de la mitad de estos pacientes. No obstante, el tratamiento continuó presentando limitaciones por su toxicidad significativa, que incluía complicaciones gastrointestinales y neurológicas tempranas, así como esterilidad tardía y otros tumores malignos secundarios (síndrome mielodisplásico, leucemia no linfocítica aguda y linfoma no Hodgkin). Nuevas investigaciones dieron lugar al desarrollo de la combinación **ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina** y **dacarbazina**), que es menos tóxica y más eficaz que la MOPP. ABVD es el tratamiento de referencia actual para la EH avanzada, si bien se están realizando ensayos con nuevos tratamiento combinados. El fundamento de la combinación de ABVD se encuentra en el hecho de que combina fármacos tanto selectivos como no selectivos para el ciclo celular, así como fármacos con diferentes toxicidades limitantes de la dosis. En comparación con MOPP, la combinación ABVD se asocia a un número significativamente menor de complicaciones hematológicas y gonadales y de cánceres secundarios.

TABLA 40-4. Sistema de estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	SUBCLASIFICACIÓN
I	Afectación de una única región ganglionar	IA: sin síntomas sistémicos IB: presencia de síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) IE: extensión adyacente extraganglionar
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma	IIA: sin síntomas sistémicos IIB: presencia de síntomas sistémicos IIE: extensión adyacente extraganglionar
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma	IIIA: sin síntomas sistémicos IIIB: presencia de síntomas sistémicos IIIS: afectación esplénica IIIE: extensión adyacente extraganglionar
IV	Enfermedad diseminada con afectación de múltiples órganos extralinfáticos (p. ej., hígado, bazo, médula ósea)	IVA: sin síntomas sistémicos IVB: presencia de síntomas sistémicos

Cáncer testicular

Los principios de la quimioterapia combinada antineoplásica también se ejemplifican en el tratamiento del cáncer testicular. Este tumor se origina en el epitelio espermatogénico de los testículos y suele detectarse en forma de una masa testicular a la palpación. El tumor metastatiza a través de los canales linfáticos hasta los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos antes de diseminarse de forma generalizada a través de las vías hematógenas. El tratamiento de la enfermedad local (sin signos de metástasis) implica la resección quirúrgica de los testículos afectados con o sin irradiación pélvica. Los estadios avanzados requieren tratamiento sistémico con quimioterapia combinada antineoplásica. El tratamiento de referencia es **BEP** (fig. 40-4). De los tres fármacos de esta combinación (**bleomicina, etopósido** y **cisplatino**), el cisplatino es el fármaco no específico del ciclo celular que consigue reactivar las células tumorales que no están en fase de división para que reanuden las fases activas del ciclo celular, en el que son sensibles a la acción sinérgica de los fármacos que actúan específicamente sobre el ciclo celular: bleomicina y etopósido. Los fármacos de esta combinación tienen dianas moleculares diferentes, actúan sobre fases distintas del ciclo celular

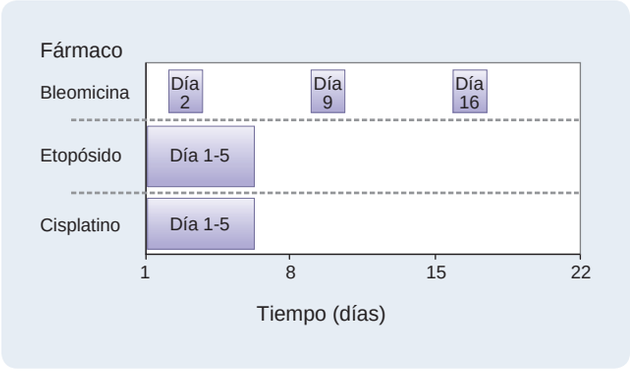


FIGURA 40-4. Quimioterapia combinada antineoplásica a base de bleomicina, etopósido y platino (BEP) para el tratamiento del cáncer testicular. El tratamiento con BEP utilizado para tratar el cáncer testicular consiste en una combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino. El cisplatino es un fármaco no específico del ciclo celular; este fármaco puede reactivar las células que no están en división para que reinicien el ciclo celular, en el que pueden ser destruidas por la bleomicina, específica sobre la fase G2 y por el etopósido, específico sobre las fases S/G2. La pauta de administración intermitente limita la toxicidad de los fármacos y deja tiempo para que la médula ósea se recupere de la mielosupresión inducida por ellos. El ciclo de 3 semanas mostrado en la figura se suele administrar cuatro veces consecutivas (12 semanas en total).

y tienen distintas toxicidades limitantes de la dosis. La administración intermitente da tiempo a que cada órgano afectado (pulmón, médula ósea y riñón, respectivamente) se recupere entre un ciclo y el siguiente. Tras la resección quirúrgica del tumor primario, este tratamiento suele permitir la curación del cáncer.

Tratamiento del cáncer resistente o recidivante

A pesar de que la quimioterapia combinada ha permitido una enorme mejoría de la supervivencia en algunas neoplasias malignas, muchas se hacen resistentes a la quimioterapia combinada de referencia. En caso de fracaso terapéutico con una quimioterapia antineoplásica de referencia, las opciones incluyen tratamiento con fármacos experimentales, tratamiento paliativo o fármacos nuevos aprobados para su uso tras fracaso terapéutico. Muchos pacientes deciden participar en ensayos clínicos. Esta decisión puede estar basada en la esperanza de que un fármaco en fase de investigación pueda resultar eficaz, aunque entendiendo que sólo los futuros pacientes podrán apreciar el verdadero beneficio del tratamiento. En caso de metástasis avanzadas, otras alternativas al tratamiento farmacológico continuado son los cuidados paliativos y el ingreso en unidades para enfermos terminales. En la actualidad, se dispone de un número cada vez mayor de fármacos con novedosos mecanismos de acción para neoplasias malignas resistentes a los tratamientos previos. Muchos de estos fármacos actúan de manera selectiva sobre antígenos tumorales específicos y vías de transducción de señal, como se comenta en los capítulos 39 y 53. Un reto importante para el futuro será la optimización de la seguridad y la eficacia de éstos y otros fármacos antineoplásicos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los principios de la quimioterapia combinada resaltan la importancia del tratamiento farmacológico combinado en diversas situaciones clínicas. El uso de combinaciones de fármacos ha aumentado enormemente la eficacia del tratamiento en enfermedades infecciosas y neoplásicas. Las ventajas que ofrece la politerapia frente al tratamiento con un único fármaco (monoterapia) incluyen el aumento de la eficacia antibacteriana, antivírica y antineoplásica, la reducción de la resistencia farmacológica global, la disminución de la toxicidad para el hospedador y una sensibilidad a un mayor número de posibles microorganismos patógenos. Estas ventajas se ilustran con el uso racional de combinaciones de fármacos para tratar infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH, así como trastornos neoplásicos como la EH y el cáncer testicular. El tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes como la TB-MR y la infección por VIH-MR continúa siendo un reto considerable, al igual que el tratamiento de neoplasias malignas genéticamente heterogéneas con bajas fracciones de crecimiento, como el cáncer de pulmón, de colon, de mama y de próstata. El perfeccionamiento continuado de la quimioterapia combinada antibacteriana, antivírica y antineoplásica dependerá de un mayor conocimiento de las dianas moleculares y vías metabólicas que utilizan los microorganismos y las células cancerosas.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Shreya Kangovi y Gia Landry la redacción inicial del caso del señor M. y los comentarios sobre este caso incluidos en el capítulo. Agradecemos a Ryan L. Albritton sus valiosas aportaciones a este capítulo en la primera y la segunda ediciones de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592–603. *(Revisa los mecanismos de adaptación e intrínsecos que pueden explicar la resistencia de las neoplasias malignas al bevacizumab y a otros tratamientos antiangiógenos.)*

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478–1484. *(Estas combinaciones de fármacos antineoplásicos continúan siendo el tratamiento de referencia para la enfermedad de Hodgkin avanzada.)*

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–305. *(Analiza la red internacional de laboratorios de tuberculosis [TB] para estudiar la incidencia y prevalencia de cepas de TB multirresistente [MR] y extremadamente farmacorresistente [XDR].)*

Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 2006;58:621–681. *(Análisis detallado de modelos de combinaciones farmacológicas sinérgicas, antagonistas y aditivas.)*

Chou R, Huffman LH, Fu R, et al. Screening for HIV: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:55–73. *(Compara los beneficios y riesgos del cribado para el VIH y estudia la eficacia del tratamiento antirretrovírico de gran actividad [TARGA] en pacientes con infección avanzada por VIH.)*

Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 1984;22:27–55. *(Análisis detallado de modelos de combinaciones farmacológicas sinérgicas, antagonistas y aditivas.)*

Dancey JE, Chen HX. Strategies for optimizing combinations of molecular targeted anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:649–659. *(Aborda los principios para determinar las combinaciones de fármacos antineoplásicos que podrían arrojar resultados más prometedores en los ensayos preclínicos y clínicos.)*

Harvey RJ. Synergism in the folate pathway. *Rev Infect Dis* 1982;4:255–260. *(Describe la cinética de la sinergia entre trimetoprim y las sulfamidas.)*

Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell* 2009;136:823–837. *(Revisa los tratamientos antineoplásicos que actúan sobre las 12 características distintivas del cáncer y propone principios para el desarrollo de nuevos tratamientos antineoplásicos y combinaciones de fármacos.)*

Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. *Br Med Bull* 2005;73/74:17–24. *(Revisa la epidemiología, prevención y tratamiento de la tuberculosis multirresistente.)*

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *Br Med J* 2004;328:249–256. *(Revisa los tratamientos combinados utilizados en el tratamiento de la infección por VIH.)*

VI

Principios de la inflamación y farmacología inmunitaria

41

Principios de la inflamación y el sistema inmunitario

Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

INTRODUCCIÓN Y CASO 729-730
GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO 730
Inmunidad innata 730
Células presentadoras de antígeno 731
Activación de la respuesta inmunitaria innata 732
Inmunidad adquirida 732
Complejo principal de histocompatibilidad 732
Diversidad inmunitaria 733
Inmunidad humoral y celular 733
Tolerancia y coestimulación 734
MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN 736
Histamina 736
Complemento 736
Eicosanoides 737
Citocinas 737
Otros agentes 737
RESPUESTA INFLAMATORIA 737
Vasodilatación 737
Reclutamiento de células 737
Quimiotaxia 738
Fagocitosis 738
Resolución 738
INFLAMACIÓN CRÓNICA 738
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 739
Lecturas recomendadas 739

INTRODUCCIÓN

La inflamación y el sistema inmunitario están íntimamente relacionados. La inflamación es una red compleja de respuestas a la lesión tisular y a la infección, caracterizada por los signos clásicos de *rubor, calor, tumefacción, dolor* y *pérdida de función.* El sistema inmunitario consta de células y factores solubles, como los anticuerpos y las proteínas del complemento, que intervienen en la respuesta inflamatoria; estas células y factores eliminan el estímulo inflamatorio causal e inician el proceso de memoria inmunológica.

Una respuesta inflamatoria normal es un proceso agudo que se resuelve tras la eliminación del estímulo causal. Las enfermedades inflamatorias e inmunitarias pueden producirse por una inflamación inadecuada o si la respuesta inflamatoria normal evoluciona hacia una inflamación crónica, por una respuesta inadecuada a largo plazo a un estímulo (p. ej., alergias) o porque el agente causal no se elimina (p. ej., infección crónica, trasplante y autoinmunidad).

Se utilizan dos estrategias farmacológicas centradas en la fisiopatología de las enfermedades inmunitarias. La primera comporta modificar los mediadores de la señalización del proceso inflamatorio o suprimir los componentes del sistema inmunitario. Ésta es la justificación de los fármacos que alteran las vías de los eicosanoides (cap. 42), la histamina (cap. 43) y las células del sistema inmunitario (caps. 44 y 45). Esta estrategia (porque depende del conocimiento de los acontecimientos moleculares en las vías correspondientes) aún está en sus albores, pero promete fármacos nuevos en un futuro inmediato.

La segunda estrategia farmacológica utilizada en enfermedades como la úlcera gastroduodenal (cap. 46), el asma (cap. 47) y la gota (cap. 48) comporta modificar el estímulo fisiopatológico subyacente, eliminando así el estímulo de la inflamación. La diferencia entre las dos estrategias a veces no está clara y seguirá siendo así hasta que no se conozca mejor la fisiopatología de la inflamación crónica a nivel molecular.

En este capítulo se ofrece información suficiente sobre la fisiología de la inflamación y el sistema inmunitario para entender los capítulos posteriores de esta sección del tratado. El tratamiento es forzosamente breve, haciendo hincapié en los objetivos farmacológicamente importantes de la respuesta inflamatoria.

El capítulo se organiza en cuatro partes. Primero, se presentan las generalidades del sistema inmunitario. Segundo, se explican las señales moleculares que intervienen en la comunicación celular y la inflamación. Tercero, se explican las células inflamatorias e inmunitarias y las moléculas de señalización en el contexto de una respuesta inflamatoria integrada. Y cuarto, se presenta la inflamación crónica, un estado patológico asociado con frecuencia a la autoinmunidad. Para tener una información más completa de este tema rápidamente cambiante, véase Lecturas recomendadas al final del capítulo.

Golan3e_CH41_cast.indd 729 18/03/12 20:13

CASO

Mark está estresado –tiene el examen de licenciatura en medicina (USMLE, *United States Medical Licensing Examination*) en 2 semanas y apenas ha empezado a estudiar. Lejos de tener un estilo de vida equilibrado, Mark va un día al laboratorio de microbiología a última hora de la tarde con el fin de revisar las técnicas para realizar una tinción de Gram. Mientras está aplicando cloruro de metilrosanilina a la tinción de Gram, se corta el pulgar con el borde de un portaobjetos. Temiendo lo peor, pero viendo que no tiene tiempo para limpiarse bien el dedo, sigue estudiando frenéticamente. En las 5 h siguientes, el dedo se hincha de forma progresiva, está caliente, rojo y duele a la palpación. Mark está concentrado y sigue estudiando durante la noche. Sin embargo, esa noche tiene fiebre y el dedo aún está más hinchado. Al tercer día empieza a salirle pus. Sin embargo, al cuarto día, parece que su organismo ha reaccionado bien frente al agente causal. La hinchazón disminuye, la zona deja de tener el desagradable aspecto rojo y la fiebre desaparece súbitamente. Aliviado por no haberse convertido en víctima de su propia falta de decisión, Mark sigue estudiando y el examen le sale bien, sobre todo porque la herida le ha dado los principios básicos de la inmunología.

Preguntas

1. ¿Qué provocó que el sistema inmunitario de Mark se activara en respuesta a la presencia de bacterias en la herida?
2. ¿Qué mediadores explican la fiebre de Mark?
3. ¿Qué cambios de la vasculatura explican la tumefacción inmediata del pulgar de Mark?
4. ¿Qué señales químicas intervienen en la respuesta inflamatoria en el pulgar de Mark?

GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El papel fundamental del sistema inmunitario es distinguir entre lo propio y lo extraño. «Lo extraño» puede ser un microorganismo, un órgano trasplantado o un tejido endógeno que se confunde con algo extraño. Debido a que el papel clásico del sistema inmunitario es la protección frente a la infección, generalmente se utilizan expresiones como «infección» y «agente infeccioso» para indicar el estímulo que desencadena una respuesta inmunitaria. Sin embargo, debe entenderse que el sistema inmunitario puede estimularse para reaccionar contra un agente extraño.

La piel y otros tejidos protectores son la primera línea de defensa frente a cualquier infección. (En el caso introductorio, la infección de Mark se produjo después de haberse cortado.) Cuando el agente causal atraviesa estas barreras, el sistema inmunitario prepara una respuesta. La respuesta inmunitaria es innata o adquirida. Las respuestas **innatas** son reacciones estereotipadas a un estímulo (p. ej., liberación de histamina, fagocitosis de una bacteria). En algunos casos, las respuestas innatas son suficientes para neutralizar el agente causal. Las células del sistema inmunitario innato, especialmente las células presentadoras de antígeno (CPA), también pueden procesar el agente causal en pequeños fragmentos; este proceso es necesario para la activación del sistema inmunitario adquirido. Las respuestas **adquiridas** son reacciones neutralizantes que son específicas del agente causal (p. ej., anticuerpos, linfocitos T citotóxicos). En general, *el sistema inmunitario innato reconoce lo extraño e inicia y activa la respuesta frente a un agente causal extraño; el sistema inmunitario adquirido crea una respuesta que neutraliza o destruye específicamente el agente*.

El sistema inmunitario consta de muchos tipos celulares diferentes, que interaccionan en una red compleja de señalización y comunicación para crear la respuesta global. Las células del sistema inmunitario derivan de dos tipos de células pluripotentes de la médula ósea: células progenitoras **mieloides** y **linfoides.** La célula progenitora linfoide a veces se denomina **célula progenitora linfoide común** porque da lugar a los linfocitos T y B. En general, las células progenitoras mieloides dan lugar a células precursoras del sistema inmunitario innato, mientras que las linfoides generan células precursoras del sistema inmunitario adquirido, aunque con algunas excepciones. En la figura 41-1 se muestran las células progenitoras mieloides y linfoides y los tipos de células maduras en las que se diferencian las células precursoras. En el capítulo 44 también se explica la derivación de estos tipos celulares. Un marco conceptual útil es considerar el sistema inmunitario innato como la memoria inmunológica de una *especie,* que no varía a lo largo de la vida de un individuo y, en general, es igual entre individuos de una especie. Por el contrario, el sistema inmunitario adquirido establece la memoria inmunológica de un *individuo* a lo largo de su vida, que depende de la exposición del individuo a patógenos, vacunas u otros estímulos inmunitarios. Por tanto, la inmunidad adquirida es relativamente exclusiva de cada individuo.

Inmunidad innata

Las células del sistema inmunitario innato son las primeras en responder al agente causal que ha penetrado en la piel u otra barrera (tabla 41-1). Estas células realizan tres tareas importantes. Primero, estas células se defienden frente a las infecciones bacterianas y parasitarias al neutralizar el agente infeccioso con proteínas citotóxicas secretadas o por fagocitosis (mediante engullición) de la bacteria o el parásito. Segundo, la fagocitosis del agente causal inicia la digestión proteolítica de macromoléculas microbianas en fragmentos (antígenos) que después son presentados, junto con proteínas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), en la superficie de CPA. A su vez, estas CPA, que incluyen macrófagos y células dendríticas, activan las células del sistema inmunitario adquirido. Tercero, las células inmunitarias innatas secretan numerosas citocinas (v. a continuación) que amplifican aún más la respuesta inmunitaria. Los principales tipos celulares del sistema inmunitario innato incluyen **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), **mastocitos** y **CPA** (macrófagos y células dendríticas). Algunos inmunólogos consideran que los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*), o linfocitos T NK, y los linfocitos T γδ tienen papeles inmunitarios innatos; la biología de estas células está fuera del alcance de este texto.

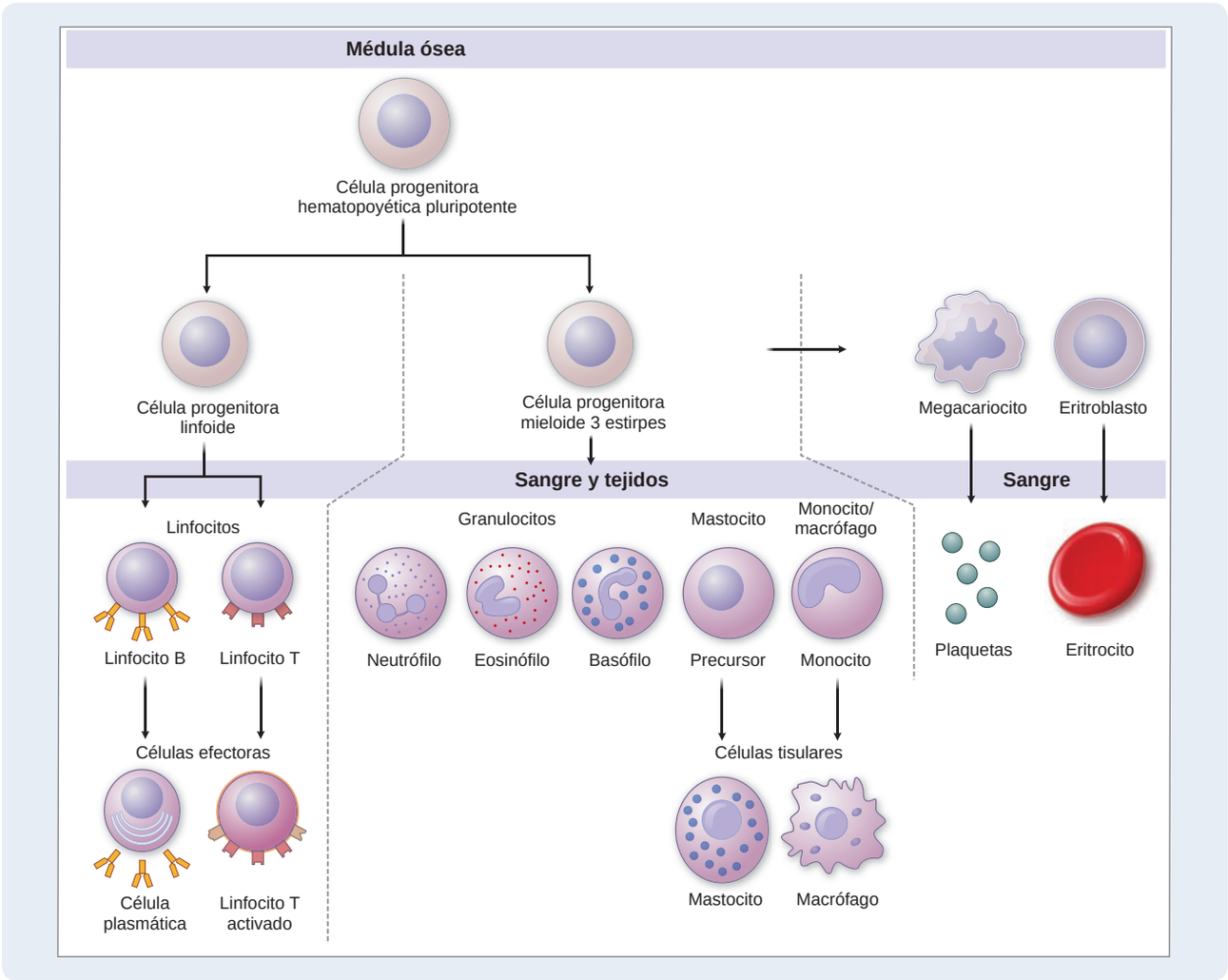


FIGURA 41-1. Desarrollo de las células del sistema inmunitario. Todas las células hematopoyéticas derivan de células progenitoras pluripotentes hematopoyéticas. Esta célula da lugar a la célula progenitora linfoide y a la célula progenitora mieloide de tres estirpes. La célula progenitora linfoide y sus células precursoras *(no mostradas en la figura)* dan lugar a los linfocitos maduros (linfocitos T y B), las células que intervienen en las respuestas inmunitarias adquiridas. Cuando se exponen a antígenos específicos, los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y los linfocitos T adoptan un fenotipo activado. La célula progenitora mieloide y sus células precursoras (megacariocitos, eritroblastos y mieloblastos, *no mostrados en la figura*) proliferan y se diferencian en neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, monocitos, plaquetas y eritrocitos maduros. En los tejidos, los monocitos se diferencian en macrófagos, y los precursores de los mastocitos se diferencian en mastocitos (v. fig. 44-1 para más detalles sobre la diferenciación de las estirpes celulares en la médula ósea).

«Granulocito» es un término descriptivo basado en el aspecto de los gránulos citoplásmicos de estas células. Los **neutrófilos,** el tipo celular más abundante del sistema inmunitario innato, son fagocitos que se encargan principalmente de la defensa frente a la infección bacteriana. Envuelven las bacterias invasoras en las vesículas fagocíticas y las destruyen en su interior mediante enzimas como la mieloperoxidasa. Los **eosinófilos** son granulocitos circulantes que intervienen principalmente en la defensa frente a las infecciones parasitarias. Debido a que con frecuencia los parásitos son demasiado grandes para ser engullidos, los eosinófilos se fijan al exterior del parásito, sobre el que secretan directamente sustancias citotóxicas. Los **basófilos** (circulantes) y los **mastocitos** (en los tejidos) fijan el anticuerpo IgE, presentan la IgE en la superficie celular y mantienen los gránulos que contienen histamina que se liberan cuando el antígeno exógeno se une y forma entrecruzamientos con la IgE. Los basófilos y los mastocitos son importantes en las respuestas alérgicas. Los eosinófilos y los basófilos se denominan así porque muestran patrones eosinófilos y basófilos, respectivamente, con la tinción de Wright-Giemsa.

Células presentadoras de antígeno

Las CPA procesan las macromoléculas (especialmente proteínas) de un agente invasor para presentar los fragmentos en la superficie de la CPA. En esta forma, los fragmentos sirven de identificadores moleculares que las células del sistema inmunitario adquirido utilizan para reconocer el agente invasor. Las CPA son iniciadoras importantes de las respuestas inmunitarias porque, además de presentar antígenos extraños a los linfocitos T (v. a continuación), proporcionan las señales coestimuladoras necesarias para activarlos. A continuación se explica el concepto de **coestimulación,** en el que se necesitan dos señales distintas para iniciar una respuesta inmunitaria a un estímulo.

Los monocitos que salen al torrente sanguíneo y se alojan en los tejidos pueden diferenciarse en **macrófagos.** Como «CPA profesionales», los macrófagos procesan y presentan fragmen-

TABLA 41-1. Células del sistema inmunitario

TIPO CELULAR	FUNCIÓN
Inmunidad innata	
Macrófago	Célula residente en los tejidos, derivada del monocito Fagocita células y restos extraños Interviene en la inflamación crónica Célula presentadora de antígeno
Célula dendrítica	Transporta y presenta el antígeno a los linfocitos T en los ganglios linfáticos Célula presentadora de antígeno
Neutrófilo	Fagocita y destruye patógenos invasores, especialmente bacterias
Eosinófilo	Defensa frente a parásitos
Basófilo/mastocito	Libera histamina, leucotrienos y otros mediadores después de la exposición al antígeno
Inmunidad adquirida	
Linfocito T citotóxico (T_C)	Efector de la inmunidad celular adquirida
Linfocito T cooperador (T_H)	Controla las respuestas inmunitarias adquiridas
Linfocito B	Sintetiza y secreta anticuerpos Célula presentadora de antígeno

tos antigénicos de un patógeno invasor para su reconocimiento por los linfocitos T. La capacidad de los macrófagos de envolver y destruir patógenos está potenciada por otros componentes del sistema inmunitario, como los anticuerpos y el complemento que intervienen en la opsonización, y las citocinas que potencian la capacidad destructora. Además, los macrófagos producen citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) que modifican las respuestas inmunitarias. Las **células dendríticas** son CPA que, en su forma madura, se encuentran principalmente en áreas de linfocitos T del tejido linfoide. Las células dendríticas son las CPA más importantes para iniciar las respuestas inmunitarias adquiridas. Las células dendríticas inmaduras residen en los tejidos no linfoides, preparadas para engullir y procesar antígenos extraños; después, transportan estos antígenos a los tejidos linfoides y los presentan a los linfocitos T.

Activación de la respuesta inmunitaria innata

Las células inmunitarias innatas responden a determinantes comunes que se encuentran en muchos invasores (p. ej., el lipopolisacárido [LPS] en la membrana externa de bacterias gramnegativas). Para esta función, las células inmunitarias innatas utilizan un **reconocimiento de patrones** para fagocitar una clase de agentes infecciosos, en vez de un agente infeccioso específico. Por el contrario, las células inmunitarias adquiridas, como se explica a continuación, organizan una respuesta específica a la conformación tridimensional de un antígeno concreto, conocido como **epítopo.** Desde una perspectiva teleológica, la inmunidad innata proporciona una extensa función de compuerta, en un intento de contrarrestar rápidamente los efectos perjudiciales de los invasores extraños y determinar si la inmunidad adquirida debe seguir atacando a un agente infeccioso, mientras que la inmunidad adquirida proporciona una respuesta especializada específica frente al agente infeccioso invasor. En un individuo, las células inmunitarias innatas responden de la misma forma y con la misma intensidad a infecciones repetidas por el mismo agente. En cambio, las células inmunitarias adquiridas organizan una respuesta más rápida y más intensa a la reexposición del agente infeccioso.

En la función de reconocimiento de patrones de las células inmunitarias innatas intervienen muchos mecanismos. Un mecanismo importante incluye los **receptores de tipo Toll** (**TLR,** *Toll-like receptors*). Los TLR son proteínas transmembrana que se unen a componentes microbianos compartidos como el LPS expresado por las bacterias gramnegativas, los mananos expresados por los hongos y el ARN de doble cadena expresado por los patógenos víricos. En los humanos se expresan 10 TLR, cada uno con una distribución característica en las células inmunitarias y un grupo de ligandos asociados a los patógenos. Por ejemplo, el TLR4 expresado por las CPA se une al LPS. La unión de los TLR a sus ligandos activa una cascada de señalización intracelular que converge en la expresión de citocinas proinflamatorias, dando lugar al reclutamiento de más células inmunitarias y a la activación de la respuesta inflamatoria. Un papel fundamental de la inmunidad innata es proporcionar una «alarma» inmediata que recluta elementos de la inmunidad adquirida. Esta alarma indica que se ha detectado una estructura molecular asociada a un patógeno y sirve de sistema de advertencia precoz para que el sistema inmunitario inicie una respuesta inmunitaria frente a los antígenos asociados al patógeno encontrados en el contexto de un agonista del TLR u otra señal inmunitaria innata. Se están investigando diversos fármacos como moduladores de la señalización de los TLR. El **imiquimod,** explicado en el capítulo 37, podría funcionar como agonista de los TLR.

Inmunidad adquirida

Las principales características del sistema inmunitario adquirido, la especificidad frente a los antígenos extraños y la tolerancia a los autoantígenos, se basan en dos principios. Primero, debe existir un mecanismo para generar una respuesta específica a un antígeno extraño. Segundo, las células inmunitarias adquiridas deben poder distinguir entre células y factores solubles naturales (propios) y células y factores solubles extraños (no propios). La primera propiedad la proporcionan las proteínas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)** junto con la recombinación genética somática en los linfocitos T y B, mientras que la segunda propiedad la proporcionan las señales del sistema inmunitario innato, el desarrollo regulado de las células inmunitarias y la coestimulación.

Complejo principal de histocompatibilidad

Las proteínas del MHC son proteínas transmembrana que se unen y presentan en la superficie fragmentos proteicos degradados proteolíticamente y, en algunos casos, antígenos glucolipídicos. Existen dos clases de proteínas del MHC: proteínas de clase I y de clase II. Las proteínas de clase I presentan principalmente fragmentos de proteínas citosólicas (fig. 41-2). Todas las células nucleadas expresan proteínas de clase I; el repertorio de fragmentos proteicos presentados por las proteínas de clase I del MHC en una célula es un identificador de todas las proteínas expresadas dentro de esa célula. Si una célula expresa un patrón reconocible de proteínas, no será atacada por el sistema inmunitario. Sin embargo, si dentro de la célula se generan proteínas extrañas (p. ej., víricas), entonces los fragmentos proteolíticos de estas proteínas

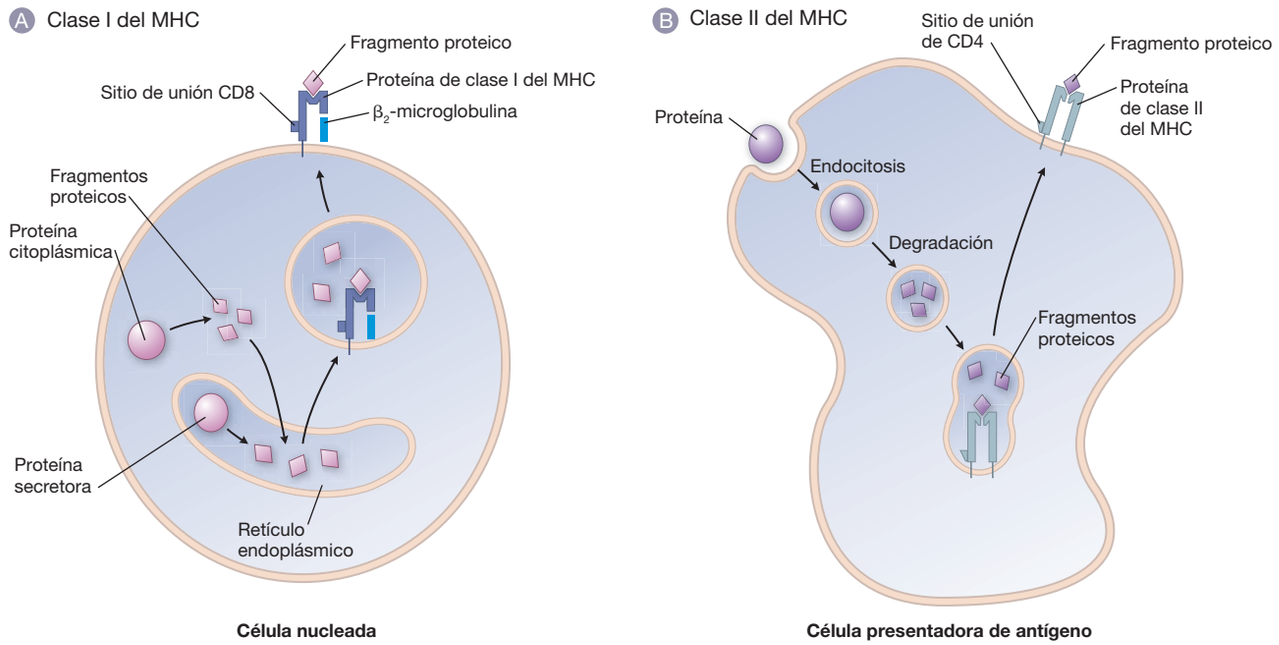


FIGURA 41-2. Proteínas de clase I y II del complejo principal de histocompatibilidad. A) Una fracción representativa de las proteínas citoplásmicas se degradan proteolíticamente en el citosol y los fragmentos proteicos son transportados al retículo endoplásmico (RE). Una fracción de las proteínas secretoras se degrada directamente en el RE. La proteína de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), junto con la β_2-microglobulina, se une a un fragmento de la proteína citoplásmica o secretora degradada en el RE. El complejo fragmento proteico:MHC I es transportado a la superficie celular, donde sirve de identificador a las diversas proteínas expresadas por la célula. El sitio de unión de CD8 en la clase I del MHC asegura que el complejo antígeno:proteína de clase I interaccione sólo con los linfocitos T citotóxicos que expresan CD8. Todas las células humanas nucleadas expresan proteínas de clase I del MHC. **B)** Las células presentadoras de antígeno fagocitan y degradan bacterias y otros agentes extraños y generan fragmentos proteicos que se unen a proteínas de clase II del MHC en el RE. El complejo fragmento proteico:MHC II es transportado a la superficie celular, donde sirve para presentar todos los antígenos potencialmente extraños que han sido ingeridos por esa célula. El sitio de unión de CD4 en la proteína de clase II del MHC asegura que el complejo antígeno:MHC II interaccione sólo con los linfocitos T cooperadores, que expresan CD4. Las células presentadoras de antígeno profesionales (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas) suelen ser los únicos tipos celulares que expresan proteínas de clase II, pero pueden inducirse otras células para expresarlas y presentar antígenos bajo algunas circunstancias.

víricas serán presentados por proteínas de clase I del MHC en la superficie de la célula y el sistema inmunitario reconocerá que la célula está infectada por un virus. Los antígenos presentados por las proteínas de clase I del MHC son reconocidos por linfocitos T portadores de la proteína de superficie celular CD8. (La denominación «CD» significa *«cluster of differentiation»* [grupo de diferenciación] o *«cluster designation»,* y es un sistema para nombrar una lista siempre creciente de antígenos asociados a las células –ahora ya centenares– presentes en los leucocitos y otros tipos celulares. Cada antígeno debe ser definido por al menos dos anticuerpos monoclonales diferentes para ganarse la denominación «CD».)

Las proteínas de clase II del MHC presentan fragmentos proteicos derivados de vesículas endocíticas. A diferencia de las proteínas de clase I, que se expresan en todas las células nucleadas, las de clase II se expresan principalmente en las CPA (p. ej., macrófagos y células dendríticas), aunque pueden inducirse otros tipos celulares para expresarlas. Las vesículas endocíticas contienen fragmentos proteicos antigénicos derivados de agentes infecciosos después de la fagocitosis y el procesado proteolítico de estos agentes. Por tanto, los fragmentos proteicos expresados en las proteínas de clase II generalmente identifican agentes extraños extracelulares (p. ej., bacterias). Como se explica a continuación, los linfocitos T portadores de la proteína de superficie celular CD4 reconocen antígenos presentados por proteínas de clase II del MHC. En el proceso, estos linfocitos T estimulan a las CPA para producir los factores solubles llamados *citocinas* y *quimiocinas* que, a su vez, ayudan a los linfocitos T a responder frente al antígeno. En general, *los fragmentos proteicos unidos a la clase I del MHC identifican células infectadas, mientras que los fragmentos unidos a la clase II identifican agentes infecciosos*. Sin embargo, debido al fenómeno de presentación cruzada, algunas proteínas generadas en el citosol pueden ser presentadas por la clase II a los linfocitos T $CD4^+$ y algunos antígenos fagocitados pueden ser presentados por la clase I a los linfocitos T $CD8^+$.

Diversidad inmunitaria

Si bien las proteínas del MHC proporcionan un mecanismo para distinguir entre células infectadas y agentes infecciosos de células no infectadas, la **recombinación somática** y otros procesos para generar la diversidad proporcionan un mecanismo para generar una respuesta específica a una infección. Mediante la recombinación, los genes del **receptor del linfocito T y las inmunoglobulinas** crean semialeatoriamente millones de estructuras proteicas tridimensionales modulares conocidas como *regiones variables*. Las regiones variables recombinadas pueden sufrir una hipermutación somática para crear una diversidad adicional que, en conjunto, puede reconocer casi cualquier estructura. Éste es el principal mecanismo mediante el cual el sistema inmunitario genera una increíble diversidad de respuestas inmunitarias.

Inmunidad humoral y celular

La inmunidad adquirida se divide generalmente en **inmunidad humoral** y **celular.** En el modelo básico (simplificado) del sistema inmunitario, las principales células que intervienen en ca-

da una de estas ramas del sistema inmunitario se conocen como **linfocitos B** y **T,** respectivamente (v. tabla 41-1). La respuesta humoral comporta la producción de **anticuerpos** específicos para un antígeno. Estos anticuerpos son secretados por las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados) y, por tanto, son eficaces principalmente frente a agentes infecciosos *extracelulares* (como muchas bacterias). En cambio, la respuesta celular comporta la activación y la expansión clonal de linfocitos T que reconocen un antígeno específico. Algunos linfocitos T reconocen células infectadas y después lisan esas células con proteínas citotóxicas llamadas **perforinas** y **granzimas.** Por tanto, las respuestas inmunitarias celulares son eficaces frente a muchos agentes infecciosos *intracelulares* (como los virus).

Además de su papel en la inmunidad celular, los linfocitos T controlan la intensidad de las respuestas inmunitarias. Cada linfocito T se desarrolla de forma que sólo es activado por un complejo antígeno:MHC específico. Todos los linfocitos T expresan un receptor de linfocito T (TCR, *T-cell receptor*) específico del complejo antígeno:MHC. Los linfocitos T se dividen en linfocitos T citotóxicos (T_C) y linfocitos T cooperadores (T_H, *helper T cell*) según el tipo de correceptor expresado y la función impartida por el mismo (fig. 41-3).

Los **linfocitos T_C** son los *mediadores* de la inmunidad celular adquirida. Estas células expresan el correceptor CD8, que reconoce un dominio constante (es decir, independiente del antígeno) en proteínas de clase I del MHC. Esta función del correceptor permite que el TCR específico del antígeno en los linfocitos T_C se una a un complejo antígeno:MHC I específico, con una afinidad suficientemente alta como para que el linfocito T_C sea activado por la célula que expresa el complejo antígeno:MHC I.

La activación específica del linfocito T_C inicia una cadena de acontecimientos, como la secreción de perforinas penetrantes de membrana y granzimas inductoras de apoptosis, que dan lugar a la muerte de la célula que presenta el antígeno extraño.

Los **linfocitos T_H** son principalmente los *reguladores* de la inmunidad adquirida. Se identifican por la expresión del correceptor CD4, que reconoce un dominio independiente del antígeno en proteínas de clase II del MHC. Esta función del correceptor permite que el TCR específico del antígeno en los linfocitos T_H se una a un complejo antígeno:MCH II específico, con una afinidad suficientemente alta para que el linfocito T_H sea activado por la CPA. Además de iniciar y reforzar la respuesta inmunitaria, los linfocitos T_H controlan el tipo de respuesta inmunitaria al producir un grupo u otro de citocinas. Los linfocitos T_H en general pueden dividirse en los subtipos T_H1 y T_H2 según las citocinas producidas por las células. Los linfocitos T_H1 producen característicamente interferón γ (IFN-γ) e interleucina (IL) 2, y estas citocinas influyen en el desarrollo de las respuestas inmunitarias celulares de los linfocitos T_C $CD8^+$ y otros linfocitos T_H $CD4^+$. Por el contrario, los linfocitos T_H2 producen característicamente IL-4, IL-5 e IL-10 y estas citocinas aumentan la producción de anticuerpos por los linfocitos B. El subtipo de linfocitos T_H2 se asocia con mayor frecuencia a la autoinmunidad (v. cap. 45). Además de regular la inmunidad adquirida, los linfocitos T_H pueden intervenir en la inmunidad por secreción de citocinas que activan los fagocitos para destruir más eficazmente los microorganismos. Se han descubierto otros subtipos de linfocitos T_H distintos de T_H1 y T_H2, algunos importantes enfermedades humanas. Por ejemplo, la citocina IL-23 estimula células $CD4^+$ indiferenciadas para diferenciarlas en linfocitos T_H17, células que producen isoformas de la IL-17 que reclutan neutrófilos y amplifican la respuesta inmunitaria. Empieza a disponerse de fármacos para uso clínico que bloquean la maduración o el crecimiento de los linfocitos T_H17.

Tolerancia y coestimulación

De la diversidad en las regiones variables de las inmunoglobulinas y los TCR nace el potencial para que algunas de estas moléculas reconozcan y ataquen proteínas naturales, una circunstancia llamada «autoinmunidad». Existen dos mecanismos principales para evitar la autoinmunidad. El primero es la **eliminación clonal,** en la que los linfocitos T mueren durante el desarrollo cuando expresan receptores de alta afinidad que reconocen el autoantígeno. En un segundo proceso, conocido como **tolerancia** o **anergia,** las células del sistema inmunitario pasan por una serie regulada de pasos durante el desarrollo para asegurar que las células inmunitarias maduras no reconozcan proteínas naturales propias.

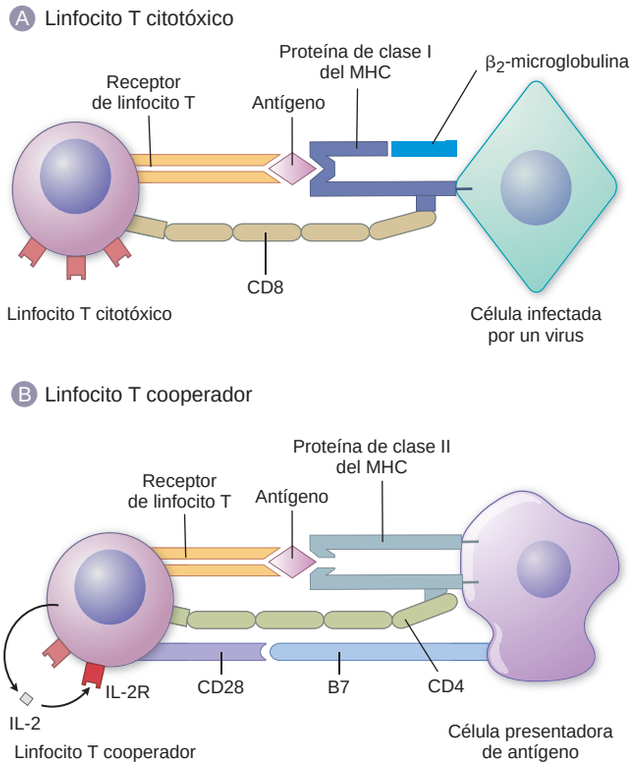


FIGURA 41-3. Activación de los linfocitos T citotóxicos y cooperadores. Los linfocitos T intervienen y regulan la respuesta inmunitaria celular. **A)** Los linfocitos T citotóxicos (T_C) son los principales *mediadores* de la inmunidad celular. Estas células expresan receptores del linfocito T (TCR) y CD8. El TCR identifica antígenos extraños unidos a proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y el CD8 asegura que los linfocitos T_C interaccionen sólo con células que expresan proteínas de clase I del MHC. En el ejemplo mostrado, la interacción de un linfocito T_C con la proteína de clase I del MHC de una célula infectada por un virus conduce a la activación del linfocito T_C y a la destrucción posterior de la célula infectada por el virus. **B)** Los linfocitos T cooperadores (T_H) son los principales *reguladores* de la inmunidad celular. Estas células expresan TCR y CD4. El CD4 se une a proteínas de clase II del MHC en las células presentadoras de antígeno (CPA); esta interacción asegura que los linfocitos T_H interaccionen sólo con células que expresan proteínas de clase II. La interacción de CD28 en los linfocitos T_H con proteínas de la familia B7 en la CPA proporciona un grado adicional de especificidad; esta «señal coestimuladora» es necesaria para la activación de los linfocitos T_H. En el ejemplo mostrado, la interacción de un linfocito T_H con proteínas de clase II del MHC y B7 de una CPA lleva a la activación del linfocito T_H. El linfocito T_H activado secreta interleucina 2 (IL-2) y expresa el receptor de IL-2 (IL-2R); esta vía autocrina sigue estimulando la proliferación y activación de linfocitos T_H. La IL-2 y otras citocinas secretadas por el linfocito T_H activan no sólo linfocitos T_H, sino también linfocitos T_C y B.

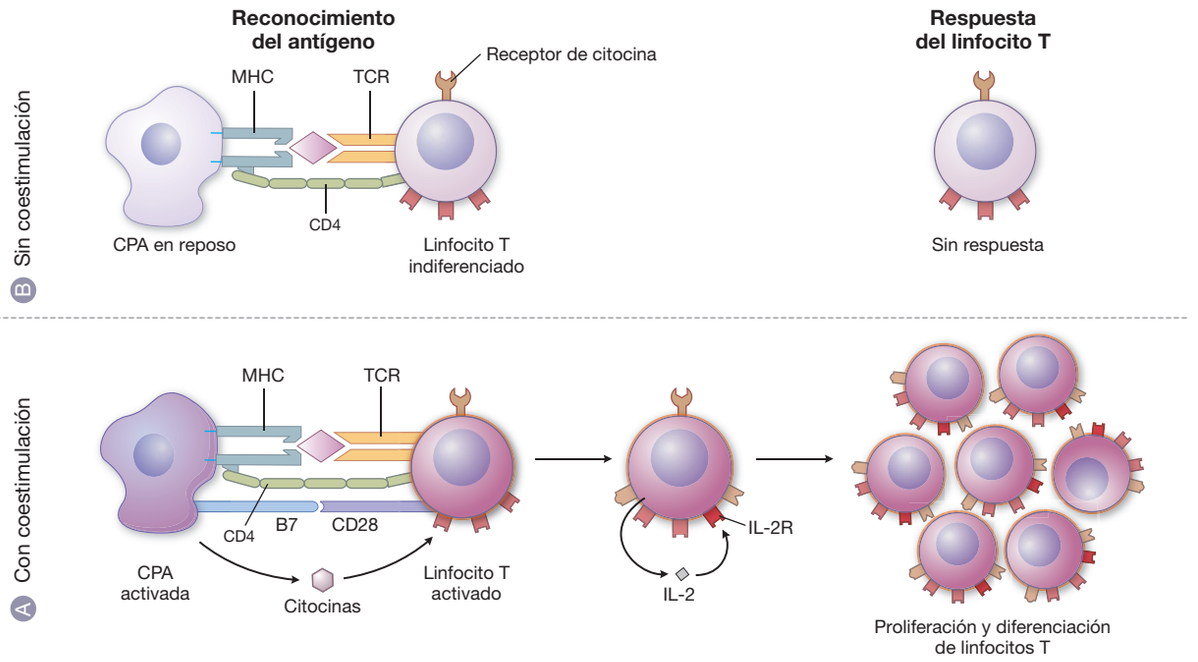


FIGURA 41-4. Coestimulación en la vía de activación de los linfocitos T. Se necesitan dos señales para activar la respuesta de los linfocitos T a un antígeno. **A)** Si una célula presentadora de antígeno (CPA) presenta un antígeno a un linfocito T en ausencia de una señal coestimuladora adecuada, el linfocito T no responde y puede volverse anérgico. **B)** Si una CPA presenta el antígeno y una molécula coestimuladora, como B7, el linfocito T prolifera y se diferencia en respuesta al estímulo antigénico. Las citocinas secretadas por la CPA activada aumentan la activación de los linfocitos T. IL-2, interleucina 2; IL-2R, receptor de IL-2; MCH, complejo principal de histocompatibilidad; TCR, receptor del linfocito T.

La **coestimulación** –la necesidad de múltiples señales simultáneas para iniciar una respuesta inmunitaria– asegura que la estimulación de un único receptor inmunitario no active una reacción inmunitaria perjudicial. La señal 1 proporciona especificidad, mientras que la señal 2 es permisiva y asegura que una respuesta inflamatoria es adecuada. La regulación de las moléculas coestimuladoras es un mecanismo a través de cual el sistema inmunitario innato regula la intensidad de una respuesta inmunitaria. Si el antígeno es presentado sin una señal coestimuladora coincidente (es decir, sin una activación inmunitaria innata), entonces se produce anergia, por la que una célula se vuelve no reactiva y no responderá a estímulos antigénicos posteriores. Los fármacos que inducen anergia podrían ser terapéuticamente atractivos, porque podrían permitir la aceptación a largo plazo de un injerto o limitar la importancia de una enfermedad autoinmunitaria.

En los linfocitos T, la señal 1 está mediada por la interacción antígeno:MHC:TCR. La señal 2 está mediada principalmente por la interacción de **CD28** en los linfocitos T con B7-1 (también llamado CD80) o B7-2 (CD86) en las CPA activadas (fig. 41-4).

Los linfocitos T en reposo presentan CD28, que puede unirse a B7-1 o B7-2, no presentes normalmente en las CPA, pero su expresión aumenta por el sistema inmunitario innato durante una respuesta inmunitaria a un patógeno. La falta de expresión de moléculas B7 en ausencia de una respuesta inmunitaria innata puede ayudar a limitar las respuestas inmunitarias adquiridas inadecuadas. Cuando un linfocito T recibe las señales 1 y 2, se produce la expresión de IL-2, la activación de los linfocitos T y la expansión clonal de linfocitos T_H específicos de ese epítopo extraño. Los linfocitos T activados al final hiporregulan la expresión de CD28 e hiperregulan la expresión de **CTLA-4** que, igual que CD28, se une a B7-1 y B7-2, pero con una afinidad mucho mayor que el CD28. A diferencia de la señal de activación de CD28, la interacción entre CTLA-4 y B7-1 o B7-2 inhibe la proliferación de linfocitos T. Éste podría ser un mecanismo fisiológico de autolimitación de la respuesta inmunitaria.

El **ligando CD40 (CD40L)** es otro mediador de la coestimulación. Los linfocitos T activados expresan CD40L (CD154). El CD40 se expresa en CPA, como los linfocitos B y los macrófagos (fig. 41-5). La interacción del linfocito T_H CD40L con el linfocito B CD40 promueve la activación de linfocitos B, el cambio de isotipos producidos y la maduración de la afinidad. La interacción del linfocito T_H CD40L con el macrófago CD40 favorece la expresión de B7-1 y B7-2 en los macrófagos. Estas moléculas, como se ha mencionado anteriormente, son básicas para la coestimulación de los linfocitos T. Por tanto, esta vía proporciona un mecanismo de autorregulación positiva por el que puede fomentarse la expresión de más linfocitos T activados. Además, la mayor expresión de B7-1 y B7-2 en los macrófagos es importante para estimular la activación de linfocitos T_C $CD8^+$.

Debido a que las interacciones CD40-CD40L fomentan numerosas vías de coestimulación, se ha planteado la hipótesis de que el bloqueo de CD40L podría producir tolerancia. En estudios preliminares se ha demostrado que el bloqueo de CD40L con un anticuerpo anti-CD40L puede producir tolerancia y supervivencia del injerto a largo plazo en modelos de animales trasplantados.

Cada vez más pruebas experimentales sugieren que la tolerancia periférica se mantiene por un subgrupo de linfocitos T conocido como **linfocitos T reguladores (T_{reg}).** Estas células, de las que las mejor caracterizadas son $CD4^+CD25^+$, producen citocinas inhibidoras en respuesta a autoantígenos y, por tanto, limitan la respuesta inmunitaria a estos antígenos. La inducción farmacológica de linfocitos T_{reg} tiene aplicaciones en el trasplante y las enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de tipo 1.

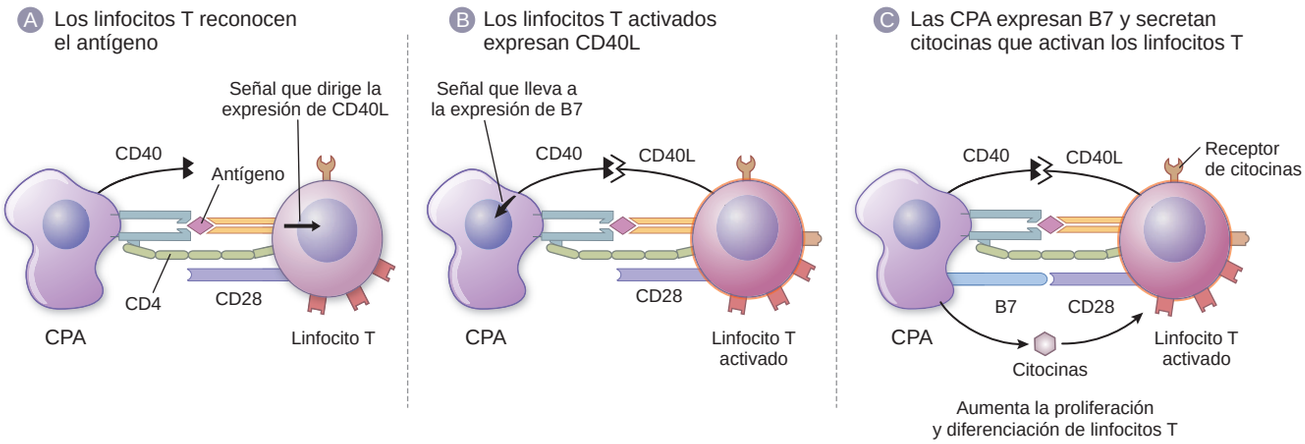


FIGURA 41-5. Coestimulación e interacción CD40-CD40L. A) Una célula presentadora de antígeno (CPA) presenta un antígeno unido a proteína de clase II del MHC a un linfocito T $CD4^+$. El reconocimiento del antígeno por el linfocito T inicia una cascada de señalización intracelular que lleva a la expresión de ligando CD40 (CD40L) en la superficie del linfocito T. **B)** El CD40L en el linfocito T activado se une al CD40 en la superficie de la CPA. La activación del CD40 genera una cascada de señalización intracelular que conduce a la expresión de B7 en la superficie de la CPA. **C)** La proliferación y diferenciación aumentada de linfocitos T se promueve por la coestimulación del linfocito T por antígeno de clase II del MHC (que se une al receptor del linfocito T), CD40 (que se une al CD40L del linfocito T) y B7 (que se une al CD28 del linfocito T). Las citocinas secretadas por la CPA activada aumentan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T.

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

La discusión hasta ahora se ha centrado en las células del sistema inmunitario y sus papeles en la preparación de una respuesta inmunitaria. Los mediadores moleculares de la actividad de las células inmunitarias también son importantes. La siguiente discusión hace hincapié en las moléculas endógenas que regulan el proceso *inflamatorio*. (Nótese que las vías de señalización de las células *inmunitarias* se explican principalmente en el capítulo 45, aunque existe cierta superposición entre los mediadores endógenos de la inflamación y de la inmunidad, en especial entre las citocinas.) La lista de mediadores es larga (tabla 41-2) y básicamente todos estos sistemas de señalización se han estudiado como objetivos farmacológicos potenciales. Aquí se explicarán en detalle sólo los mediadores más importantes de la inflamación y para los que ya existen tratamientos.

Histamina

La **histamina,** uno de los desencadenantes de la respuesta inflamatoria, se sintetiza constitutivamente y se almacena en los gránulos de mastocitos y basófilos. Estas células migran a través de los tejidos de manera continua. Cualquier lesión, desde un traumatismo hasta una invasión microbiana, estimula los mastocitos para liberar histamina al intersticio. La histamina se conoce como «amina vasoactiva» porque sus efectos inflamatorios se producen principalmente en la vasculatura: la liberación de histamina estimula la dilatación de arteriolas y vénulas poscapilares, la venoconstricción y la contracción de las células endoteliales. Estos efectos son los que causan los cambios precoces de la hemodinámica y la permeabilidad vascular explicados a continuación. Diversos fármacos, explicados en los capítulos 43 y 46, modifican la señalización de la histamina.

Complemento

El **complemento** es un sistema de serina proteasas, uno de los primeros mecanismos innatos que se activa en respuesta a una lesión. El sistema del complemento puede activarse por interacciones antígeno-anticuerpo (la vía clásica), por interacciones directas con superficies extrañas (la vía alternativa) o por interacciones con ciertos hidratos de carbono complejos (la vía de la lectina). En cada vía, una serie de reacciones proteolíticas convierten una proteína precursora del complemento, conocida por la letra «C» seguida de un número (p. ej., C3), en su forma activa, indicada por la letra «a» o «b» (p. ej., C3a y C3b; en este

TABLA 41-2. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria

RESPUESTA	MEDIADORES
Vasodilatación	Prostaglandinas (PG) PGI_2, PGE_1, PGE_2, PGD_2, óxido nítrico (NO)
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina C3a, C5a (componentes del complemento) Bradicinina Leucotrienos (LT), especialmente LTC_4, LTD_4, LTE_4 Factor activador de las plaquetas Sustancia P Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
Quimiotaxia y activación de leucocitos	C5a LTB_4, lipoxinas (LX), LXA_4, LXB_4 Productos bacterianos
Daño tisular	Productos lisosómicos de neutrófilos y macrófagos Radicales de oxígeno NO
Fiebre	Interleucina (IL) 1, IL-6, factor de necrosis tumoral PGE_2, PGI_2, LTB_4, LXA_4, LXB_4
Dolor	PGE_2, PGI_2, LTB_4 Bradicinina CGRP

caso, ambas formas son activas). El esquema general de esta vía es similar al de la cascada de la coagulación (v. cap. 22), en la que las proteínas precursoras se escinden proteolíticamente en productos activos que contribuyen a las acciones de la cascada.

Una vez activado, el complemento desencadena las respuestas inflamatorias por dos mecanismos. Primero, varios productos escindidos de la cascada del complemento son potentes estimuladores de la inflamación. Por ejemplo, C3b es una opsonina importante, y C3a y C5a intervienen en la quimiotaxia de los leucocitos. Segundo, el paso final en la activación del complemento es el ensamblado del **complejo de ataque a la membrana.** Este complejo de proteínas del complemento produce grandes poros en la membrana externa de las bacterias gramnegativas, produciendo su lisis. Un gran número de proteínas reguladoras del complemento, solubles y de la superficie celular, dirigen cuidadosamente y localizan la activación del complemento en el foco inflamatorio. Se están desarrollando inhibidores de la activación del complemento como inhibidores potenciales de la lesión tisular asociada a respuestas inflamatorias inadecuadas (p. ej., en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la degeneración macular asociada a la edad y, posiblemente, el infarto de miocardio).

Eicosanoides

Los **eicosanoides** son metabolitos del ácido araquidónico, un ácido graso de los fosfolípidos en la lámina interna de la membrana plasmática de muchos tipos celulares. Mediadores inflamatorios como las citocinas y el complemento estimulan la liberación enzimática de ácido araquidónico de la membrana plasmática. Después se producen varias reacciones bioquímicas, que dan lugar a la formación de prostaglandinas, leucotrienos u otros eicosanoides. Cabe señalar que algunos derivados del ácido araquidónico son proinflamatorios, mientras que otros sirven para limitar el proceso inflamatorio. Esto subraya el hecho de que la inflamación aguda es un proceso autolimitado y que la destrucción de los patógenos está íntimamente unida a la reparación tisular. El capítulo 42 se dedica a la discusión en profundidad de la fisiología, fisiopatología y farmacología de los eicosanoides.

Citocinas

Las **citocinas** son proteínas que actúan de forma paracrina para regular la actividad leucocitaria. Las **interleucinas** son citocinas secretadas principalmente por las células hematopoyéticas. La IL-1 y el TNF-α son dos citocinas sintetizadas en la respuesta inflamatoria aguda, dos de los mediadores responsables de la fiebre de Mark. Las **quimiocinas** son un subgrupo de citocinas que favorecen el tráfico y la localización de células inmunitarias en los puntos inflamatorios. Por ejemplo, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 (MCP-1) favorece la transmigración y activación de los monocitos. Otras citocinas importantes incluyen los factores de crecimiento hematopoyéticos, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) y el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) (v. cap. 44).

Debido a que las citocinas alteran la proliferación y la función de las células que intervienen en las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas, la inhibición o estimulación selectiva de la acción de las citocinas tiene el potencial de modular las respuestas inmunitarias e inflamatorias. En los capítulos 44 y 45 se explican las indicaciones farmacológicas de las citocinas y los tratamientos anticitocinas, respectivamente.

Otros agentes

Como se observa en la tabla 41-2, también se utilizan otras moléculas de señalización para coordinar la respuesta inflamatoria. Son las cininas, el factor activador de las plaquetas, el óxido nítrico, los radicales de oxígeno y otros productos leucocitarios y bacterianos liberados durante la fagocitosis. Aunque se han desarrollado productos farmacológicos para modular cada una de estas vías, aún no se han autorizado fármacos antiinflamatorios que interrumpan específicamente la acción de estos mediadores.

RESPUESTA INFLAMATORIA

Las células y los mediadores solubles del sistema inmunitario interaccionan entre sí para generar la **respuesta inflamatoria,** que suele producirse en cuatro fases. Primero, la vasculatura en torno al foco de lesión reacciona para reclutar células del sistema inmunitario. Segundo, las células inmunitarias circulantes migran de estos vasos a los tejidos lesionados, y los mecanismos de la inmunidad natural y adquirida (v. anteriormente) sirven para neutralizar y eliminar el estímulo causal. Después, se produce la reparación y curación tisular y se termina la inflamación aguda. Si los acontecimientos inflamatorios no se detienen y continúan, puede producirse una inflamación crónica.

Vasodilatación

Unas horas después de haberse cortado, el pulgar de Mark empezó a manifestar los cinco signos clásicos de la inflamación presentados en la introducción. Al principio, estos signos y síntomas se deben a alteraciones en la hemodinámica vascular en la zona de la lesión. La lesión del tejido provoca la liberación de mediadores inflamatorios (explicados anteriormente) que dilatan las arteriolas y las vénulas poscapilares; a su vez, la vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo a la zona de la lesión, causando los signos clínicos de rubor y calor. Los mediadores inflamatorios también provocan la contracción de las células endoteliales vasculares, dando lugar a un aumento de la permeabilidad capilar y al desarrollo de un exudado (es decir, líquido intersticial con un alto contenido proteico); a su vez, el exudado causa la manifestación clínica de la tumefacción. El dolor se produce por un aumento de presión tisular y la acción de varios mediadores inflamatorios.

Reclutamiento de células

El aumento de la permeabilidad vascular también permite la entrada de células en el intersticio. La migración celular fuera de la sangre no es aleatoria, sino que el reclutamiento leucocitario está organizado para optimizar la eliminación de la infección y la reparación local del tejido lesionado (fig. 41-6). Al inicio de la respuesta inflamatoria, las células endoteliales en la zona de la lesión se activan para expresar moléculas de adhesión que se unen a receptores específicos expresados por los leucocitos. Por ejemplo, las moléculas de adhesión celular (**ICAM,** *intercellular adhesion molecules*), expresadas por las células endoteliales activadas, unen las integrinas expresadas en la superficie celular de los leucocitos. Esta interacción provoca que los leucocitos, que normalmente ruedan por la superficie del endotelio por medio de interacciones de unión laxas y transitorias, se adhieran firmemente al endotelio activado en la zona de la lesión. Los leucocitos adherentes pueden unirse a otros receptores de las células endoteliales que promueven la **transmigración** (diapédesis) de los leucocitos de la vasculatura al intersticio. La especi-

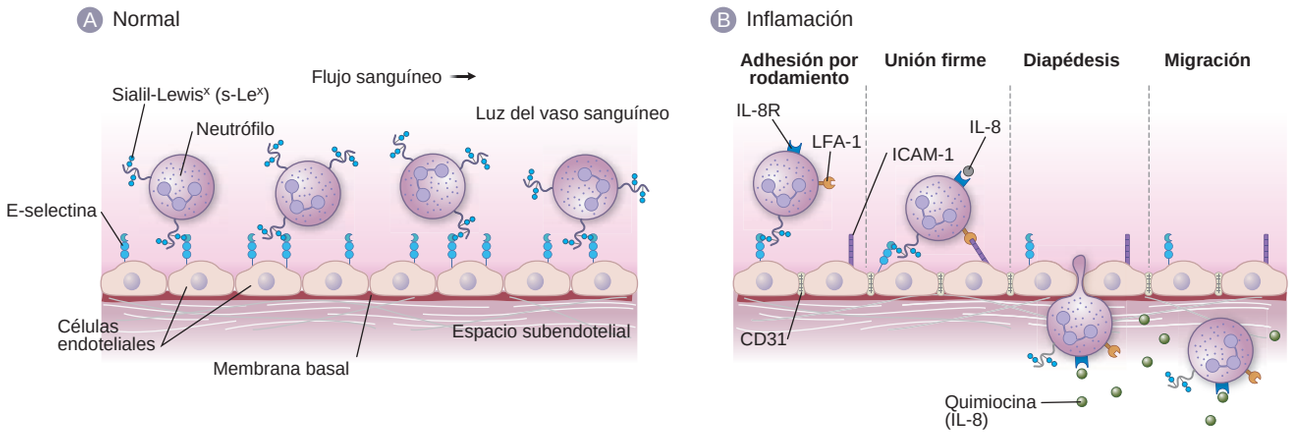


FIGURA 41-6. Visión general de la respuesta inflamatoria. A) Los leucocitos circulantes interaccionan con las selectinas expresadas en la superficie de las células endoteliales vasculares. En ausencia de inflamación, la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales es débil, y los leucocitos fluyen o ruedan a lo largo del endotelio. El rodamiento de los neutrófilos está mediado por la interacción entre la E-selectina de la célula endotelial y el sialil-Lewis^x (s-Le^x) del neutrófilo. **B)** Durante la respuesta inflamatoria, las células endoteliales hiperregulan la expresión de moléculas de adhesión celular (ICAM). La expresión de ICAM aumenta el potencial de firmes interacciones de unión entre los leucocitos y las células endoteliales activadas. Por ejemplo, la ICAM-1 en las células endoteliales se une firmemente al LFA-1 en los neutrófilos. La mayor interacción intercelular comporta la marginación de los leucocitos en las superficies de las células endoteliales y el inicio del proceso de diapédesis y transmigración leucocitaria del espacio vascular a los tejidos extravasculares. Los leucocitos migran a través del tejido lesionado en respuesta a quimiocinas como la interleucina 8 (IL-8), que son mediadores inflamatorios liberados por las células lesionadas y por otras células inmunitarias que ya han llegado al sitio de la lesión.

ficidad de la respuesta inmunitaria se alcanza según el patrón de las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio activado y por los diversos tipos de leucocitos; por ejemplo, los neutrófilos dominan en la respuesta inflamatoria precoz, mientras que los monocitos predominan al cabo de 24 h.

Quimiotaxia

Cuando las células del sistema inmunitario atraviesan la barrera endotelial, migran por el intersticio hacia el foco de lesión o infección específica. El objetivo de las células inmunitarias se consigue mediante la **quimiotaxia** o señalización química. Los mediadores inflamatorios liberados en el sitio de la lesión, como los N-formil péptidos derivados de las proteínas bacterianas o los mediadores endógenos, como C5a y leucotrieno B_4 (LTB_4), crean un gradiente químico al que responden los leucocitos, permitiendo que se desplacen de forma preferente al lugar de la reacción inflamatoria.

Fagocitosis

A su llegada al foco de la lesión o infección, los neutrófilos, los macrófagos y otras células del sistema inmunitario están preparados para actuar. Sin embargo, estas células requieren un estímulo adicional para activar su maquinaria destructora. Las sustancias extrañas deben recubrirse por una opsonina antes de que puedan ser ingeridas (fagocitadas) por los leucocitos. Las **opsoninas** son adaptadores moleculares que recubren las superficies extrañas e indican a los leucocitos que deben atacar a una partícula. Las principales opsoninas consisten en complemento, inmunoglobulinas (anticuerpos) y **colectinas** (proteínas plasmáticas que se unen a ciertos hidratos de carbono microbianos). La interacción entre un fagocito y una partícula opsonizada es el desencadenante para engullir y destruir el agente causal. Este paso también es un punto esencial de la interacción entre la inmunidad natural y adquirida. Las CPA procesan las partículas engullidas y presentan sus antígenos a los linfocitos B y T, que luego reaccionan con los antígenos. En el caso introductorio, el corte que se hizo Mark supuestamente permitió la entrada de bacterias en la barrera cutánea, provocando una infección. La presencia de estas bacterias desencadenó una respuesta inflamatoria que incluyó la fagocitosis de las bacterias por las CPA, la presentación de los antígenos bacterianos a los linfocitos T_H, la activación y expansión de los linfocitos T_H, la activación por células T_H de una fagocitosis posterior mediada por las CPA, y la síntesis y secreción de anticuerpos antibacterianos específicos.

Resolución

La reparación tisular y el restablecimiento de la homeostasis son los pasos finales en la respuesta inflamatoria aguda. Los mismos mediadores que activan la inflamación también desencadenan una cascada de reparación tisular; este proceso está mediado por la liberación de factores de crecimiento y citocinas, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), el factor de crecimiento fibroblástico básico 2 (bFGF-2, *basic fibroblast growth factor*), el factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1, *transforming growth factor*), la IL-1 y el TNF-α. Estos factores actúan como mitógenos para células endoteliales y fibroblastos y, al final, estimulan la curación y la formación de cicatrices por angiogenia (formación de nuevos vasos sanguíneos) y formación de tejido de granulación. En el caso de presentación, el tejido de granulación y la cicatriz final serán el único rastro de la inflamación aguda de Mark. Debe señalarse que la angiogenia puede ser un estado patológico cuando se asocia a un crecimiento tumoral o vascular anormal, y actualmente se están utilizando inhibidores farmacológicos de la angiogenia para tratar la degeneración macular asociada a la edad (en la que los vasos anormales impiden la visión) y como antineoplásicos (v. cap. 39).

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica es un estado patológico caracterizado por una respuesta continua e inadecuada del sistema inmunitario a un estímulo inflamatorio. La inflamación crónica explica

los síntomas de muchas enfermedades autoinmunitarias y puede ser una causa importante de rechazo de órganos trasplantados. A diferencia de la respuesta inflamatoria aguda, dominada por los neutrófilos, una de las características distintivas de la inflamación crónica es el predominio de macrófagos. Los macrófagos activados secretan colagenasas y factores de crecimiento, además de mediadores inflamatorios como proteasas y eicosanoides. Estos productos secretados inician y mantienen un ciclo de lesión y reparación tisular, que da lugar a la remodelación tisular. Con el tiempo, la inflamación crónica puede causar una destrucción tisular incesante. Los prometedores tratamientos para la inflamación crónica podrían incluir inhibidores de las citocinas que neutralizan los mediadores de las cascadas de señalización que perpetúan la inflamación crónica. Estos fármacos se explican en el capítulo 45.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El sistema inmunitario regula de forma compleja la respuesta a la lesión e infección tisular. Está fuera del alcance de este libro realizar un repaso completo de la inmunología, pero en este capítulo se presentan las generalidades y los elementos más destacados de la inmunidad que pueden tratarse farmacológicamente. Los mecanismos inmunitarios innatos responden a patrones compartidos entre una clase de agentes infecciosos, como el lipopolisacárido bacteriano o el ARN vírico. El sistema inmunitario innato también procesa estos agentes y los presenta a los linfocitos, activando, por tanto, el sistema inmunitario adquirido que desarrolla una respuesta específica frente a un agente infeccioso o un estímulo inflamatorio. Como parte de la respuesta inflamatoria, la respuesta inmunitaria adquirida también tiene mecanismos que intervienen en la tolerancia para distinguir lo propio de lo extraño; la desregulación de estos mecanismos puede provocar una inflamación crónica y una enfermedad autoinmunitaria. Muchos antiinflamatorios actúan total o parcialmente por eliminación de poblaciones de células inmunitarias innatas o adquiridas; este concepto se explica con mayor detalle en el capítulo 45.

Los mediadores químicos de la respuesta inflamatoria –como histamina, complemento, eicosanoides y citocinas– son también los principales objetivos de los tratamientos farmacológicos actuales. Las macromoléculas tienen un papel cada vez más importante en la modulación de estos mediadores químicos; por ejemplo, se han desarrollado diversos anticuerpos anticitocinas, como los inhibidores del TNF-α, para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Un segundo abordaje en la modulación de las respuestas inflamatorias ha sido centrarse en las cascadas de señalización intracelulares responsables del inicio de las respuestas inmunitarias. Un ejemplo de este fármaco es la ciclosporina, explicada en el capítulo 45. Con el aumento en el número de fármacos disponibles para el tratamiento de los trastornos inmunitarios, será cada vez más importante determinar si los agentes macromoleculares y los inhibidores de señalización de pequeña molécula pueden utilizarse en combinación para actuar en múltiples pasos de las vías inflamatorias.

Declaración de intereses

Lloyd B. Klickstein es trabajador y accionista de Novartis Inc., que fabrica o distribuye fármacos que actúan por los mecanismos explicados en este capítulo (p. ej., ranibizumab).

Lecturas recomendadas

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783–801. *(Avances en el conocimiento del sistema inmunitario innato.)*

Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell* 2010; 140:935–950. *(Visión general centrada en la señalización de objetivos para el desarrollo de nuevos antiinflamatorios.)*

Ibelgaufts H. *COPE: Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopedia*. Available at: http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi. *(Página web que describe todas las acciones conocidas de las citocinas.)*

Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010;140:845–858. *(Explica los avances en las subpoblaciones de linfocitos T y la biología de los linfocitos T reguladores.)*

Murphy KM, Travers P, Walport M. *Janeway's immunobiology.* 7th ed. New York: Garland Publishing; 2007. *(Tratado de inmunología general.)*

Pier GB, Lyczak JB, Wetzler L. *Immunology, infection and immunity.* Washington, DC: ASM Press; 2004. *(Texto detallado centrado en los mecanismos inmunitarios.)*

Zola H, Swart B, Banham A, et al. CD molecules 2006: human cell differentiation molecules. *J Immunol Meth* 2007;319:1–5. *(Resume la clasificación de las moléculas con la designación «CD».)*

42

Farmacología de los eicosanoides

David M. Dudzinski y Charles N. Serhan

INTRODUCCIÓN Y CASO 740-741
FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS EICOSANOIDES 740
Formación del ácido araquidónico y de los ácidos grasos ω-3 741
Vía de la ciclooxigenasa 742
Prostaglandinas 744
Tromboxano y prostaciclina 745
Vía de la lipoxigenasa 745
Leucotrienos 745
Lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas 748
Vía de la epoxigenasa 748
Isoprostanos 748
Inactivación metabólica de los eicosanoides locales 748
Esquema integrado de la inflamación 752
FISIOPATOLOGÍA DE LOS EICOSANOIDES 752
Asma 753
Enfermedad inflamatoria intestinal 753
Artritis reumatoide 753
Glomerulonefritis 753
Cáncer 754
Enfermedad cardiovascular 754
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 754
Inhibidores de la fosfolipasa 754
Inhibidores de la ciclooxigenasa 754
Inhibidores tradicionales no selectivos: AINE 754
Paracetamol 756
Selección del AINE adecuado 757
Inhibidores de la COX-2 757
Miméticos de los receptores de los prostanoides 758
Antagonistas del tromboxano 758
Inhibición de los leucotrienos 758
Inhibición de la lipoxigenasa 758
Inhibición de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) 759
Inhibidores de la síntesis de los leucotrienos 759
Antagonistas de los receptores de los leucotrienos . . 759
Lipoxinas, lipoxinas activadas por el ácido acetilsalicílico, resolvinas/protectinas/maresinas y análogos estables de las lipoxinas 759
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 759
Lecturas recomendadas 760

INTRODUCCIÓN

Los **autacoides** son sustancias que se sintetizan rápidamente en respuesta a estímulos específicos, actúan rápidamente en el entorno inmediato y permanecen activos durante un corto período antes de degradarse. Los **eicosanoides** son una familia químicamente variada de autacoides, derivados principalmente del ácido araquidónico. Sigue investigándose en eicosanoides para aclarar sus funciones fundamentales en la fisiología y fisiopatología inflamatoria, neoplásica y cardiovascular. Numerosas intervenciones farmacológicas en las vías de los eicosanoides –como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), los inhibidores de los leucotrienos y otros– son útiles para el tratamiento clínico de la inflamación, el dolor y la fiebre. Por las diversas bioactividades de los eicosanoides, las futuras investigaciones en la fisiología y la farmacología de éstos podrían conducir al desarrollo de nuevos fármacos para tratar el asma, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias, la glomerulonefritis, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades.

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS EICOSANOIDES

Los eicosanoides tienen un papel central en varias vías metabólicas que participan en la inflamación y la señalización celular. En su inmensa mayoría, estas vías se centran en reacciones que afectan al metabolismo del ácido araquidónico (fig. 42-1). En el siguiente apartado se consideran los pasos bioquímicos que llevan a la formación del ácido araquidónico y, después, se explican las vías de la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa, la epoxigenasa y los isoprostanos del metabolismo del ácido araquidónico. La palabra *eicosanoide* deriva de la raíz griega veinte, y el término clásicamente se refiere a las moléculas de 20 átomos de carbono derivadas de la oxigenación del ácido araquidónico. El término eicosanoide también se aplica extensamente a otras moléculas –como las resolvinas, protectinas y maresinas– que derivan del ácido docosahexaenoico, un precursor de 22 átomos de carbono, para las que a veces se utiliza el término *docosanoides*.

Golan3e_CH42_cast.indd 740 18/03/12 20:13

CASO

La señora G., una mujer norteamericana de 49 años, acude al médico por dolor articular y fatiga crónica. La historia revela rigidez articular general y dolor en las últimas 3 semanas, especialmente a primera hora de la mañana y peor en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Se le aconseja que tome ibuprofeno a demanda y esta medicación le alivia el dolor durante un tiempo.

Seis meses después, la señora G. tiene indigestión y vómitos «en poso de café». El médico recomienda una endoscopia digestiva, que muestra erosión de la mucosa gástrica y hemorragia. A partir de este hallazgo, se le aconseja que deje el tratamiento con ibuprofeno. El médico también está preocupado por la progresión de la rigidez y el dolor, y la deriva a la clínica de reumatología. La señora G. le explica al reumatólogo que el dolor ha progresado y que le duelen los pies, las manos y las muñecas, los codos, algunas vértebras cervicales y la cadera izquierda. En los últimos meses ha tenido problemas para realizar las tareas domésticas y ha evitado la actividad física. En la exploración, las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos están hinchadas, calientes y dolorosas a la palpación. También tiene una deformidad cubital característica de los dedos y deformidades en cuello de cisne. Se evidencian nódulos cutáneos en la superficie extensora de los antebrazos. Los análisis muestran un aumento de la velocidad de sedimentación globular, un hematócrito normal-bajo y el factor reumatoide positivo (un inmunocomplejo formado por IgM e IgG autorreactiva producido en las articulaciones). En el aspirado del líquido sinovial destaca una leucocitosis. Las radiografías de las manos muestran erosión y pérdida ósea.

Dado que los síntomas, la exploración física, los análisis y las radiografías son compatibles con un diagnóstico de artritis reumatoide, la señora G. empieza una tanda de celecoxib (un inhibidor selectivo de la COX-2), etanercept (un antagonista del TNF-α) y prednisona (un glucocorticoide). En los meses siguientes, se observa un descenso importante del dolor, la hinchazón y el dolorimiento articular. Ha recuperado la función articular de las manos y puede reanudar cierta actividad física.

Preguntas

1. ¿Qué mediadores de los eicosanoides podrían causar los dolores articulares de la señora G.?
2. ¿Por qué mecanismo alteran glucocorticoides como la prednisona las concentraciones y/o la bioactividad de los eicosanoides?
3. ¿Por qué mecanismo provocó el ibuprofeno la erosión y la hemorragia gástrica de la señora G.?
4. ¿Cuáles son los problemas potenciales del uso a largo plazo de celecoxib?
5. ¿Por qué mecanismo altera el etanercept las concentraciones y/o la bioactividad de los eicosanoides?

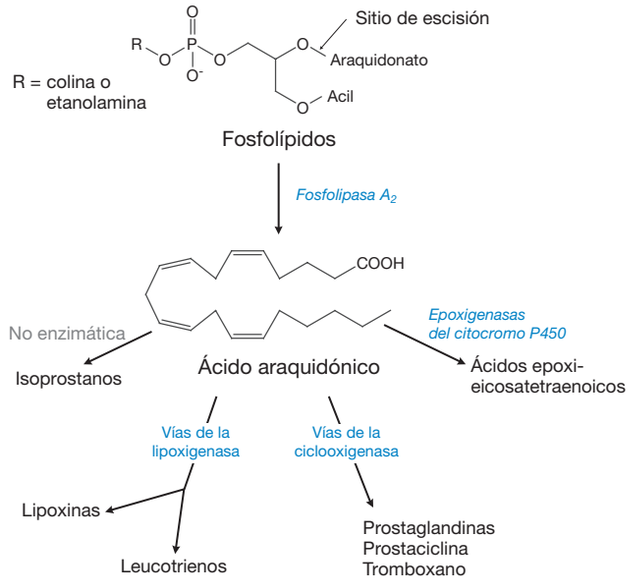


FIGURA 42-1. Visión general de las vías del ácido araquidónico. La fosfolipasa A_2 actúa sobre los fosfolípidos fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol para liberar ácido araquidónico. El ácido araquidónico no esterificado se utiliza como sustrato en las vías de la ciclooxigenasa, lipoxigenasa y epoxigenasa. Las vías de la ciclooxigenasa producen prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Las vías de la lipoxigenasa producen leucotrienos y lipoxinas. La vía de la epoxigenasa produce ácidos epoxi-eicosatetraenoicos. La peroxidación no enzimática del ácido araquidónico genera isoprostanos. La fosfolipasa A_2 escinde el enlace éster marcado por la *flecha* (en el «sitio de escisión») para liberar ácido araquidónico.

Formación del ácido araquidónico y de los ácidos grasos ω-3

El **ácido araquidónico** (ácido todos-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico) es el precursor común de la inmensa mayoría de los eicosanoides (fig. 42-1). Debe biosintetizarse a partir del precursor de los ácidos grasos esenciales, el **ácido linoleico** (ácido todos-cis-9,12-octadecadienoico), que los humanos pueden obtener sólo de fuentes alimentarias. El **ácido eicosapentaenoico** (ácido todos-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, **EPA**) y el **ácido docosahexaenoico** (ácido todos-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, **DHA**) son los precursores de las resolvinas, protectinas y maresinas. Los humanos pueden obtener el EPA y el DHA de fuentes alimentarias o por biotransformación del precursor de los ácidos grasos esenciales, el **ácido α-linolénico** (ácido todos-cis-9,12,15-octadecatrienoico). El ácido α-linolénico, el EPA y el DHA también se llaman **ácidos grasos ω-3** porque contienen un doble enlace entre el tercer y cuarto átomos de carbono del extremo terminal (ω) de la molécula.

En la célula, el ácido araquidónico no existe como ácido graso libre, sino que es esterificado en la posición sn_2 de los fosfolípidos de membrana, predominantemente fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos celulares por la enzima **fosfolipasa A_2** (fig. 42-1), que hidroliza el enlace acil éster. *Esta importante reacción, que representa el primer paso en la cascada del ácido araquidónico, es el paso limitante del ritmo global de la formación de eicosanoides.*

Existen isoformas de fosfolipasa A_2 unidas a la membrana y solubles, clasificadas como secretoras ($sPLA_2$) y citoplásmicas ($cPLA_2$), respectivamente. Las numerosas isoformas de la fos-

folipasa A_2 se diferencian por el peso molecular, la sensibilidad al pH, las características de regulación e inhibición, las necesidades de calcio y la especificidad del sustrato. La existencia de múltiples isoformas permite la regulación calibrada de la enzima en diferentes tejidos para obtener respuestas biológicas selectivas. Las isoformas de la fosfolipasa A_2 relevantes para la inflamación son estimuladas por citocinas (como TNF-α, GM-CSF e IFN-γ) y factores de crecimiento (como el factor de crecimiento epidérmico y la cascada de la MAP cinasa-proteína cinasa C). Aunque antes se pensaba que los glucocorticoides inhibían directamente la fosfolipasa A_2, ahora se ha observado que actúan por inducción de la síntesis de **lipocortinas,** una familia de proteínas reguladoras de la fosfolipasa A_2. Una de las lipocortinas, la anexina 1, interviene en algunas de las acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides (v. a continuación).

Vía de la ciclooxigenasa

El ácido araquidónico intracelular no esterificado es convertido por la **ciclooxigenasa,** la **lipoxigenasa** o la **epoxigenasa** que contiene citocromo; la enzima específica dicta la clase concreta de eicosanoides locales generados. *La vía de la ciclooxigenasa lleva a la formación de* ***prostaglandinas, prostaciclina*** *y* ***tromboxanos;*** *las vías de la lipoxigenasa producen* ***leucotrienos*** *y* ***lipoxinas,*** *y las vías de la epoxigenasa conducen a los ácidos epoxi-eicosatetraenoicos* (fig. 42-1).

Las ciclooxigenasas (también conocidas como *prostaglandina H sintasas*) son enzimas glucosiladas, homodiméricas, unidas a la membrana, que contienen hemo y son ubicuas en las células animales, desde los invertebrados a los humanos. *Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa, llamadas* ***COX-1 y COX-2,*** *en los humanos.* Aunque ambas comparten una homología en la secuencia de aproximadamente el 60 % y estructuras tridimensionales casi superponibles, los genes se localizan en cromosomas diferentes y las enzimas tienen diferentes perfiles celular, genético, fisiológico, patológico y farmacológico (tablas 42-1 y 42-2). Cada ciclooxigenasa cataliza dos reacciones secuenciales. La primera reacción, el paso de ciclooxigenasa, es la ciclación dependiente del oxígeno del ácido araquidónico a prostaglandina G_2 (PGG_2); la segunda reacción, el paso de peroxidasa, es la reducción de la PGG_2 a PGH_2 (fig. 42-2).

Como resultado de las diferencias en la localización celular, el perfil regulador, la expresión tisular y las necesidades de sustrato, la COX-1 y la COX-2 producen al final diferentes grupos de productos eicosanoides que participan en diferentes vías y funciones. Se cree que la COX-1 expresada constitutivamente funciona en actividades fisiológicas o «domésticas» como la homeostasis vascular, el mantenimiento de la circulación sanguínea renal y gastrointestinal, la función renal, la proliferación de la mucosa intestinal, la función plaquetaria y la antitrombogenia. A los productos de la enzima COX-2 inducible se les atribuyen diversas funciones especializadas o «a demanda», como funciones en la inflamación, la fiebre, el dolor, la transducción

TABLA 42-2. Principales efectos adversos de los inhibidores no selectivos de la COX y selectivos de la COX-2

EFECTO ADVERSO	INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA COX (AINE)	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2
Úlcera gástrica	Sí	Sí*
Inhiben la función plaquetaria	Sí	No
Inhiben la inducción del parto	Sí	Sí
Alteran la función renal	Sí	Sí
Reacción de hipersensibilidad	Sí	?

*La toxicidad gastrointestinal de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede ser inferior a la de los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, aunque aún existe cierta incidencia de toxicidad.

TABLA 42-1. Comparación entre COX-1 y COX-2

PROPIEDAD	COX-1	COX-2
Expresión	Constitutiva	Inducible; ausente normalmente en la mayoría de tejidos Constitutiva en zonas del sistema nervioso
Localización tisular	Expresión ubicua	Tejidos inflamados y activados
Localización celular	Retículo endoplásmico	Retículo endoplásmico y membrana nuclear
Selectividad del sustrato	Ácido araquidónico, ácidos eicosapentaenoicos	Ácido araquidónico, γ-linolenato, α-linolenato, linoleato, ácidos eicosapentaenoicos
Función	Protección y mantenimiento	Proinflamatoria y mitógena
Inducción	Generalmente sin inducción La hCG puede regular al alza la COX-1 en el amnios	Inducida por LPS, TNF-α, IL-1, IL-2, EGF, IFN-γ El ARNm aumenta de 20 a 80 veces con la inducción Regulada en 1-3 h
Inhibición	Farmacológica: AINE (dosis bajas de ácido acetilsalicílico)	*In vivo:* glucocorticoides antiinflamatorios, IL-1β, IL-4, IL-10, IL-13 Farmacológica: AINE, inhibidores selectivos de la COX-2

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; COX, ciclooxigenasa; EGF, factor de crecimiento epidérmico; hCG, coriogonadotropina humana; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; LPS, lipopolisacáridos; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

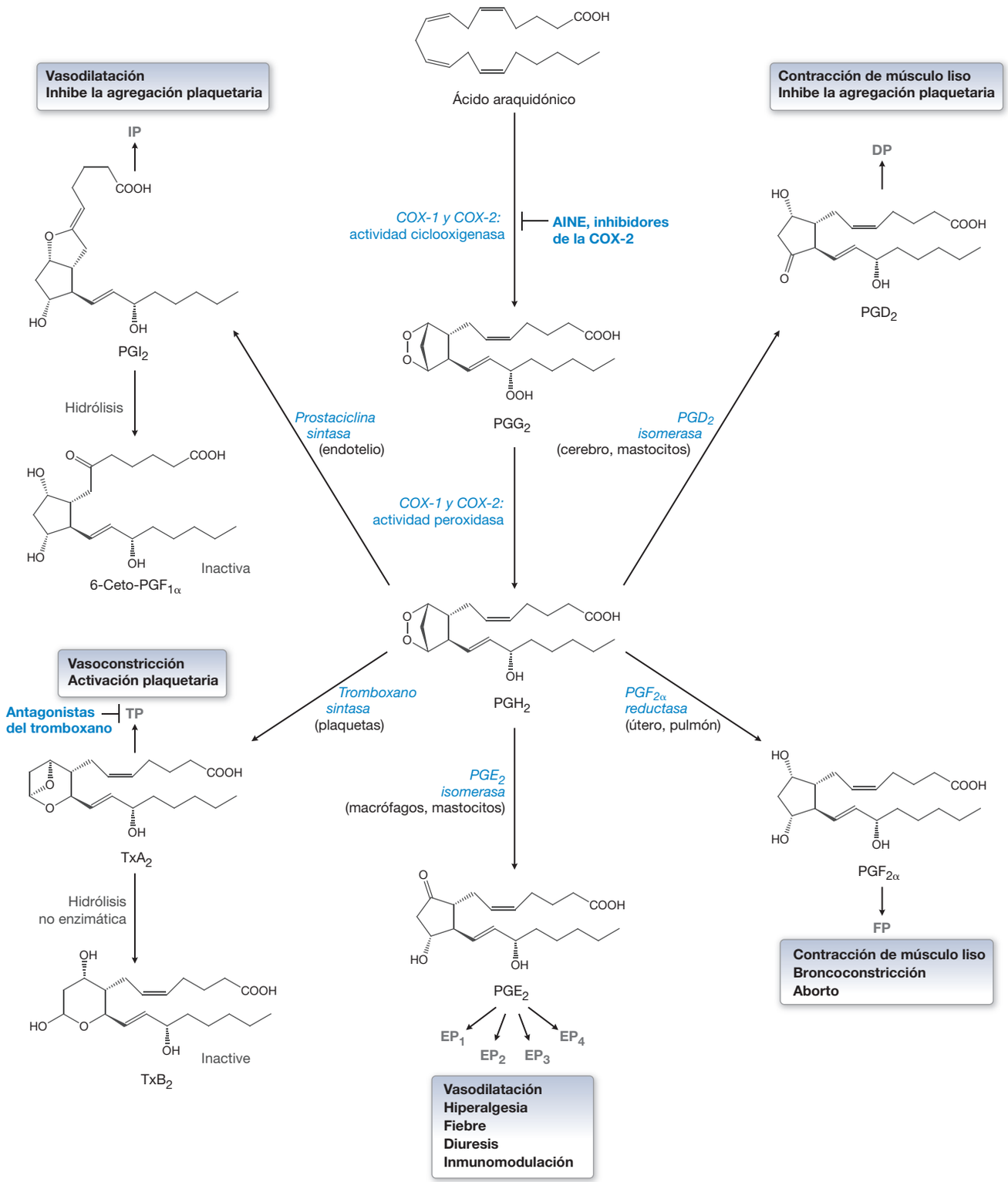
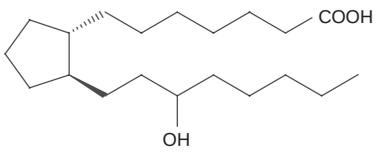


FIGURA 42-2. Biosíntesis, función e inhibición farmacológica de las prostaglandinas. Se representan las vías biosintéticas de ácido araquidónico a prostaglandinas (PG), prostaciclina y tromboxano. La expresión de enzimas tisulares específicas determina los tejidos donde se biosintetizan diversos productos derivados de la PGH_2. Los AINE y los inhibidores de la COX-2 son las clases de fármacos más importantes que modulan la producción de las prostaglandinas. Los antagonistas del tromboxano y los inhibidores de la PGE_2 sintasa son estrategias farmacológicas prometedoras actualmente en desarrollo. AINE, antiinflamatorio no esteroideo; COX, ciclooxigenasa; DP, receptor de PGD_2; EP, receptor de PGE_2; FP, receptor de $PGF_{2\alpha}$; IP, receptor de PGI_2; PG, prostaglandina; TP, receptor de TxA_2; Tx, tromboxano. Nótese que DP, EP, FP, IP y TP son receptores acoplados a la proteína G.



Cadena principal del prostanoide

FIGURA 42-3. Estructura de un prostanoide. La estructura prototípica del prostanoide es un ácido carboxílico de 20 átomos de carbono con un anillo ciclopentano y un grupo 15-hidroxilo. Todas las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas están basados en esta estructura central común.

de estímulos dolorosos en la médula espinal, la mitogenia (especialmente en el epitelio gastrointestinal), la adaptación renal al estrés, el depósito de hueso trabecular, la ovulación, la placentación y las contracciones uterinas del parto. Sigue sin aclararse el papel de la expresión constitutiva de COX-2 en áreas del sistema nervioso, como el hipocampo, el hipotálamo y el núcleo amigdalino.

Los estudios cinéticos de proteínas sugieren que podría existir una tercera isoforma funcional de la ciclooxigenasa. La supuesta isoforma COX-3 podría ser un producto del mismo gen que la COX-1, pero con diferentes características proteicas, posiblemente por el corte y empalme alternativo del ARNm o por una modificación postraducción. Además, la COX-3, que parece expresarse principalmente en el sistema nervioso central (SNC), puede ser un potencial lugar de acción del **paracetamol.** Sin embargo, sigue sin demostrarse su existencia de forma definitiva.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son una gran familia de compuestos similares estructuralmente, cada uno con acciones biológicas potentes y específicas. El nombre de la familia deriva de su identificación inicial en el sistema genitourinario del carnero. Todas las prostaglandinas comparten una estructura química, llamada **prostanoide,** que consta de un ácido carboxílico de 20 átomos de carbono caracterizado por un anillo ciclopentano y un grupo 15-hidroxilo (fig. 42-3).

Las prostaglandinas se dividen en tres grandes subseries: PG_1, PG_2 y PG_3. El subíndice numeral indica el número de dobles enlaces presentes en la molécula. La serie PG_2 es la más prevalente biológicamente porque deriva directamente del ácido araquidónico, que es un ácido eicosa*tetra*enoico. La serie PG_1 deriva del precursor del ácido araquidónico, el ácido dihomo-γ-linolénico (DHGLA), un ácido eicosa*tri*enoico, mientras que la serie PG_3 deriva de un ácido eicosa*penta*enoico (EAP, C20:5). (Como se ha explicado antes, las protectinas, las resolvinas de serie D y las maresinas derivan del ácido docosahexaenoico, DHA, C22:6.) La prostaglandina PGH_2 es el punto de unión básico de la vía de la ciclooxigenasa (fig. 42-2) porque es el precursor inmediato de PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, tromboxano A_2 (TxA_2) y prostaciclina (PGI_2). La distribución de estos eicosanoides en varios tejidos se determina por el patrón de expresión de las diferentes enzimas de la síntesis de las prostaglandinas (es decir, las PG sintasas).

Las prostaglandinas son importantes en muchos procesos fisiológicos, la gran mayoría no relacionados directamente con la inflamación. Estas funciones se detallan en la tabla 42-3. Destacan las funciones de protección y mantenimiento especialmente importantes de la PGE_2, conocidas en líneas generales como funciones **citoprotectoras,** con las que órganos o tejidos como la mucosa gástrica, el miocardio y el parénquima renal están protegidos frente a los efectos de la isquemia, gracias a la vasodilatación mediada por la PGE_2 y a la regulación global del flujo sanguíneo. La PGE_2 también interviene en la activación de las células inflamatorias, y la que es biosintetizada por la COX-2 y la PGE_2 sintasa en células próximas al hipotálamo parece tener un papel en la fiebre.

TABLA 42-3. Productos, síntesis, receptores y funciones de las prostaglandinas

PROSTAGLANDINA	ENZIMA SINTETIZADORA	TEJIDOS QUE EXPRESAN LA ENZIMA SINTÉTICA	TIPO DE RECEPTOR Y MECANISMO DE SEÑALIZACIÓN	FUNCIONES
PGD_2	PGD_2 isomerasa	Mastocitos Neuronas	DP G_s	Broncoconstricción (asma) Funciones de control del sueño Enfermedad de Alzheimer
PGE_2	PGE_2 isomerasa	Muchos tejidos, incluidos macrófagos y mastocitos	EP_1 G_q EP_2 G_s EP_3 G_i EP_4 G_s Otros	Potenciación de respuestas a estímulos dolorosos Vasodilatación Broncoconstricción Citoprotección: modula la secreción ácida de la mucosa gástrica, el moco y el flujo sanguíneo Vasodilatación Broncoconstricción Activación de células inflamatorias Fiebre Producción de moco Posible función eréctil
$PGF_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$ reductasa	Músculo liso vascular Músculo liso uterino	FP G_q	Tono vascular Fisiología reproductora (abortiva) Broncoconstricción

Los receptores de los prostanoides son receptores acoplados a la proteína G. DP, receptor de prostaglandina D_2 (PG); EP, receptor de PGE_2; FP, receptor de $PGF_{2\alpha}$.

Tromboxano y prostaciclina

Las plaquetas expresan concentraciones altas de tromboxano sintasa, pero no contienen prostaciclina sintasa. Por tanto, *el TxA_2 es el principal producto eicosanoide de las plaquetas.* Tiene una semivida de sólo 10 s a 20 s antes de ser hidrolizado no enzimáticamente a TxB_2 inactivo. El TxA_2, que señaliza a través de un mecanismo G_q de un receptor acoplado a la proteína G transmembrana 7 (GPCR), es un potente vasoconstrictor, además de potenciar la adhesión y la agregación plaquetaria. Por el contrario, el endotelio vascular carece de tromboxano sintasa, pero expresa prostaciclina sintasa. Por tanto, la *PGI_2 es el principal producto eicosanoide del endotelio vascular.* La PGI_2, que señaliza mediante una G_s, funciona como vasodilatador, venodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Es decir, la PGI_2 es el antagonista fisiológico del TxA_2. Las acciones vasodilatadoras de la PGI_2, igual que las de la PGE_2, también tienen propiedades citoprotectoras.

El equilibrio local entre las concentraciones de TxA_2 y PGI_2 es básico en la regulación de la presión arterial sistémica y la trombogenia. Los desequilibrios pueden producir hipertensión, isquemia, trombosis, coagulopatía, infarto de miocardio e ictus. En ciertas poblaciones de latitudes del norte (como los inuit y habitantes de Groenlandia, Irlanda y Dinamarca), la incidencia de cardiopatía, ictus y trastornos tromboembólicos es inferior a la de otras poblaciones. La dieta de estas poblaciones del norte es más rica en aceites de pescado y, en consecuencia, contiene cantidades relativamente mayores de aceites marinos (como EPA y DHA). De forma similar a la conversión del ácido araquidónico en TxA_2 y PGI_2, el EPA se convierte en TxA_3 y PGI_3. Es importante señalar que los efectos vasoconstrictores y agregantes plaquetarios del TxA_3 son relativamente débiles. En consecuencia, el equilibrio tromboxano/prostaciclina podría decantarse hacia la vasodilatación, la inhibición plaquetaria y la antitrombogenia. Ésta es una posible explicación para la observación de que las poblaciones del norte tienen una menor incidencia de cardiopatía, y es una justificación para aumentar el consumo de pescado en la dieta. Recientemente se han descubierto nuevos mediadores derivados del aceite de pescado con potentes acciones antiinflamatorias y facilitadoras de la resolución (v. lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, a continuación).

Vía de la lipoxigenasa

Además de la vía de la ciclooxigenasa, el otro destino principal del ácido araquidónico es la vía de la lipoxigenasa, que conduce a la formación de los leucotrienos y las lipoxinas. Las lipoxigenasas son enzimas que catalizan la inserción de oxígeno molecular (O_2) en el ácido araquidónico, utilizando hierro no hemo para generar hidroperóxidos específicos. Las principales isoformas de la lipoxigenasa halladas en los humanos son la 5-lipoxigenasa, la 12-lipoxigenasa y la 15-lipoxigenasa (5-LOX, etc.) (tabla 42-4). El nombre de las lipoxigenasas se determina por la posición en la que catalizan la inserción del oxígeno molecular en el ácido araquidónico. Los productos inmediatos de las reacciones de la lipoxigenasa son los ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos **(HPETE).** Los HPETE pueden reducirse a los ácidos hidroxieicosatetraenoicos **(HETE)** correspondientes por enzimas dependientes de la glutatión peroxidasa. El 5-HPETE formado por la 5-LOX es el precursor directo del leucotrieno A_4 (LTA_4), el precursor de todos los leucotrienos bioactivos (fig. 42-4). Las lipoxigenasas también participan en la conversión del 15-HETE y el LTA_4 en las lipoxinas (fig. 42-5).

La 5-LOX requiere translocarse a la membrana nuclear para actuar. La proteína activadora de la 5-lipoxigenasa **(FLAP)** ayuda en la translocación de la 5-LOX a la membrana nuclear, la formación de un complejo enzimático activo y la aceptación del ácido araquidónico, el sustrato de la fosfolipasa A_2.

Leucotrienos

La biosíntesis de los leucotrienos empieza con la conversión, mediada por la 5-LOX, del 5-HPETE al leucotrieno A_4 (LTA_4). Por tanto, *la 5-LOX cataliza los primeros dos pasos de la biosíntesis de los leucotrienos* (fig. 42-4). Se desconoce si el 5-HPETE se difunde fuera del sitio activo enzimático de la 5-LOX entre estos pasos o si permanece unido a ella en ambas reacciones.

El LTA_4 se convierte en LTB_4 o LTC_4. La LTA_4 hidrolasa convierte el LTA_4 en LTB_4 en los neutrófilos y los eritrocitos. La conversión de LTA_4 en LTC_4 se produce en los mastocitos, basófilos, eosinófilos y macrófagos por la adición del tripéptido γ-glutamilcisteinilglicina (glutatión). Los LTC_4, LTD_4, LTE_4 y LTF_4, que representan los **cisteinil leucotrienos,** se convierten entre sí por eliminación de los aminoácidos del tripéptido

TABLA 42-4. Expresión tisular de lipoxigenasas y productos de la acción de las lipoxigenasas

LIPOXIGENASA	EXPRESIÓN TISULAR	PRODUCTOS	VÍAS	NOTAS
5-LOX	Neutrófilos Macrófagos Mastocitos Eosinófilos	5-HPETE/5-HETE LTA_4 Epoxitetraeno	Leucotrienos/lipoxinas Lipoxinas Lipoxinas/lipoxinas activadas por el ácido acetilsalicílico	Necesita FLAP para actuar
12-LOX				
Tipo plaquetario	Plaquetas Megacariocitos (tumores)	12-HPETE/12-HETE Epoxitetraeno	Lipoxinas	
Tipo epidérmico	Piel			
Tipo leucocitario	Macrófagos Aparato digestivo Cerebro			
15-LOX	Macrófagos Monocitos Epitelio de vías respiratorias	15-HPETE/15-HETE Epoxitetraeno	Lipoxinas Lipoxinas	

FLAP, 5-proteína activadora de la lipoxigenasa; LOX, lipoxigenasa.

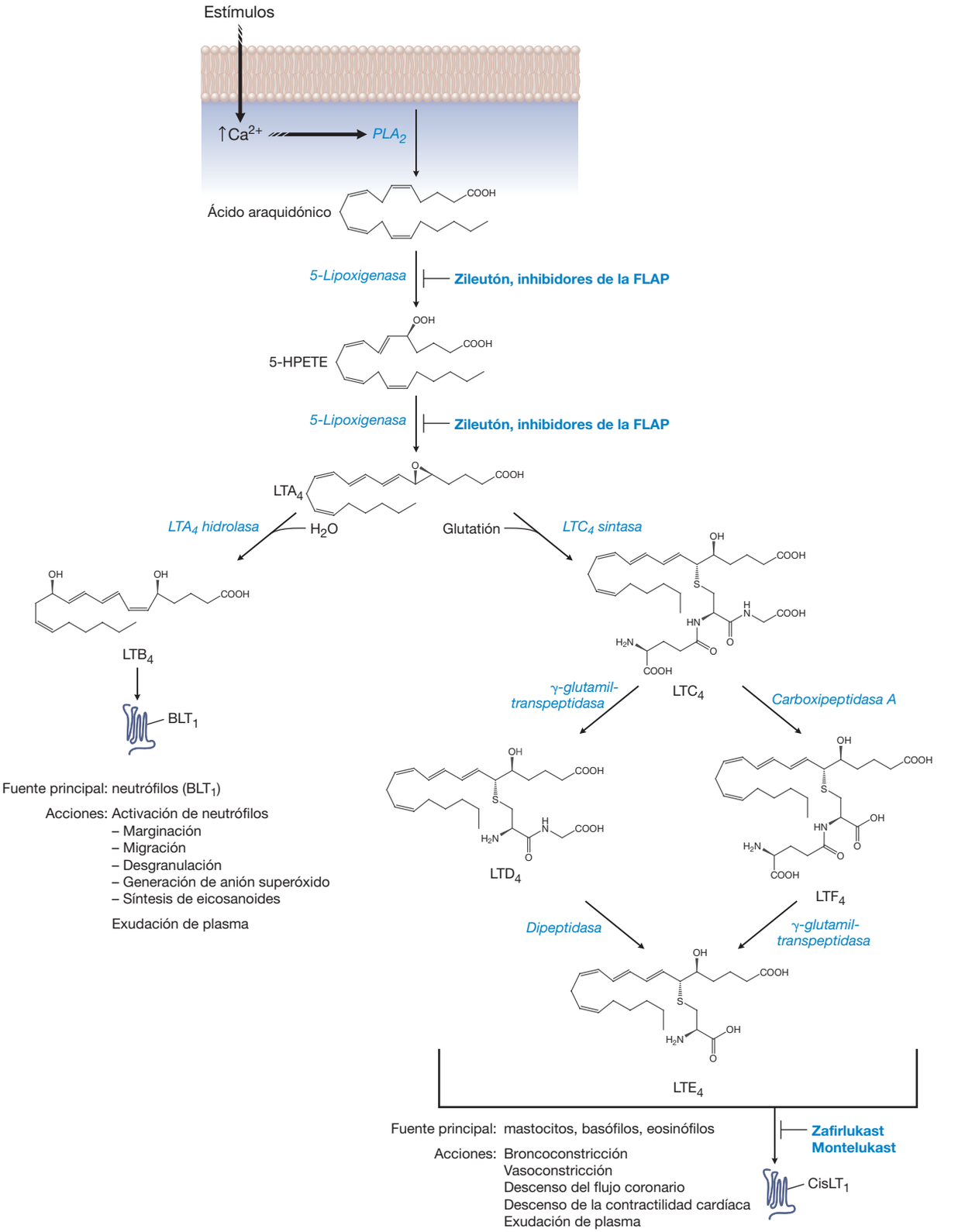


FIGURA 42-4. Biosíntesis, función e inhibición farmacológica de los leucotrienos. Se muestran las vías biosintéticas de ácido araquidónico a leucotrienos. El zileutón y los inhibidores de la proteína activadora de la lipoxigenasa 5 (FLAP) impiden la conversión del ácido araquidónico en 5-HPETE y LTA_4; el zileutón se ha utilizado en el tratamiento crónico del asma. El zafirlukast y el montelukast antagonizan el $CisLT_1$, el receptor de todos los cisteinil leucotrienos (principalmente LTC_4 y LTD_4); estos fármacos se utilizan en el tratamiento crónico del asma. Los cisteinil leucotrienos también interaccionan con el $CisLT_2$ *(no mostrado en la figura)*. BLT_1 y BLT_2 son receptores acoplados a la proteína G relacionados con LTB_4; el BLT_1 es el principal receptor de LTB_4. El BLT_2 es el receptor acoplado a la proteína G para el HHT, un producto de la ciclooxigenasa (v. texto para más detalles; *no mostrado*).

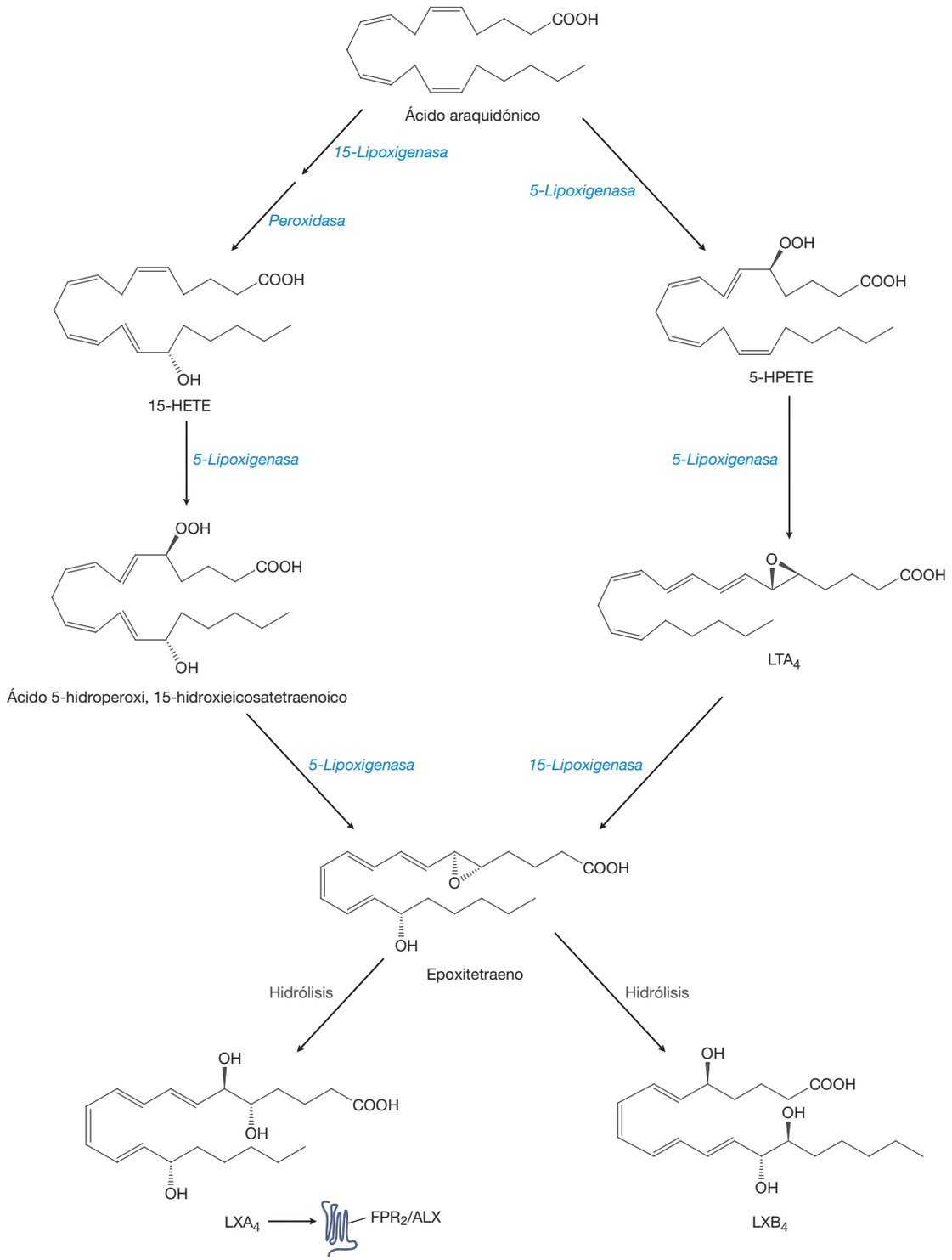


FIGURA 42-5. Biosíntesis de las lipoxinas. La biosíntesis de las lipoxinas se realiza por dos vías principales. En cada una de ellas se necesitan reacciones secuenciales de la lipoxigenasa, seguido de hidrólisis. El precursor inmediato de las lipoxinas es el epoxitetraeno, cuya hidrólisis produce las lipoxinas. *Vía izquierda:* el ácido araquidónico se convierte en 15-HETE por actividad secuencial de la 15-lipoxigenasa (15-LOX) y la peroxidasa. El 15-HETE es convertido por la 5-LOX al intermedio químico ácido 5-hidroperoxi, 15-hidroxieicosatetraenoico, y la 5-LOX actúa sobre este intermedio para formar un epoxitetraeno. *Vía derecha:* el ácido araquidónico se convierte en 5-HPETE por la 5-LOX, y el 5-HPETE se convierte en LTA_4 por acción de la 5-LOX. El LTA_4 se convierte en epoxitetraeno por la 15-LOX. *Vía común:* el epoxitetraeno es hidrolizado a las lipoxinas activas LXA_4 y LXB_4. Las lipoxinas tienen funciones antiinflamatorias y facilitadoras de la resolución, son contrarreguladoras de la acción de los leucotrienos y regulan muchas citocinas y factores de crecimiento. La LXA_4 es un agonista muy selectivo del receptor acoplado a la proteína G FPR_2/ALX. En una reacción transcelular, la 12-LOX plaquetaria también puede catalizar la formación de LXA_4 a partir del LTA_4 derivado de los neutrófilos; sigue sin elucidarse el mecanismo detallado (*no mostrado;* v. también fig. 42-7).

γ-glutamilcisteinilglicina (fig. 42-4). El LTB_4 actúa a través de dos receptores acoplados a la proteína G, el BLT_1 y el BLT_2. La unión del LTB_4 al BLT_1, expresado principalmente en los tejidos que intervienen en la inflamación y la defensa del hospedador (leucocitos, timo, bazo), da lugar a secuelas proinflamatorias como quimiotaxis, agregación y transmigración de los neutrófilos a través de los epitelios y de los endotelios. El LTB_4 regula al alza la función lisosómica de los neutrófilos y genera especies reactivas del oxígeno, aumenta la producción de citocinas y potencia las acciones de los linfocitos citolíticos naturales (NK). Recientemente se ha observado que el BLT_2 se une al 12-HHT (ácido 12-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico), un producto de la COX, y evoca la quimiotaxis de los leucocitos.

Los cisteinil leucotrienos (LTC_4 y LTD_4) se unen a los receptores $CisLT_1$ para provocar vasoconstricción, broncoespasmo y un aumento de la permeabilidad vascular. Se encargan de la hiperreactividad a los estímulos y la contracción del músculo liso vascular y de las vías respiratorias que se producen en procesos asmáticos, alérgicos y de hipersensibilidad. Juntos, los dos brazos de las vías de los leucotrienos (es decir, LTB_4 y LTC_4/LTD_4) tienen funciones clave en la psoriasis, la artritis y varias respuestas inflamatorias. También son mediadores clave en vasculopatías y probablemente son importantes en la ateroesclerosis, la obesidad y el asma.

Lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas

Las lipoxinas (productos de interacción con la lipoxigenasa) son derivados del ácido araquidónico y contienen cuatro dobles enlaces conjugados y tres grupos hidroxilo. *Las dos lipoxinas principales, LXA_4 y LXB_4 (fig. 42-5), modulan las acciones de los leucotrienos y las citocinas y son importantes en la resolución de la inflamación*.

En los focos inflamatorios suele existir una relación inversa entre las cantidades existentes de lipoxinas y leucotrienos. Esta observación ha llevado a sugerir que las lipoxinas pueden actuar como señales contrarreguladoras o reguladoras negativas de la acción de los leucotrienos. Los receptores de la LXA_4 se encuentran en los neutrófilos y en el pulmón, el bazo y los vasos sanguíneos. Las lipoxinas detienen la quimiotaxis, la adhesión y la transmigración de los neutrófilos a través del endotelio (al disminuir la expresión de selectina P), limitan el reclutamiento de eosinófilos, estimulan la vasodilatación (al inducir la síntesis de PGI_2 y PGE_2), inhiben la vasoconstricción estimulada por LTC_4 y LTD_4, inhiben los efectos inflamatorios del LTB_4 y la función de los linfocitos NK. Las lipoxinas estimulan la captación y eliminación de neutrófilos apoptósicos por los macrófagos y, por tanto, intervienen en la resolución de la respuesta inflamatoria. *Debido a que la producción de lipoxinas parece importante en la resolución de la inflamación, el desequilibrio en la homeostasis de lipoxinas/leucotrienos puede ser un factor clave en la patogenia de la inflamación*. Por ejemplo, es posible que en la artritis crónica de la señora G. intervenga un desequilibrio en las cantidades relativas de leucotrienos y lipoxinas en las articulaciones afectadas.

En modelos murinos de enfermedad, con métodos metabolómicos, se han obtenido perfiles de exudados inflamatorios autolimitados. En estos estudios se han identificado las primeras familias endógenas de mediadores derivados del ω-3 que controlan la magnitud y la duración de la inflamación (fig. 42-6). Las nuevas familias de mediadores químicos se han denominado resolvinas, protectinas y maresinas; junto con las lipoxinas, forman el género químico de mediadores especializados que facilitan la resolución de la inflamación (SPM, *specialized pro-resolving mediators*). Las resolvinas, protectinas y maresinas se biosintetizan a partir de precursores de los ácidos grasos ω-3, especialmente EPA y DHA.

La cartografía de estos circuitos endógenos de resolución de la inflamación proporciona nuevos caminos para explorar las bases moleculares de muchas enfermedades inflamatorias frecuentes. Cada una de las resolvinas, protectinas y maresinas tiene múltiples acciones potentes y estereoselectivas en las células humanas y en modelos animales de enfermedad. En general, estos mediadores especializados locales limitan el reclutamiento de neutrófilos en las zonas de inflamación y estimulan a los macrófagos para captar y eliminar las células apoptósicas del foco inflamatorio. Las resolvinas y las protectinas se producen no sólo en los focos inflamatorios, sino también en la médula ósea y el cerebro, donde también parece que ejercen potentes acciones mediadoras locales. *Es importante señalar que la identificación de SPM funcionales biosintetizados durante la inflamación-resolución indica que la resolución es un proceso activo,* lo que supone un cambio de paradigma, contrariamente a la creencia de que la amortiguación de la inflamación aguda es un acontecimiento pasivo *in vivo.* Hallazgos recientes sugieren que, en algunas enfermedades inflamatorias crónicas, subyacen mecanismos de resolución defectuosos o deficientes, y abren el camino a la farmacología de la resolución. En el futuro, las vías para controlar la inflamación podrían complementarse con nuevos fármacos que estimulen los mecanismos endógenos clave de la inflamación-resolución.

Vía de la epoxigenasa

Las epoxigenasas microsómicas del citocromo P450 oxigenan el ácido araquidónico, dando lugar a la formación de ácido epoxieicosatetraenoico (EET) y derivados hidroxiácidos (v. fig. 42-1). La vía de la epoxigenasa es importante en los tejidos que no expresan ciclooxigenasas ni lipoxigenasas, como ciertas células renales. La epoxigenación del ácido araquidónico produce cuatro EET diferentes, según el doble enlace del ácido araquidónico que se modifique. Los dihidroxi derivados de los EET, formados por hidrólisis, pueden regular el tono vascular al inhibir la Na^+/K^+-ATPasa en células del músculo liso vascular y pueden alterar la función renal al regular la absorción y la secreción de iones. Las futuras investigaciones podrán mostrar funciones más definitivas de los EET en la fisiología humana.

Isoprostanos

El ácido araquidónico esterificado por los fosfolípidos es susceptible de una peroxidación mediada por radicales libres, y la liberación de estos lípidos modificados del fosfolípido por la fosfolipasa A_2 da lugar a los isoprostanos (v. fig. 42-1). Durante el estrés oxidativo, se encuentran isoprostanos en la sangre a concentraciones mucho más altas que las de los productos de la ciclooxigenasa. Dos isoprostanos en concreto, 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ y 8-epi-PGE_2, son potentes vasoconstrictores. Los isoprostanos pueden activar el NKkB, la fosfolipasa C_γ, la proteína cinasa C y el flujo de calcio. *Debido a que la velocidad de formación de los isoprostanos depende de las condiciones de oxidación celular, las concentraciones de isoprostanos pueden ser indicativas de agresión oxidativa en una extensa variedad de patologías.* Las concentraciones urinarias de isoprostanos se utilizan como biomarcadores de la agresión oxidativa en síndromes isquémicos, lesión por reperfusión, ateroesclerosis y hepatopatías.

Inactivación metabólica de los eicosanoides locales

Las prostaglandinas, los leucotrienos, los tromboxanos y las lipoxinas se inactivan por hidroxilación, β-oxidación (que produ-

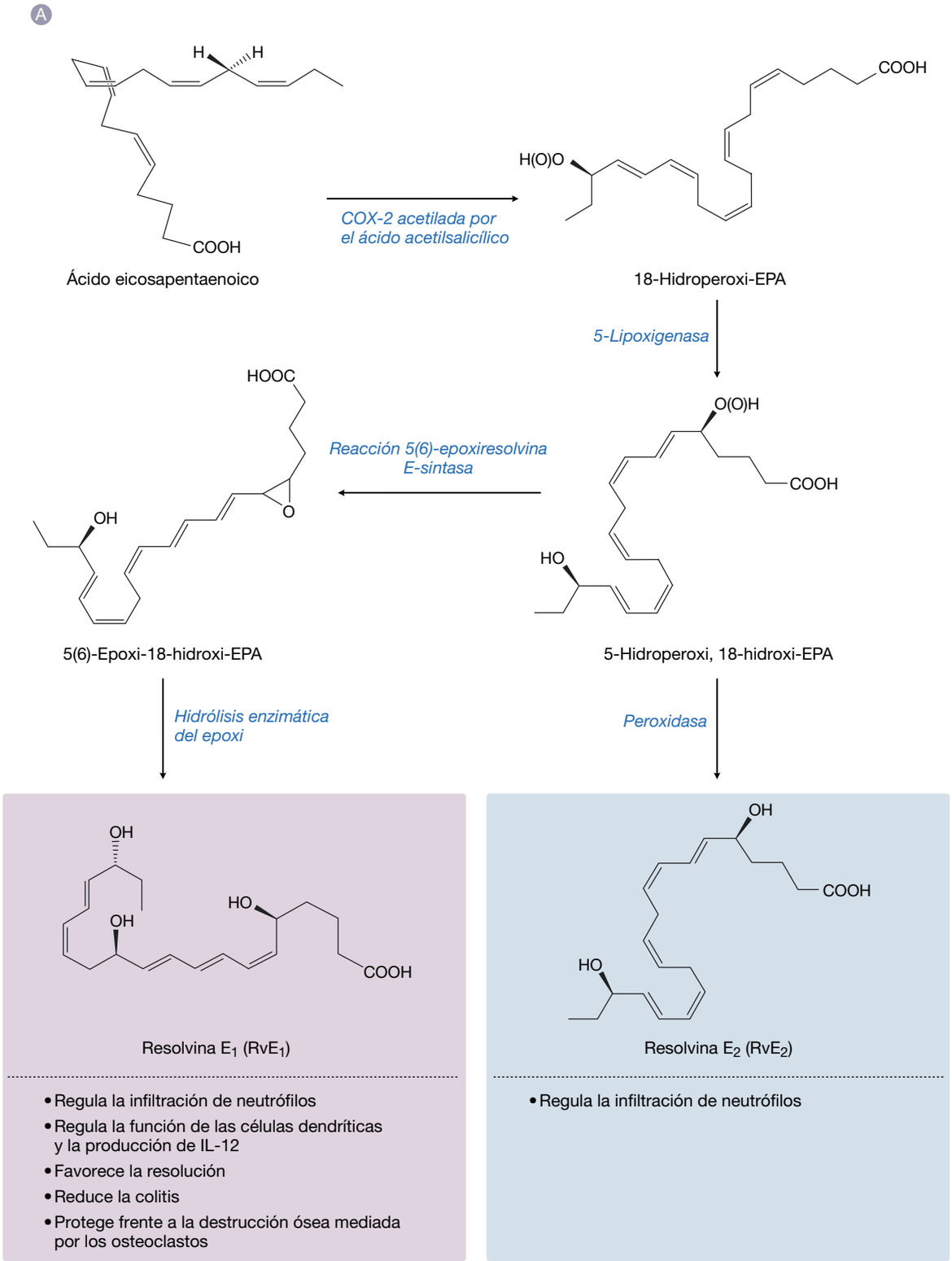


FIGURA 42-6. Resolvinas, protectinas y maresinas: biosíntesis y acciones de las nuevas familias de mediadores derivados del ácido ω-3. A) El ácido eicosapentaenoico (EPA) es el precursor de las resolvinas de serie E. **B** y **C)** El ácido docosahexaenoico (DHA) es el precursor de las resolvinas de serie D, protectinas y maresinas. A continuación se enumeran algunas de las principales funciones endógenas antiinflamatorias y facilitadoras de la resolución de algunos de los mediadores. Además, la resolvina D_1 regula la infiltración de los neutrófilos y la resolvina D_2 aumenta la fagocitosis y la eliminación *(continúa).*

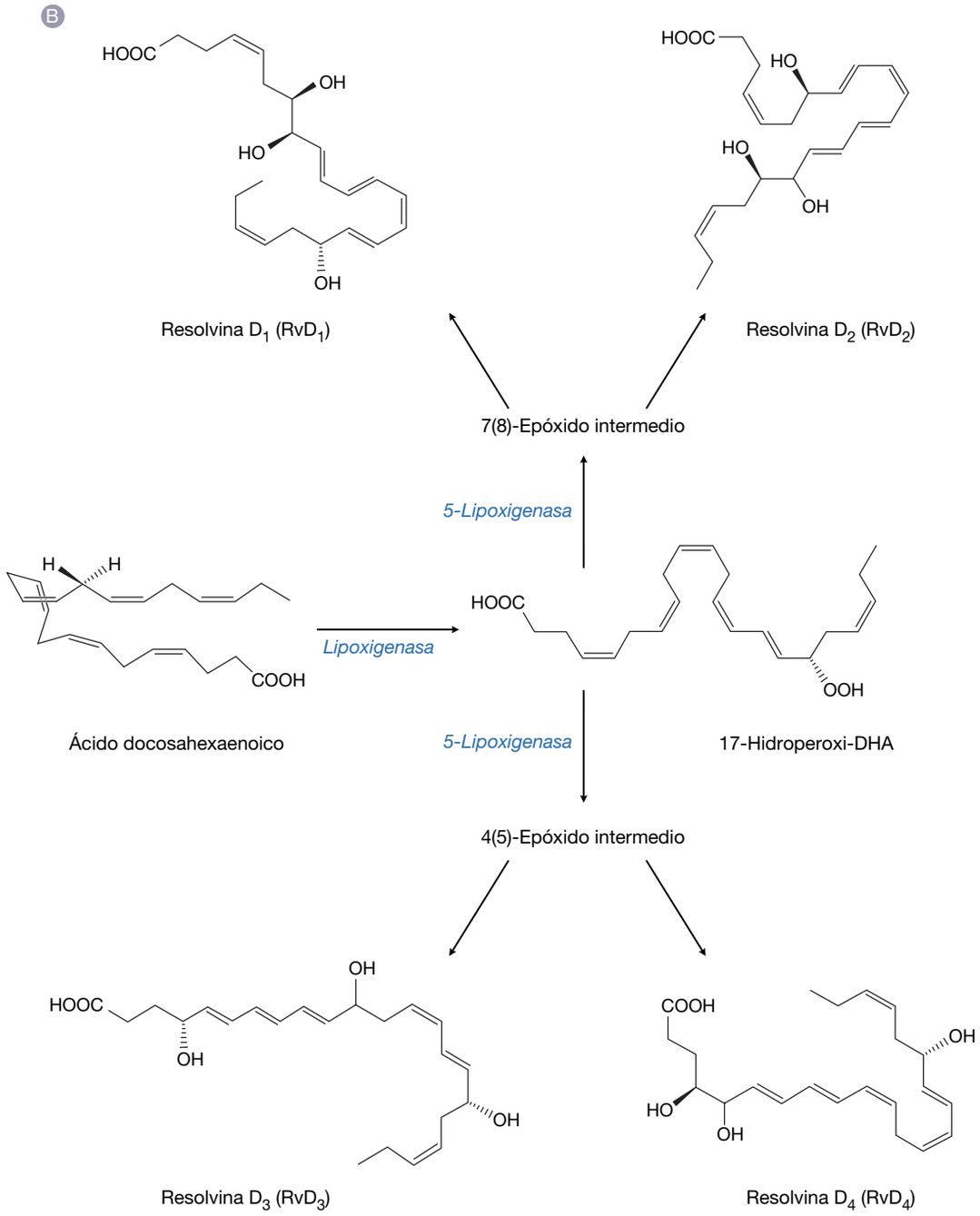


FIGURA 42-6. *(cont.)*

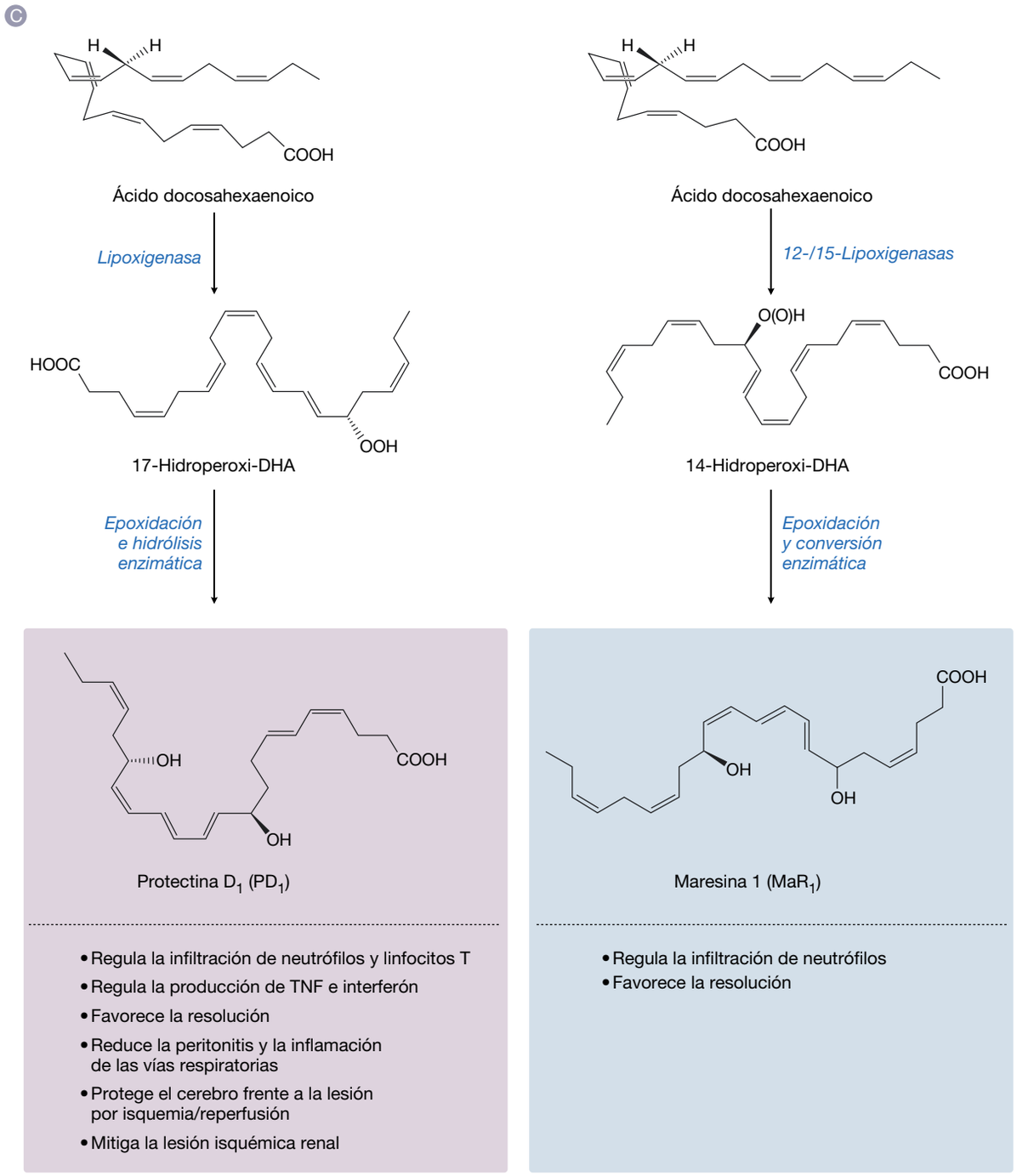


FIGURA 42-6. *(cont.)*

ce la pérdida de dos carbonos) o ω-oxidación (a derivados del ácido dicarboxílico). Estos procesos de degradación hacen las moléculas más hidrófilas y excretables por la orina.

Esquema integrado de la inflamación

Como se ha explicado anteriormente, los eicosanoides se forman localmente en numerosas reacciones complejas. No es necesario recordar cada mediador, sino entender el esquema general de estas vías biosintéticas. En esta sección, junto con la tabla 42-5, se ofrece una visión general concisa de las funciones fisiológicas de los eicosanoides relacionadas con la inflamación y la defensa del hospedador.

La inflamación aguda es el resultado de una red intrincada de interacciones moleculares y celulares inducidas por las respuestas a diversos estímulos, como traumatismo, isquemia, agentes infecciosos o reacciones de anticuerpos. La inflamación superficial aguda genera dolor, edema, eritema y calor local; la inflamación de las vísceras puede producir signos y síntomas similares (que, en ciertos casos, pueden producir la tumefacción de la envoltura de algún órgano) y alterar gravemente su función.

Los leucotrienos y las lipoxinas, además de los tromboxanos, las prostaglandinas y las prostaciclinas, son básicos en la generación, el mantenimiento y la mediación de las respuestas inflamatorias. La cascada inflamatoria se desencadena cuando las células de una región concreta se exponen a una sustancia extraña o son lesionadas. Esta lesión estimula una cascada local de citocinas (como interleucinas o factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]), que aumenta el ARNm de la COX-2 y las concentraciones de la enzima. La COX-2 facilita la producción de eicosanoides proinflamatorios y vasoactivos.

Las concentraciones localmente altas de PGE_2, LTB_4 y cisteinil leucotrienos potencian la acumulación y la infiltración de células inflamatorias al aumentar la circulación sanguínea y la permeabilidad vascular. El LTB_4 y el 5-HETE también participan en la atracción y la activación de los neutrófilos. El LTB_4, biosintetizado y liberado por los neutrófilos activados en el foco inflamatorio, recluta y activa más neutrófilos y linfocitos, de forma que estas células se adhieren a la superficie endotelial y transmigran hacia los espacios intersticiales. El aumento de la permeabilidad vascular también da lugar a una extravasación de líquido y a una infiltración celular, causando edema.

TABLA 42-5. Funciones de los eicosanoides en las fases de la inflamación

ACCIÓN	EICOSANOIDES IMPLICADOS
Vasoconstricción	$PGF_{2\alpha}$, TxA_2, LTC_4, LTD_4, LTE_4
Vasodilatación (eritema)	PGI_2, PGE_1, PGE_2, PGD_2, LXA_4, LXB_4, LTB_4
Edema (tumefacción)	PGE_2, LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4
Quimiotaxis, adhesión leucocitaria	LTB_4, HETE, LXA_4, LXB_4
Aumento de la permeabilidad vascular	LTC_4, LTD_4, LTE_4
Dolor e hiperalgesia	PGE_2, PGI_2, LTB_4
Calor local y fiebre sistémica	PGE_2, PGI_2, LXA_4

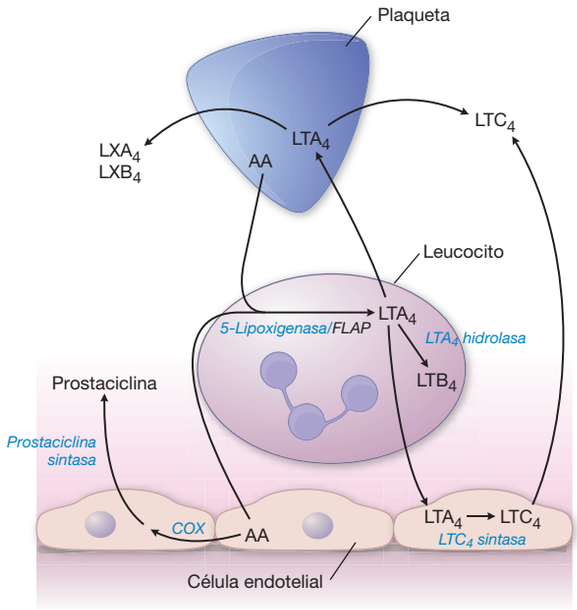


FIGURA 42-7. Ejemplos de biosíntesis transcelular. La biosíntesis transcelular se utiliza para generar localmente lipoxinas y cisteinil leucotrienos. En el ejemplo mostrado aquí, el leucocito (neutrófilo) obtiene el ácido araquidónico (AA) de las plaquetas y lo utiliza para sintetizar leucotrieno A_4 (LTA_4) y leucotrieno B_4 (LTB_4). El LTA_4 es transferido del leucocito a las plaquetas y células endoteliales, que sintetizan y secretan leucotrieno C_4 (LTC_4). Las plaquetas también sintetizan lipoxinas (LXA_4, LXB_4) a partir del LTA_4, y las células endoteliales sintetizan prostaciclina utilizando el AA de depósitos endógenos. Nótese que los eicosanoides sintetizados en cada tipo celular se determinan por el repertorio enzimático de esa célula; por ejemplo, los neutrófilos sintetizan principalmente LTA_4 y LTB_4 porque expresan 5-lipoxigenasa y LTA_4 hidrolasa, mientras que las células endoteliales biosintetizan prostaciclina y LTC_4 porque expresan COX-1, COX-2, prostaciclina sintasa y LTC_4 sintasa.

Con la agregación de una multitud de células inflamatorias, se explotan las **vías biosintéticas transcelulares** para generar eicosanoides (fig. 42-7). *En la biosíntesis transcelular, los intermediarios eicosanoides son donados de un tipo celular a otro para formar una mayor diversidad de mediadores químicos locales.* Esto demuestra la importancia de la adhesión celular y de la interacción intercelular en las respuestas inflamatorias e inmunitarias.

Los mecanismos de retroalimentación se diseñan para asegurar que la respuesta inflamatoria no pueda realizarse sin control. Las lipoxinas ayudan a resolver la inflamación y promover la recuperación de la homeostasis en los tejidos, los órganos y el organismo. Los eicosanoides derivados de la COX-2 también pueden actuar en la curación y resolución de las heridas. Por tanto, la secuencia temporal de eventos es básica para que se produzca una respuesta inflamatoria organizada. La PGE_2 inhibe las funciones de los linfocitos B y T y NK, mientras que el LTB_4 y los cisteinil leucotrienos regulan la proliferación de los linfocitos T. La PGE_2 y la PGI_2 son potentes sensibilizadores del dolor, y las lipoxinas reducen la nocicepción. Estos factores actúan de forma coordinada y regulan la transición de la inflamación aguda a la crónica (figs. 42-2, 42-4 y 42-6).

FISIOPATOLOGÍA DE LOS EICOSANOIDES

La inflamación y la respuesta inmunitaria son los mecanismos de que dispone el organismo para luchar contra los invasores extraños. El esquema general se diseña para eliminar el estímulo

causal y resolver la lesión tisular. En algunos casos, el propio mecanismo de respuesta provoca lesión tisular local, como cuando los neutrófilos activados liberan de forma inadvertida proteasas y especies reactivas del oxígeno al medio local. En otros casos, si las reacciones inflamatorias persisten demasiado tiempo o si el sistema inmunitario confunde una parte de lo propio como extraño, las respuestas erróneas pueden provocar una lesión tisular crónica y significativa.

A continuación se describen brevemente enfermedades inflamatorias seleccionadas en las que intervienen los eicosanoides, como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la glomerulonefritis, el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Entre otras enfermedades no explicadas aquí, pero que tienen una posible base inflamatoria relacionada con los eicosanoides, se incluyen ciertas afecciones cutáneas, las lesiones por reperfusión, la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias caracterizado por crisis intermitentes de disnea, tos y sibilancias. Los síntomas se deben a una inflamación crónica de las vías respiratorias, hiperreactividad, constricción y obstrucción. En el asma, los antígenos en los pulmones estimulan las cascadas de citosinas dando lugar a la formación de prostaglandinas (p. ej., PGD_2) y leucotrienos. La formación de LTB_4 atrae células inflamatorias y favorece la agregación celular. El LTB_4 actúa principalmente en los linfocitos B para causar la activación, proliferación y diferenciación celular. También favorece la expresión de receptores FcεRII (es decir, receptores de la cadena constante de los anticuerpos IgE) en los mastocitos y basófilos; estos receptores se unen a la IgE liberada por los linfocitos B estimulados por el antígeno. El LTC_4 y el LTD_4 son broncoconstrictores muy potentes (conocidos originalmente como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, SRS-A), más de 1 000 veces más potentes que la histamina. Estos cisteinil leucotrienos también provocan la secreción de moco por el epitelio respiratorio, además de alterar la eliminación de moco al inhibir el movimiento de los cilios en el epitelio respiratorio. La secreción de moco aumenta por los neutrófilos y eosinófilos, y acaba siendo parte del exudado inflamatorio que tapona las vías respiratorias. El LTD_4 y el LTE_4 también reclutan eosinófilos hacia las vías respiratorias asmáticas; los eosinófilos integran las señales de los linfocitos T y, al activarse, liberan factores que dañan el epitelio respiratorio y aumentan la inflamación local de las vías respiratorias.

En modelos murinos de asma, en los que se ha inactivado el gen de la 5-LOX o del $CisLT_1$, se observa una reducción de la hiperrespuesta y de la infiltración leucocitaria en las vías respiratorias. Estos resultados ponen de relieve el importante papel de los leucotrienos en la patogenia del asma. Más adelante se explica el papel de los inhibidores de los leucotrienos en el tratamiento del asma; para más información, véase el capítulo 47.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son dos enfermedades inflamatorias idiopáticas, crónicas, recidivantes y ulcerativas del aparato digestivo. Aunque son patológicamente distintas, la producción elevada de LTB_4 en la mucosa afectada produce una infiltración leucocitaria anormal en el parénquima en ambas enfermedades. La inflamación crónica y la infiltración leucocitaria provocan una lesión progresiva de la mucosa, con cambios histológicos manifiestos. La enfermedad de Crohn se caracteriza por lesión focal, úlceras fisuradas y granulomas, mientras que en la colitis ulcerosa se encuentra inflamación mucosa y dilatación del colon. Las dos enfermedades aumentan el riesgo de adenocarcinoma de colon en las áreas afectadas. Los análogos estables de la lipoxina A_4 son tratamientos eficaces en modelos murinos de enfermedad de Crohn e inflamación intestinal y pueden ser un prometedor enfoque farmacológico para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, sistémica y crónica que afecta principalmente a las articulaciones, pero también a la piel, el sistema cardiovascular, los pulmones y los músculos. Afecta hasta al 1,5 % de los norteamericanos y es tres veces más prevalente en las mujeres que en los hombres. La afectación autoinmunitaria de las proteínas de las articulaciones normales provoca inflamación, con la liberación local resultante de citocinas, TNF, factores de crecimiento e interleucinas, que inducen la expresión de COX-2. *Las concentraciones de COX-2 y PGE_2 están notablemente elevadas en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas.* La PGE_2 estimula las vías del dolor y otros eicosanoides derivados de la COX-2, y los leucotrienos derivados de la 5-LOX activan el endotelio circundante para reclutar células inflamatorias. Los macrófagos liberan colagenasa y proteasas, mientras que la actividad de los linfocitos da lugar a la formación de inmunocomplejos; ambos procesos lesionan aún más el tejido articular y proporcionan sustratos que aceleran la inflamación crónica. Entre los hallazgos comunes se incluyen sinovitis, leucocitosis, nódulos reumatoides y la presencia de factor reumatoide (un anticuerpo circulante anti-IgG).

Como norteamericana en la quinta década de la vida, la señora G. pertenece a un grupo de riesgo más alto de artritis reumatoide. La destrucción autoinmunitaria de las articulaciones se tradujo en los resultados de un aumento de la velocidad de sedimentación globular (compatible con un estado de inflamación crónica), leucocitosis sinovial y la pérdida progresiva de movilidad y función articular. Para información adicional sobre la artritis reumatoide, véase el capítulo 45.

Glomerulonefritis

La glomerulonefritis abarca un gran grupo de patologías renales inflamatorias que, al final, causan una insuficiencia renal por deterioro de la hemodinámica renal y de la filtración glomerular. La activación local del complemento potencia la infiltración de neutrófilos y macrófagos. La infiltración del glomérulo es un hallazgo patológico característico y precoz que está relacionado con concentraciones anormales de LTB_4, que es biosintetizado por la LTA_4 hidrolasa en el mesangio renal, y que facilita la adhesión de neutrófilos al mesangio glomerular y el epitelio. El LTA_4 también es un sustrato para la biosíntesis de LTC_4 y LTD_4. Todos los cisteinil leucotrienos (LTC_4, LTD_4, LTE_4 y LTF_4) promueven la proliferación endotelial y mesangial. Los cisteinil leucotrienos también alteran directamente la función glomerular; en concreto, LTC_4 y LTD_4 disminuyen el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular por vasoconstricción de las arteriolas y contracción de los espacios mesangiales. Los estudios con inhibidores han confirmado las funciones de los leucotrienos en la glomerulonefritis: los inhibidores de la LOX administrados en las fases iniciales de la glomerulonefritis impiden la inflamación glomerular y los signos de lesión estructural, y los inhibidores de la LOX y los antagonistas del receptor LTD_4 aumentan la filtración glomerular y disminuyen la proteinuria.

Es de señalar que el mesangio renal expresa LTA_4 hidrolasa y 12-LOX, confiriendo la capacidad de sintetizar LTB_4 o LXA_4 a partir del LTA_4 derivado de los leucocitos. A concentraciones bajas, el LTA_4 se utiliza principalmente en la formación de LTB_4; estas condiciones se corresponden con el inicio de la inflamación o con una inflamación crónica poco intensa. Por el contrario, cuando las concentraciones de LTA_4 son relativamente altas, como sucede en la inflamación de larga duración, el LTA_4 se convierte principalmente en LXA_4, que tiene un impacto autoinhibidor, contrarregulador de la respuesta inflamatoria. En el glomérulo, el LXA_4 contrarresta las consecuencias proinflamatorias perjudiciales de los leucotrienos, además del efecto de los leucotrienos en la filtración glomerular, en parte por un aumento del flujo arteriolar aferente por vasodilatación.

Cáncer

Estudios epidemiológicos a largo plazo han sugerido una correlación entre el tratamiento crónico con AINE y el descenso en la incidencia de cáncer colorrectal. Los adenomas y carcinomas colorrectales humanos expresan abundante COX-2; se han hallado resultados similares en adenocarcinomas gástricos y tumores de mama. En estos tejidos, se piensa que la COX-2 genera PGE_2 y otros eicosanoides que favorecen el crecimiento tumoral. La localización perinuclear de la COX-2 (v. tabla 42-1) sugiere el potencial papel intracelular de los productos eicosanoides en la oncogenia. Algunos derivados eicosanoides pueden unirse a homólogos de la familia de factores de transcripción del receptor del ácido retinoico (RXR), que intervienen en muchas funciones, como la regulación del crecimiento y la diferenciación celulares. La sobreexpresión de COX-2 generaría eicosanoides que podrían inundar las vías de señalización de RXR y proporcionar estímulos de crecimiento excesivos. Se está buscando un inhibidor de la COX-2 como tratamiento profiláctico para pacientes con poliposis adenomatosa familiar, con riesgo de cáncer colorrectal (v. la discusión sobre inhibidores de la COX-2, a continuación).

Enfermedad cardiovascular

El TxA_2 derivado de las plaquetas es un mediador importante de la trombosis en los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con y sin elevación del segmento ST) y otras enfermedades cardiovasculares; el AAS, un inhibidor de la COX, es un antiplaquetario eficaz en la profilaxis y el tratamiento de estas enfermedades (v. a continuación y cap. 22). Se piensa que la producción intravascular de leucotrienos durante la rotura de las placas ateromatosas participa en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. En estudios recientes se ha sugerido que la lipoxigenasa, la FLAP y la LTA_4 hidrolasa están genéticamente relacionadas con el infarto de miocardio, y que los inhibidores de la 5-LOX, los antagonistas de la FLAP y los inhibidores de la LTA_4 hidrolasa podrían representar nuevas clases de fármacos para el tratamiento de la ateroesclerosis y el infarto de miocardio.

► CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La intervención farmacológica en la biosíntesis y la acción de los eicosanoides es especialmente útil para controlar la inflamación y restablecer la homeostasis. Las intervenciones farmacológicas pueden centrarse en cualquiera de los numerosos pasos explicados anteriormente para conseguir los efectos deseados con selectividad tisular, espacial y temporal. Las estrategias incluyen alterar la expresión de enzimas clave, inhibir de forma competitiva y no competitiva la actividad de enzimas específicas (p. ej., PGE_2 sintasa), activar los receptores con agonistas exógenos de los receptores, e impedir la activación de los receptores con antagonistas exógenos de los receptores. Igual que sucede en todos los aspectos de la medicina, los beneficios terapéuticos deben sopesarse frente a los posibles efectos adversos.

Inhibidores de la fosfolipasa

La inhibición de la fosfolipasa A_2 impide la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos celulares, el paso limitante de la rapidez en la biosíntesis de los eicosanoides. En ausencia de mediadores proinflamatorios derivados del ácido araquidónico, la inflamación se limita.

Los **glucocorticoides** (también conocidos como corticoides, que incluyen **prednisona, prednisolona** y **dexametasona**) son la base del tratamiento de numerosas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Los glucocorticoides inducen una familia de proteínas secretadas dependientes del calcio y los fosfolípidos llamadas **lipocortinas.** Las lipocortinas interfieren la acción de la fosfolipasa A_2 y, por tanto, limitan la disponibilidad de ácido araquidónico. También inducen a las anexinas, como la anexina 1 y sus péptidos derivados. A su vez, las anexinas actúan en los receptores acoplados a la proteína G de los leucocitos para bloquear las respuestas proinflamatorias y potenciar los mecanismos antiinflamatorios endógenos; un mecanismo antiinflamatorio comporta la activación del receptor de la lipoxina A_4. Los glucocorticoides también inhiben la acción de la COX-2 y la formación de prostaglandinas por varios mecanismos: *1)* reprimen el gen de la COX-2 y la expresión enzimática; *2)* reprimen la expresión de las citocinas que activan la COX-2, y *3)* como se ha observado anteriormente, limitan el depósito disponible de sustrato (ácido araquidónico) de la COX-2 por bloqueo indirecto de la fosfolipasa A_2. Debido a esta supresión importante y global de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, los glucocorticoides se utilizan para tratar diversas enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 45).

Se están desarrollando moléculas pequeñas inhibidoras de fosfolipasas específicas; estos compuestos pueden tener menos efectos adversos en comparación con los asociados al uso de glucocorticoides. Para una explicación más extensa de los efectos de los glucocorticoides, véase el capítulo 28.

Inhibidores de la ciclooxigenasa

Los inhibidores de la vía de la ciclooxigenasa son algunos de los fármacos más prescritos en medicina. Los fármacos más utilizados de esta clase son los AINE y el paracetamol.

Inhibidores tradicionales no selectivos: AINE

Los AINE son importantes por sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas combinadas. El fin último de la mayoría de tratamientos con AINE es inhibir la formación de eicosanoides proinflamatorios mediada por la COX y limitar la extensión de la inflamación, la fiebre y el dolor. La actividad antipirética de los fármacos probablemente está relacionada con su capacidad para disminuir las concentraciones de PGE_2, especialmente en la región cerebral que rodea al hipotálamo. *A pesar de los beneficios de los AINE actuales, estos fármacos sólo suprimen los signos de la respuesta inflamatoria subyacente, pero no necesariamente invierten ni resuelven el proceso inflamatorio.*

En el último siglo se han desarrollado numerosos AINE; la mayoría son derivados de ácidos carboxílicos policíclicos. A excepción del AAS, todos los AINE actúan como inhibidores re-

versibles y competitivos de la ciclooxigenasa (v. fig. 42-2). Estos fármacos bloquean el canal hidrófobo de la ciclooxigenasa donde se une el ácido araquidónico, su sustrato, evitando así la conversión del ácido araquidónico en PGG_2. Los AINE tradicionales inhiben la COX-1 y la COX-2 en diferentes grados de intensidad. A causa de la inhibición de la COX-1, el tratamiento a largo plazo con AINE tiene muchos efectos perjudiciales. Se eliminan las funciones citoprotectoras de los productos eicosanoides de la COX-1, causando una **gastropatía inducida por AINE** que incluye dispepsia, gastrotoxicidad, lesión subepitelial y hemorragia, erosión de la mucosa gástrica, ulceración importante y necrosis de la mucosa gástrica. Igual que la señora G., los pacientes con úlcera gástrica pueden tener una hemorragia gástrica, donde la reacción de la hemoglobina con el ácido gástrico produce hematemesis o vómitos de material que, al ser regurgitado, tiene el color y la consistencia del poso de café. También se altera la regulación del flujo sanguíneo renal, con un descenso de la filtración glomerular y la posible aparición de isquemia renal, necrosis papilar, nefritis intersticial e insuficiencia renal. Los resultados de estudios sobre los efectos de los inhibidores de la COX-2 (v. a continuación) han llevado a reinvestigar los efectos de los inhibidores de la COX-1 y los AINE tradicionales, con el resultado de que estas clases de fármacos también pueden asociarse a riesgos cardíacos. La Food and Drug Administration (FDA) ha pedido a los fabricantes de AINE de venta sin receta que actualicen la ficha técnica con información específica sobre los riesgos cardiovasculares y que «recuerden a los pacientes que la dosis y duración del tratamiento con estos productos es limitada». Los estudios epidemiológicos sugieren que entre un 20 % y 30 % de las hospitalizaciones de pacientes mayores de 60 años pueden ser debidas a las complicaciones derivadas del uso de los AINE.

La funcionalidad como ácidos orgánicos de los AINE les otorga importantes propiedades farmacocinéticas, como la absorción intestinal casi completa, la unión a la albúmina plasmática, la acumulación en las células en el foco inflamatorio y una excreción renal eficaz. Los AINE pueden dividirse en clases de semivida corta (<6 h) y larga (>10 h). Los AINE con semividas de eliminación largas son el **naproxeno,** el **salicilato,** el **piroxicam** y la **fenilbutazona.**

La clasificación química de los AINE se basa en la estructura de un grupo clave de cada subclase (fig. 42-8). A continuación se tratan los grupos de AINE por clase química; después de la descripción de los fármacos individuales se explica la elección de un AINE concreto para una situación clínica dada.

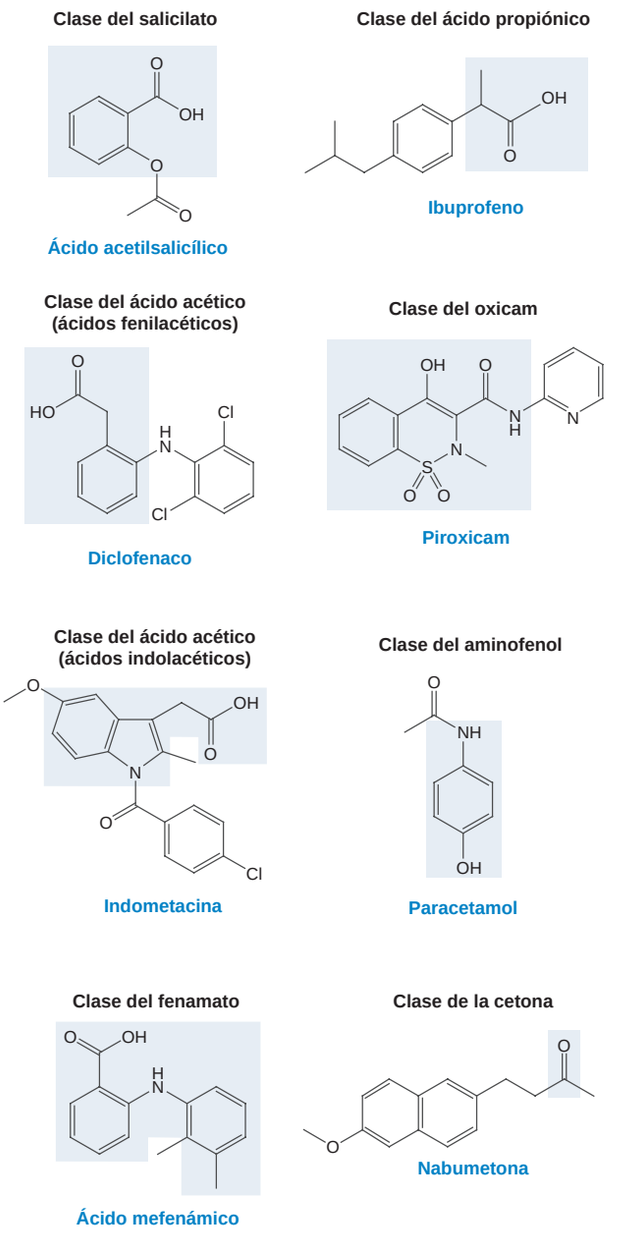


FIGURA 42-8. Clases estructurales de los AINE. Los AINE en general son moléculas hidrófobas, muchas de las cuales con un grupo de ácido carboxílico. Se dividen en clases según uno o más de los grupos clave de su estructura. El grupo común en los miembros de cada clase se resalta con un cuadro. La estructura ayuda a determinar las propiedades farmacocinéticas de cada AINE. Nótese que el paracetamol no es realmente un AINE, porque sólo tiene propiedades antiinflamatorias débiles; este fármaco se incluye aquí porque, igual que los AINE, se utiliza con frecuencia por sus efectos analgésicos y antipiréticos.

Salicilatos

Los salicilatos incluyen el **ácido acetilsalicílico (AAS)** y sus derivados. El AAS es el AINE más antiguo y se usa ampliamente para tratar el dolor de leve a moderado, la cefalea, la mialgia y la artralgia. *A diferencia de otros AINE, el AAS actúa de forma irreversible por acetilación del sitio activo del residuo de serina en la COX-1 y la COX-2.* La acetilación de la COX-1 destruye la actividad de la ciclooxigenasa, evitando la formación de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina derivados de la COX-1. Los salicilatos (junto con la indometacina, el piroxicam y el ibuprofeno) también pueden inhibir el estallido oxidativo neutrófilo al reducir la actividad de la NADPH oxidasa.

El AAS se utiliza a dosis bajas diarias como antitrombógeno para la profilaxis y el tratamiento ulterior de los síndromes coronarios agudos y el ictus isquémico. Recuérdese que el AAS es antitrombógeno por la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, que impide la biosíntesis de TxA_2 en las plaquetas. En la hora siguiente a la administración del AAS, la actividad de la COX-1 en las plaquetas existentes se destruye de forma irreversible. Las plaquetas, que son anucleadas, no pueden sintetizar proteína nueva. Por tanto, las enzimas COX-1 acetiladas de forma irreversible no pueden sustituirse por proteínas recién sintetizadas y la actividad ciclooxigenasa plaquetaria es inhibida de forma irreversible durante la supervivencia de la plaqueta circulante (unos 10 días). Aunque el AAS también inhibe de forma irreversible la COX-1 y la COX-2 de las células endoteliales vasculares, éstas pueden sintetizar nueva ciclooxigenasa y, por tanto, reanudar la síntesis de PGI_2. *Por tanto, una única administración de AAS disminuye du-*

rante varios días la cantidad de tromboxano que puede formarse, desplazando el equilibrio TxA_2/PGI_2 hacia la vasodilatación, la inhibición plaquetaria y la antitrombogenia mediada por la PGI_2.

La inhibición de la COX-2 mediada por el AAS impide la formación de prostaglandinas. A diferencia de la COX-1, que es totalmente inactivada por el AAS, la COX-2 modificada por el AAS conserva una parte característica de su actividad catalítica y puede formar un nuevo producto, el 15-(R)-HETE, a partir del ácido araquidónico. Por analogía con la biosíntesis de las lipoxinas (v. fig. 42-5), la 5-LOX convierte el 15-(R)-HETE en 15-epi-lipoxinas, que son estereoisómeros relativamente estables (epímeros en el carbono 15) de lipoxinas que en general se llaman **lipoxinas activadas por el AAS** (**ATL,** *aspirin-triggered lipoxins*). *Las 15-epi-lipoxinas imitan las funciones de las lipoxinas como antiinflamatorios*. Pueden representar otro mecanismo endógeno de la antiinflamación y su producción interviene, al menos en parte, en los efectos antiinflamatorios del AAS. El desarrollo de análogos de las 15-epi-lipoxinas podría dar lugar a antiinflamatorios sin los efectos adversos asociados a la inhibición de la COX-1.

El AAS es, en general, bien tolerado. Sus principales efectos adversos son la gastropatía y la nefropatía comunes a todos los AINE. El tratamiento a largo plazo con AAS puede producir una ulceración y hemorragia digestiva, nefrotoxicidad y lesión hepática. Los AINE deberían utilizarse con precaución, o no utilizarse, en pacientes con insuficiencia renal y cardíaca. Dos toxicidades exclusivas son la **hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por el AAS** en asmáticos (la llamada *asma sensible al AAS*) y el **síndrome de Reye.** La prevalencia de sensibilidad al AAS entre pacientes con asma es de un el 10 %. La exposición al AAS en estos pacientes produce congestión ocular y nasal, además de obstrucción grave de las vías respiratorias. Los pacientes sensibles al AAS también pueden ser reactivos a otros AINE, como la indometacina, naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenámico y fenilbutazona. Una posible etiología de la sensibilidad al AAS/AINE en asmáticos es que la exposición a estos fármacos aumenta las concentraciones de leucotrienos, que intervienen en la patogenia del asma (v. fig. 42-1).

El síndrome de Reye es una enfermedad caracterizada por encefalopatía hepática y esteatosis hepática en niños pequeños. El tratamiento con AAS durante una infección vírica febril se ha visto implicado como causa potencial de la lesión hepática. Aunque no se ha establecido definitivamente una relación causal entre el AAS y el síndrome de Reye, en general no se administra AAS a niños por miedo a que se produzca. En vez de AAS, en niños se utiliza paracetamol.

Derivados del ácido propiónico

Entre los AINE derivados del ácido propiónico se encuentan el **ibuprofeno,** el **naproxeno,** el **ketoprofeno** y el **flurbiprofeno.** El ibuprofeno es un analgésico relativamente potente utilizado en la artritis reumatoide (en el caso de la señora G., para aliviar el dolor intermitente), la artrosis, la espondilitis anquilosante, la gota y la dismenorrea primaria. El naproxeno tiene una semivida plasmática larga, es 20 veces más potente que el AAS, inhibe directamente la función leucocitaria y causa menos efectos adversos gastrointestinales que el AAS.

Derivados del ácido acético

Entre los AINE derivados del ácido acético se encuentran los ácidos indolacéticos –**indometacina, sulindaco** y **etodolaco**– y los ácidos fenilacéticos **diclofenaco** y **ketorolaco** (un derivado del ácido fenilacético sustituido). Además de inhibir la ciclooxigenasa, muchos de los AINE derivados del ácido acético promueven la incorporación de ácido araquidónico no esterificado en los triglicéridos, reduciendo, por tanto, la disponibilidad del sustrato de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa. La indometacina es un inhibidor directo de la motilidad de los neutrófilos, pero los pacientes no lo toleran tan bien como el ibuprofeno. El diclofenaco también reduce las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico al alterar el transporte celular de ácidos grasos. El diclofenaco es un antiinflamatorio más potente que la indometacina y el naproxeno y se utiliza de forma extensa en el tratamiento del dolor asociado a los cálculos renales. El ketorolaco se emplea principalmente por sus potentes propiedades analgésicas, en especial en pacientes postoperatorios; sin embargo, en parte por su potencia y por sus efectos adversos, no se utiliza durante más de 3-5 días.

Los AINE derivados del ácido acético se utilizan sobre todo para aliviar los síntomas en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide, la artrosis, la espondilitis anquilosante y otros trastornos osteomusculares. Su empleo provoca ulceración gastrointestinal y, raramente, hepatitis e ictericia. La indometacina también está indicada en el cierre del conducto arterial persistente en los recién nacidos al inhibir los eicosanoides vasodilatadores PGE_2 y PGI_2.

Derivados del oxicam

El **piroxicam** es tan eficaz como el AAS, el naproxeno y el ibuprofeno en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, aunque se tolera mejor. También tiene efectos en la modulación de la función neutrófila al inhibir la colagenasa, la proteoglucanasa y el estallido oxidativo. Por su semivida extremadamente larga, puede administrarse una vez al día. Igual que otros AINE, el piroxicam tiene efectos adversos gastrointestinales, como ulceración gástrica, y prolonga el tiempo de sangría por su efecto antiplaquetario.

Derivados del ácido fenámico

Los dos AINE derivados del fenamato son el **ácido mefenámico** y el **ácido meclofenámico**. Ambos inhiben las ciclooxigenasas, pero también antagonizan los receptores de los prostanoides en diferente intensidad. Debido a que tienen menos actividad antiinflamatoria y son más tóxicos que el AAS, su uso ofrece pocas ventajas. El ácido mefenámico se utiliza para la dismenorrea primaria y el ácido meclofenámico para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis.

AINE derivados de la cetona

La **nabumetona** es un profármaco cetona que se oxida *in vivo* a la forma ácida activa. En comparación con otros AINE no selectivos, tiene actividad preferente frente a la COX-2. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales es relativamente baja, aunque con frecuencia se produce cefalea y mareo.

Paracetamol

El **paracetamol** a veces se clasifica con los AINE, pero técnicamente no lo es: *aunque el paracetamol tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares al AAS, el efecto antiinflamatorio es insignificante por su débil inhibición de las ciclooxigenasas*. No obstante, el tratamiento con paracetamol puede ser útil en pacientes, como los niños, con riesgo de sufrir los efectos adversos del AAS. El efecto adverso más importante del paracetamol es la hepatotoxicidad. La biotransformación del paracetamol por las enzimas hepáticas del citocromo P450 produce un metabolito reactivo, destoxificado normalmente por conjugación con el glutatión. Una sobredosis de paracetamol puede agotar los depósitos de glutatión, causando lesión celular y oxidativa y, en casos graves, una necrosis hepática aguda (v. cap. 5).

Selección del AINE adecuado

Los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de los AINE parecen variar entre los muchos fármacos de esta clase. Sin embargo, a pesar de las diferencias químicas, la selectividad tisular y la enzimática, la farmacocinética y la farmacodinámica, las diferencias en la eficacia pueden no ser clínicamente significativas. En general, la justificación y la elección de los AINE no determinan diferencias sustanciales en el tratamiento de la artritis reumatoide o la artrosis. Sin embargo, el tratamiento satisfactorio con los AINE aún se considera más un arte que una ciencia, y debería dirigirse, en cada paciente, a alcanzar los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos deseados, además de minimizar los efectos adversos. Los efectos adversos gástricos del tratamiento a largo plazo con AINE pueden reducirse con la coadministración de antagonistas del receptor H_2 de la histamina o inhibidores de la bomba de protones (v. cap. 46).

Inhibidores de la COX-2

Como se ha indicado anteriormente, el tratamiento a largo plazo con AINE puede asociarse a efectos adversos gastrointestinales graves, que se cree están causados por la inhibición de la COX-1 gastrointestinal. Se planteó la hipótesis de que la inhibición selectiva de la COX-2 podría tener la ventaja teórica de inhibir los mediadores químicos responsables de la inflamación, manteniendo, al mismo tiempo, los efectos citoprotectores de los productos de la actividad de la COX-1.

Inhibidores selectivos de la COX-2

Aunque la COX-2 no se identificó hasta la década de 1990, las intensas investigaciones rápidamente llevaron al desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 para uso clínico. *En comparación con la COX-1, la COX-2 tiene un mayor canal hidrófobo por el que el sustrato (ácido araquidónico) entra en el sitio activo.* Pequeñas diferencias estructurales entre la COX-1 y la COX-2 permitieron el desarrollo de fármacos con acción preferente sobre la COX-2.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 –**celecoxib, rofecoxib, valdecoxib** y **meloxicam** (fig. 42-9)– son derivados del ácido sulfónico con una selectividad 100 veces mayor por la COX-2 que por la COX-1. La inhibición relativa de las dos isozimas de la ciclooxigenasa en un tejido también es una función del metabolismo del fármaco, la farmacocinética y, posiblemente, de los polimorfismos enzimáticos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a los AINE tradicionales, pero no comparten las acciones antiplaquetarias de los inhibidores de la COX-1. Se han autorizado varios coxibs para el tratamiento de la artrosis, la artritis reumatoide, el dolor agudo en los adultos y la dismenorrea primaria. Sin embargo, respecto a otros AINE, no se conoce bien el perfil de seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2. Por el momento, el único fármaco autorizado en Estados Unidos es el celecoxib. El rofecoxib se retiró del mercado mundial en 2004 por un aumento de la trombogenia por el uso prolongado, que se manifestaba con infarto de miocardio e ictus; el valdecoxib se retiró en 2005.

El aumento de la trombogenia descubierto por el uso clínico puede deberse a la inhibición prolongada de la COX-2 vascular en las células endoteliales, que reduce la formación de PGI_2. Además, la inhibición de la COX-2 puede generar problemas en la curación de heridas, la angiogenia y la resolución de la inflamación. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son mucho más costosos que dosis equivalentes de muchos AINE, especialmente AAS e indometacina. Nótese que el médico de la señora G. intentó aprovechar la relativa seguridad gastrointestinal de los

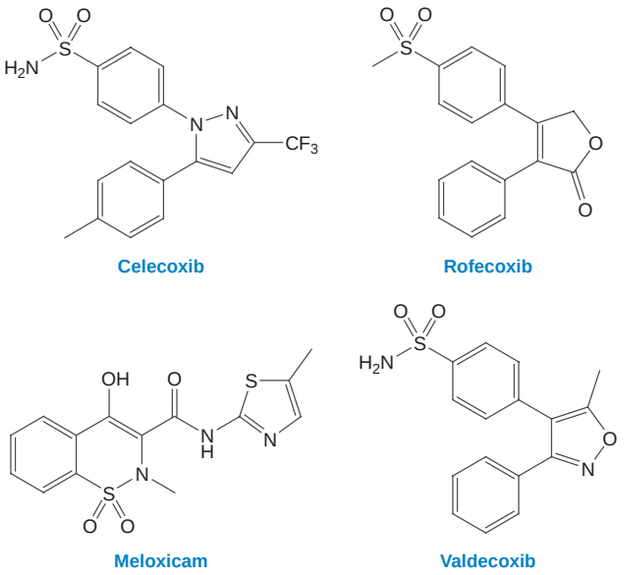


FIGURA 42-9. Inhibidores selectivos de la COX-2. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son derivados hidrófobos del ácido sulfónico. Igual que los AINE tradicionales, estas moléculas bloquean el canal hidrófobo que conduce al sitio activo de la ciclooxigenasa y, por tanto, inhiben la enzima. Nótese que estos inhibidores generalmente son moléculas más grandes que los AINE. Estos fármacos inhiben con preferencia la COX-2 en comparación con la COX-1 porque el canal hidrófobo de la COX-2 es mayor que el de la COX-1. (Es decir, los inhibidores selectivos de la COX-2 son demasiado voluminosos para acceder al canal hidrófobo más pequeño de la COX-1.) Los inhibidores selectivos de la COX-2 muestran una selectividad unas 100 veces mayor por la COX-2 que por la COX-1.

inhibidores selectivos de la COX-2 cuando cambió el ibuprofeno por un inhibidor de la COX-2, en parte por los síntomas y las pruebas endoscópicas de gastropatía inducida por AINE. Sin embargo, se admite cada vez más que los inhibidores de la COX-2 pueden no ser tan ventajosos, como se pensaba antes, sobre los AINE tradicionales en la reducción de la gastropatía y la hemorragia digestiva. Por ejemplo, en un estudio de rofecoxib se demostró un aumento cinco veces superior de hemorragia digestiva alta en comparación con el placebo. Un posible mecanismo de esta toxicidad podría ser el efecto adverso de los inhibidores de la COX-2 en la curación de las úlceras gástricas.

El celecoxib sigue siendo el único inhibidor selectivo de la COX-2 autorizado por la FDA. Las indicaciones actualmente autorizadas son artrosis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil (más de 2 años de edad), espondilitis anquilosante, dolor agudo en adultos y dismenorrea primaria. También está autorizado para reducir el número de pólipos colorrectales adenomatosos en individuos con **poliposis adenomatosa familiar.** Disminuye la actividad del receptor δ activado por los proliferadores de los peroxisomas (PPARδ, *proliferator activated receptor* δ), un factor de transcripción que forma heterodímeros con los factores de transcripción RXR que intervienen en la regulación del crecimiento. Aún no está claro si los inhibidores de la COX-2 se unen directamente al PPARδ o si llevan indirectamente a la producción de otras moléculas que lo inhiben. En cualquier caso, la inhibición del PPARδ impide la señalización a través de la vía del PPARδ y elimina, por tanto, el potente estímulo mitógeno que podría favorecer el desarrollo de un cáncer de colon.

Igual que otros coxibs, la ficha técnica del celecoxib incluye una advertencia sobre el aumento de episodios trombóticos cardiovasculares, posiblemente mortales y posiblemente dependientes de la dosis y la duración (infarto de miocardio e

ictus). También aumenta los riesgos de hipertensión, edema e insuficiencia cardíaca, en especial a dosis altas. Está contraindicado en el tratamiento del dolor asociado a la derivación coronaria.

Una primera consideración en la prescripción del tratamiento analgésico con un coxib es si un paciente tiene la necesidad concurrente de tomar un antiinflamatorio. Si el paciente requiere principalmente analgesia, entonces el paracetamol puede ser suficiente, quizá combinado con otros analgésicos o tratamientos complementarios (p. ej., en las artropatías, considerar la fisioterapia o la intervención quirúrgica). Si, no obstante, existe una indicación establecida de tratamiento antiinflamatorio crónico y también un factor de riesgo de gastropatía (p. ej., antecedentes de úlcera, edad avanzada, tratamiento antiplaquetario, anticoagulante o glucocorticoideo concomitante), entonces puede considerarse un coxib o un régimen combinado con un AINE y un inhibidor de la bomba de protones. En todos los casos, deben considerarse los riesgos de los coxibs en pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular como parte del análisis global riesgo/beneficio.

Se esperaba que los inhibidores de la COX-2 de segunda generación en desarrollo –como parecoxib (un profármaco hidrosoluble del valdecoxib), etoricoxib y lumiracoxib– tendrían una mayor selectividad por la COX-2 respecto a la COX-1 y no tendrían los efectos cardiovasculares adversos de los inhibidores de la COX-2 existentes. Sin embargo, se cuestiona el desarrollo clínico adicional de esta clase de fármacos.

Inhibidores de las citocinas

Las citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-1 estimulan la producción de prostaglandinas y regulan al alza la COX-2. Las nuevas tecnologías moleculares han permitido inhibir la acción de estas citocinas y, por tanto, inhibir el proceso por el que un estímulo nocivo activa la COX-2 e inicia la respuesta inflamatoria. En la actualidad se dispone de cinco antagonistas del TNF-α basados en anticuerpos: **etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab** y **certolizumab.** El etanercept está formado por el dominio extracelular del receptor del TNF-α acoplado a la IgG_1 humana; el infliximab es un anticuerpo monoclonal de ratón humanizado dirigido contra el TNF-α, y adalimumab, golimumab y certolizumab son anticuerpos monoclonales IgG_1 humanos o fragmentos Fab de anticuerpos dirigidos contra el TNF-α.

Los antagonistas del TNF-α fueron los primeros autorizados para el tratamiento de la artritis reumatoide. Con pocos efectos adversos, estos fármacos detienen la destrucción articular y la erosión ósea, disminuyen el dolor, calman las articulaciones tumefactas y dolorosas y limitan la progresión global de la artritis reumatoide. Los anticuerpos anti-TNF también se han autorizado para el uso en otras enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 45), como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la psoriasis en placas, la artritis idiopática juvenil (más de 4 años de edad para adalimumab y más de 2 años para etanercept), la enfermedad de Crohn (adalimumab, certolizumab e infliximab) y la colitis ulcerosa (infliximab). Los años de experiencia con esta clase de fármacos han demostrado un aumento del riesgo de infecciones graves, como tuberculosis extrapulmonar o diseminada, micosis invasivas (*Aspergillus* y hongos endémicos como *Histoplasma*), reactivación del virus de la hepatitis B e infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento se realizan pruebas de tuberculosis latente en los pacientes y debe controlarse la aparición de una tuberculosis activa durante el mismo. Otros efectos adversos incluyen un riesgo poco probable, pero posiblemente aumentado, de linfoma, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca y pancitopenia.

Las lipoxinas, las ATL y los análogos estables de las lipoxinas también bloquean las acciones del TNF-α, ofreciendo una nueva estrategia de tratamiento potencial (v. a continuación).

El **anakinra** es una forma recombinante del receptor de la IL-1 humana producido en *Escherichia coli;* se ha autorizado para su uso en pacientes con artritis reumatoide en quienes han fallado uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Análogo a los antagonistas del TNF, el anakinra se asocia a un riesgo aumentado de infección grave. Se están desarrollando otros antagonistas de la IL-1 para su uso en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Para más información sobre estos fármacos, véase el capítulo 45.

Miméticos de los receptores de los prostanoides

En la tabla resumen de fármacos al final de este capítulo se enumeran diversas aplicaciones de los agonistas de los receptores de los prostanoides.

Antagonistas del tromboxano

Los antagonistas del receptor del TxA_2 y los inhibidores de la tromboxano sintasa teóricamente podrían representar fármacos potentes y selectivos capaces de inhibir la actividad plaquetaria y proteger frente a la trombosis y la vasculopatía. Los antagonistas del tromboxano podrían servir de «súper» inhibidores plaquetarios en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular. También se espera que los antagonistas del receptor del TxA_2, a diferencia del AAS, bloqueen la acción vasoconstrictora de los isoprostanos. Compuestos como el **dazoxiben** y el **pirmagrel** inhiben la tromboxano sintasa, y el **ridogrel** es un antagonista del receptor del TxA_2. Sin embargo, aún no se ha encontrado la utilidad clínica de estos antagonistas del tromboxano, porque su beneficio clínico no es significativamente mayor que el del AAS, con diferencia, más económico.

Inhibición de los leucotrienos

Inhibición de la lipoxigenasa

La inhibición de la 5-LOX tiene el potencial de representar una importante modalidad terapéutica en enfermedades en cuya fisiopatología intervienen los leucotrienos, como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide. La inhibición de la lipoxigenasa es un atractivo método terapéutico en estas enfermedades, porque los leucotrienos son mediadores potentes, de acción local.

Existen diversas estrategias para el diseño de los inhibidores de la lipoxigenasa, basadas en la estructura, la función y el mecanismo de las lipoxigenasas. Se han desarrollado, aunque no están disponibles para el uso clínico, inhibidores suicidas de la lipoxigenasa (p. ej., derivados del ácido araquidónico con enlaces triples en vez de dobles), que se unen de forma covalente al sitio activo y lo inactivan. Los antioxidantes antirradicalares, como catecoles, hidroxitolueno butilado (BHT) y α-tocoferol, atrapan los intermedios radicales en la reacción de la lipoxigenasa y, por tanto, impiden el funcionamiento de la enzima, aunque estos compuestos inespecíficos no pueden usarse clínicamente para inhibir la lipoxigenasa.

Cabría esperar que los fármacos que afectan o alteran la capacidad de la lipoxigenasa de utilizar el hierro no hemo inhiban la actividad de la enzima. El único inhibidor de la lipoxigenasa en uso clínico es el **zileutón** (fig. 42-10 A), un derivado benzotiofeno de la N-hidroxiurea que inhibe la 5-LOX por quelación de su hierro no hemo. En el asma, el zileutón induce una broncodilatación, mejora los síntomas y produce una mejora prolon-

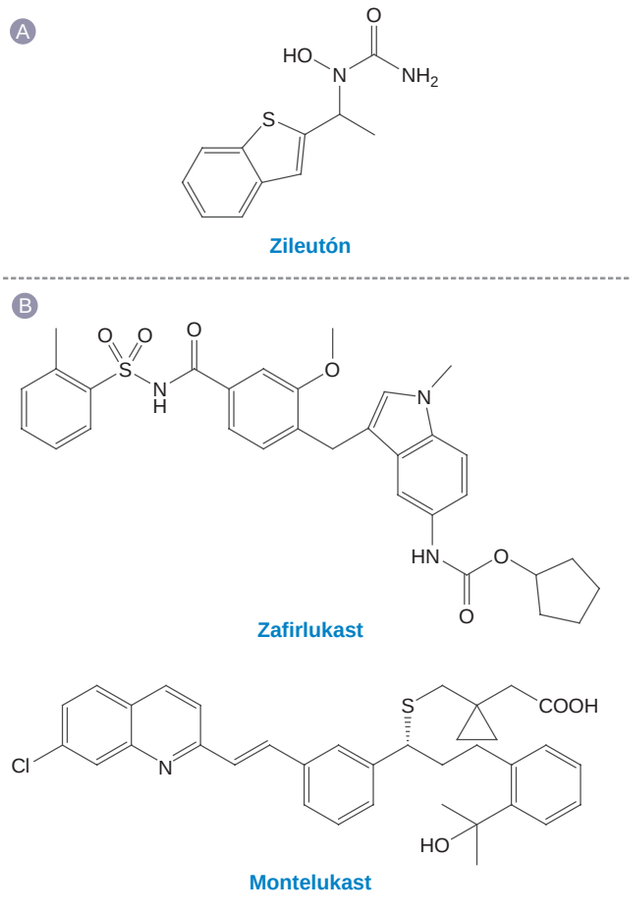


FIGURA 42-10. Inhibidores de la vía de los leucotrienos. A) El zileutón es un inhibidor de la 5-lipoxigenasa que bloquea la biosíntesis de leucotrienos a partir del ácido araquidónico. **B)** Zafirlukast y montelukast son antagonistas del receptor $CisLT_1$. Los tres fármacos están autorizados para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma en adultos y niños. Ninguno es eficaz en el tratamiento de las crisis agudas de asma.

gada de las pruebas de función pulmonar. El zileutón es eficaz en el tratamiento del asma inducida por frío, fármacos y alérgenos. Sin embargo, por su baja biodisponibilidad, poca potencia y efectos adversos significativos como la hepatotoxicidad, no se utiliza tan ampliamente como otros fármacos antileucotrienos para el asma (v. a continuación).

Inhibición de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)

La interferencia en la función de la FLAP podría ser un método alternativo a la inhibición selectiva de la actividad de la 5-LOX y la función de los leucotrienos. Cabe recordar que la 5-LOX se activa después de que la enzima se transloca a la membrana nuclear y se acopla con la FLAP y que la FLAP se une al ácido araquidónico liberado por la fosfolipasa A_2 y lo transporta al sitio activo de la 5-LOX. Se han desarrollado inhibidores de la FLAP que impiden e invierten la unión de la LOX a la FLAP y bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico, aunque en la actualidad no se dispone de inhibidores de la FLAP para uso clínico.

Inhibidores de la síntesis de los leucotrienos

Además del zileutón, no se dispone de inhibidores específicos de las enzimas que intervienen en la síntesis de los leucotrienos para uso clínico. Actualmente se están desarrollando inhibidores específicos de la LTA_4 hidrolasa, que bloquean la biosíntesis del LTB_4. La **adenosina,** que actúa a través de sus receptores en los neutrófilos, inhibe la biosíntesis del LTB_4 por regulación de la liberación del ácido araquidónico y, posiblemente, al interferir en la entrada de calcio. Además, se cree que la adenosina tiene un papel en la limitación de la lesión celular y tisular durante la inflamación. La alta renovación celular en los focos inflamatorios genera concentraciones locales elevadas de adenosina, que puede disminuir la biosíntesis de LTB_4 y reducir el reclutamiento y la activación de los leucocitos. Podría considerarse el desarrollo de agonistas selectivos del receptor de la adenosina como fármacos para controlar la inflamación.

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

El antagonismo de los receptores de los leucotrienos representa un mecanismo basado en el receptor para inhibir la broncoconstricción mediada por los leucotrienos y otros efectos (v. fig. 42-4). Los antagonistas de los receptores de los cisteinil leucotrienos ($CisLT_1$) son eficaces frente al asma inducida por antígeno, ejercicio, frío o AAS. Estos fármacos mejoran significativamente el tono bronquial, las pruebas de función pulmonar y los síntomas del asma. El **montelukast** y el **zafirlukast** (fig. 42-10 B) son los antagonistas de los receptores de los cisteinil leucotrienos disponibles en la actualidad, cuya principal aplicación clínica es el tratamiento del asma.

Se están desarrollando antagonistas de los $CisLT_1$ más potentes, como pobilukast, tomelukast y verlukast. Nuevas investigaciones probablemente elucidarán los subtipos de receptores de los cisteinil leucotrienos y sus respectivas distribuciones tisulares, que podrían ofrecer la posibilidad de un antagonismo tisular y su aplicación en otras patologías como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y varios trastornos alérgicos.

Lipoxinas, lipoxinas activadas por el ácido acetilsalicílico, resolvinas/protectinas/maresinas y análogos estables de las lipoxinas

Las lipoxinas, las ATL y las resolvinas, protectinas y maresinas derivadas del ácido graso ω-3 tienen el potencial de antagonizar las acciones inflamatorias de los leucotrienos y otros mediadores inflamatorios y favorecer la resolución de la inflamación. Los análogos estables, orales y parenterales, de estos compuestos podrían constituir una nueva estrategia terapéutica, porque antagonizan las vías endógenas antiinflamatorias y de facilitación de la resolución de la inflamación, en vez de ser inhibidores enzimáticos directos o antagonistas de los receptores. Debido a que las lipoxinas son reguladoras endógenas, se espera que tengan acciones selectivas con pocos efectos adversos. En la actualidad se están desarrollando análogos estables de las lipoxinas y las ATL, y los análogos estables de las lipoxinas de segunda generación han sido eficaces en la mejora de la resolución de los brotes recurrentes de inflamación aguda en modelos de inflamación cutánea y gastrointestinal. Esta nueva estrategia para el tratamiento de la inflamación aún no se ha establecido en ensayos humanos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los eicosanoides son mediadores fundamentales de la homeostasis y de muchos procesos fisiopatológicos, especialmente los relacionados con la defensa y la inflamación del hospedador. El ácido araquidónico es el sustrato importante y se convierte en prosta-

glandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas, isoprostanos y ácidos EET. Las prostaglandinas tienen diversas funciones en la regulación del tono vascular, la regulación gastrointestinal, la fisiología uterina, la analgesia y la inflamación.

La prostaciclina y el tromboxano controlan de forma coordinada el tono vascular, la activación plaquetaria y la trombogenia. Los leucotrienos (LTC_4 y LTD_4) son los principales mediadores de la broncoconstricción y la hiperreactividad de las vías respiratorias; el LTB_4 es un activador principal de la quimiotaxis y la infiltración leucocitaria. Las lipoxinas antagonizan los efectos de los leucotrienos, reducen el grado de inflamación y activan las vías de resolución.

Las intervenciones farmacológicas en muchos puntos críticos de estas vías son útiles para limitar las secuelas inflamatorias. Los glucocorticoides inhiben varios pasos de la formación de los eicosanoides, como el paso determinante de la velocidad que incluye la fosfolipasa A_2. Sin embargo, el uso crónico de glucocorticoides se asocia a efectos adversos graves, como osteoporosis, atrofia muscular y metabolismo anormal de los hidratos de carbono. Los inhibidores de la ciclooxigenasa bloquean el primer paso de la síntesis de los prostanoides y previenen la formación de los mediadores prostanoides de la inflamación. Los inhibidores de la lipoxigenasa, los inhibidores de la FLAP, los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos impiden la señalización de éstos, limitando la inflamación y sus efectos perjudiciales. Los futuros esfuerzos dedicados al desarrollo de fármacos permitirán centrarse selectivamente en las vías de los eicosanoides que intervienen en numerosas enfermedades clínicas.

La biología de sistemas ha revelado los mecanismos subyacentes de la inflamación y ha creado una nueva disciplina de farmacología de la resolución. Los ácidos grasos ω-3 esenciales, en concreto, el ácido eicosapentaenoico y el docosahexaenoico, son precursores de los SPM antiinflamatorios y facilitadores de la resolución, con una función fisiológica que conduce a la resolución programada de la inflamación (v. fig. 42-6). Estos nuevos mediadores bioactivos son varias veces más potentes que los precursores ω-3 correspondientes y, por tanto, pueden intervenir en los efectos esenciales y beneficiosos de los ácidos grasos ω-3. En un futuro próximo, podrán desarrollarse resolvinas y protectinas como nuevos fármacos para favorecer la resolución de la inflamación.

Lecturas recomendadas

Brink C, Dahlen SE, Drazen J, et al. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev* 2003;55:195–227. *(Informe de consenso internacional sobre los receptores de los eicosanoides y sus antagonistas.)*

Gilroy DW, Perretti M. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:1–7. *(Revisa las acciones antiinflamatorias de las lipoxinas activadas por el AAS y el descubrimiento de la anexina y compuestos relacionados en las acciones de los glucocorticoides.)*

Patrono C, Baigent C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDS: a clinical mosaic emerges. *Mol Interv* 2009;9:31–39. *(Revisa los datos respecto a los riesgos cardiovasculares de los AINE y los coxibs.)*

Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors—lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352:1133–1135. *(Revisa las cuestiones en torno a la retirada de los inhibidores selectivos de la COX-2.)*

Serhan CN. Resolution phases of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101–137. *(Revisa las vías que intervienen en la resolución de la inflamación.)*

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:249–261. *(Revisa los avances en el papel de las vías de los eicosanoides y nuevos mediadores lipídicos en los programas de resolución de la inflamación.)*

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120. *(Visión general histórica de la investigación en prostaglandinas, con una discusión de la manipulación farmacológica de estas vías.)*

Golan3e_CH42_cast.indd 761

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los eicosanoides

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) *Mecanismo: inhiben la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), disminuyendo la biosíntesis de los eicosanoides posteriores y, por tanto, limitando la respuesta inflamatoria*				
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Dolor de leve a moderado Cefalea, mialgia, artralgia Profilaxis de ictus e infarto de miocardio (efecto antiplaquetario)	*Úlcera gastrointestinal, hemorragia, síndrome de Reye, exacerbación del asma, broncoespasmo, angioedema* Trastornos digestivos, acúfenos	Hipersensibilidad al AAS Asma desencadenada por AAS Niños y adolescentes con varicela o síntomas gripales, por el riesgo de síndrome de Reye	Es el AINE más antiguo Usado extensamente para tratar el dolor de leve a moderado, la cefalea, la mialgia y la artralgia A diferencia de otros AINE, actúa de forma irreversible por acetilación del sitio activo del residuo de serina en la COX-1 y la COX-2 El AAS aumenta la concentración plasmática de acetazolamida, que produce toxicidad del SNC El ibuprofeno puede inhibir el efecto antiplaquetario del AAS Informes limitados sugieren que los salicilatos pueden potenciar la toxicidad del metotrexato El AAS aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes anticoagulados
Ácidos propiónicos: **Ibuprofeno** **Naproxeno** **Ketoprofeno** **Flurbiprofeno** ***Ácidos acéticos:*** **Indometacina** **Sulindaco** **Etodolaco** **Diclofenaco** **Ketorolaco** ***Oxicams:*** **Piroxicam** ***Fenamatos:*** **Ácido mefenámico** **Ácido meclofenámico** ***Cetonas:*** **Nabumetona**	Dolor de leve a moderado Fiebre Artrosis, artritis reumatoide Dismenorrea Gota Cierre del conducto arterial persistente (indometacina)	*Hemorragia digestiva, ulceración, perforación; nefrotoxicidad; síndrome de Stevens-Johnson; seudoporfiria (naproxeno)* Trastornos digestivos, acúfenos	Hemorragia digestiva o intracraneal Defectos de la coagulación Asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar AINE, por el riesgo de reacciones anafilácticas graves, incluso mortales Insuficiencia renal significativa	El naproxeno tiene una semivida más larga, es 20 veces más potente y causa menos efectos adversos gastrointestinales que el AAS El ketorolaco se usa en analgesia en pacientes postoperatorios; se utiliza durante 3-5 días como máximo El piroxicam tiene una semivida larga; se administra una vez al día La nabumetona tiene la mayor selectividad por la COX-2 Los fenamatos tienen un uso limitado; comparados con el AAS, tienen menos actividad antiinflamatoria y más toxicidad

Continúa

18/03/12 20:13

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los eicosanoides *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
PARACETAMOL *Mecanismo: inhibidor débil de las ciclooxigenasas periféricas; el efecto predominante puede ser la inhibición de la ciclooxigenasa 3 (COX-3) en el SNC*				
Paracetamol	Fiebre Dolor de leve a moderado	*Hepatotoxicidad, nefrotoxicidad (rara)* Exantema, hipotermia	Hipersensibilidad al paracetamol	Aunque tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares al AAS, el efecto antiinflamatorio del paracetamol es insignificante por su débil inhibición de las ciclooxigenasas periféricas En general, seguro en pacientes sometidos a cirugía y procedimientos dentales Puede inhibir la isoforma COX-3 en el SNC La sobredosis de paracetamol es la principal causa de insuficiencia hepática El antídoto en la sobredosis de paracetamol es la N-acetilcisteína
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 *Mecanismo: inhibición selectiva de la COX-2*				
Celecoxib	Artrosis, artritis reumatoide en adultos y espondilitis anquilosante Dismenorrea primaria Dolor agudo en adultos Poliposis adenomatosa familiar	*Infarto de miocardio, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca; hemorragia, ulceración, perforaciones gastrointestinales; necrosis papilar renal; exacerbación del asma* Trastornos digestivos, edema periférico	Hipersensibilidad a las sulfamidas Hipersensibilidad al celecoxib Asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar AINE, por el riesgo de reacciones anafilácticas graves, incluso mortales Dolor asociado a derivación coronaria	Disminuye la eficacia de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina La incidencia de gastropatía y nefropatía puede ser inferior a la asociada con los AINE, pero aún puede ser significativa El valdecoxib y el rofecoxib se han retirado recientemente del mercado en Estados Unidos por el posible aumento de la mortalidad cardiovascular
GLUCOCORTICOIDES *Mecanismo: inhiben la acción de la COX-2 y la biosíntesis de las prostaglandinas al inducir las lipocortinas, activar las vías endógenas antiinflamatorias y otros mecanismos*				
Prednisona **Prednisolona** **Metilprednisolona** **Dexametasona**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 28			
ANTAGONISTAS DE LAS CITOCINAS *Mecanismo: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab inhiben el TNF-α; el anakinra inhibe la IL-1*				
Etanercept **Infliximab** **Adalimumab** **Golimumab** **Certolizumab**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 45			
Anakinra	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 45			

Golan3e_CH42_cast.indd 762 18/03/12 20:13

Golan3e_CH42_cast.indd 763

MIMÉTICOS DE LOS PROSTANOIDES *Mecanismo: agonistas de los receptores de los prostanoides; v. fármaco específico*				
Alprostadil	Mantenimiento del conducto arterial persistente Disfunción eréctil	*Insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca y defectos de conducción, coagulación intravascular diseminada, trastornos del desarrollo óseo, crisis epilépticas, priapismo, apnea del recién nacido* Hipotensión, fibrosis peniana, molestias penianas	Drepanocitosis o rasgo drepanocítico Leucemia, mieloma Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido Deformación anatómica del pene, implante peniano, enfermedad de De la Peyronie	Análogo de la PGE_1 con propiedades vasodilatadoras Utilizado principalmente para mantener el conducto arterial persistente en la tetralogía de Fallot, hipertensión pulmonar de Eisenmenger y atresia valvular aórtica
Misoprostol	Efectos citoprotectores y antisecretores frente a úlceras gástricas en tratamiento a largo plazo con AINE Abortivo con mifepristona	*Anemia rara, arritmia cardíaca rara* Molestias gastrointestinales	Embarazo	Análogo de la PGE_1 con propiedades vasodilatadoras También utilizado en la úlcera gastroduodenal (v. cap. 46) Efectos citoprotectores probablemente mediados por un aumento de la producción de moco gástrico y del bicarbonato; efectos antisecretores mediados por inhibición de la secreción basal y nocturna de ácido gástrico por las células parietales
Carboprost	Aborto en el segundo trimestre Hemorragia posparto	*Distonía, edema pulmonar* Trastornos digestivos con diarrea prevalente, cefalea, parestesia, fiebre, mastalgia	Enfermedad inflamatoria pélvica aguda Enfermedad cardíaca, pulmonar, renal o hepática	Análogo de la $PGF_{2\alpha}$ que estimula las contracciones uterinas para la actividad abortiva; la actividad luteolítica controla la fertilidad
Latanoprost **Bimatoprost** **Travoprost**	Hipertensión ocular Glaucoma de ángulo abierto	*Edema retiniano macular* Visión borrosa, hiperpigmentación palpebral, pigmentación del iris	Hipersensibilidad al latanoprost, bimatoprost o travoprost	Análogos de la $PGF_{2\alpha}$ con propiedades vasodilatadoras; hipotensores oculares
Epoprostenol	Hipertensión pulmonar	*Taquicardia supraventricular, hemorragia, trombocitopenia* Hipotensión, exantema, trastornos digestivos, dolor osteomuscular, parestesia, ansiedad, enfermedad gripal	Insuficiencia cardíaca con disfunción grave del ventrículo izquierdo Uso crónico en pacientes que desarrollan edema pulmonar	Análogo de la prostaciclina que estimula la vasodilatación pulmonar y arterial sistémica; también inhibe la agregación plaquetaria
ANTAGONISTAS DEL TROMBOXANO *Mecanismo: inhibe la tromboxano sintasa o antagoniza el receptor del tromboxano; en fase de investigación*				
Dazoxiben **Pirmagrel** **Ridogrel**	Dazoxiben y pirmagrel inhiben la tromboxano sintasa; el ridogrel es un antagonista del receptor del TxA_2 No se han demostrado ventajas de estos fármacos sobre el AAS Poco efecto en la agregación plaquetaria			

Continúa

18/03/12 20:13

Golan3e_CH42_cast.indd 764

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de los eicosanoides *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDOR DE LA LIPOXIGENASA *Mecanismo: inhibe la 5-lipoxigenasa, que cataliza la formación de leucotrienos a partir del ácido araquidónico*				
Zileutón	Asma	*Aumento de las enzimas hepáticas* Urticaria, molestias abdominales, mareo, insomnio	Hepatopatía activa Aumento de las enzimas hepáticas	Evitar el uso concomitante de dihidroergotamina, mesilatos ergóticos, ergometrina y metilergometrina por el mayor riesgo de ergotismo (náuseas, vómitos, isquemia vasoespástica)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS LEUCOTRIENOS *Mecanismo: antagonistas selectivos de los receptores de los cisteinil leucotrienos (CisLT) de tipo 1*				
Montelukast **Zafirlukast**	Asma crónica Rinitis alérgica perenne (montelukast) Rinitis alérgica estacional (montelukast)	*Vasculitis granulomatosa alérgica, hepatitis* Malestar gastrointestinal, alucinaciones, agitación	Hipersensibilidad a montelukast o zafirlukast	Montelukast y zafirlukast no están indicados en las crisis agudas de asma y generalmente no son adecuados en régimen de monoterapia para el asma Ambos se excretan por la leche materna

18/03/12 20:13

43

Farmacología de la histamina

Cindy Chambers, Joseph C. Kvedar y April W. Armstrong

INTRODUCCIÓN Y CASO 765-766
FISIOLOGÍA DE LA HISTAMINA 765
Síntesis, almacenamiento y liberación de la histamina . . 765
Acciones de la histamina 765
Receptores de la histamina 767
FISIOPATOLOGÍA 768
Manifestaciones clínicas de la fisiopatología de la histamina 768
Histamina y anafilaxia 768
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 769
Antihistamínicos H_1 770
Mecanismos de acción 770
Clasificación de los antihistamínicos H_1 de primera y segunda generación 770
Efectos farmacológicos y usos clínicos 770
Farmacocinética 772
Efectos adversos 772
Otros antihistamínicos 773
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 773
Lecturas recomendadas 773

INTRODUCCIÓN

La histamina es una amina biógena que se encuentra en numerosos tejidos, especialmente en los mastocitos, los basófilos, los linfocitos, las neuronas y las células gástricas similares a las enterocromafines. Es un autacoide, es decir, una molécula secretada localmente para aumentar o disminuir la actividad de las células vecinas. *La histamina es un mediador importante de los procesos alérgicos e inflamatorios; también tiene funciones importantes en la regulación de la secreción ácida gástrica, la neurotransmisión y la modulación inmunitaria.* El conocimiento de las diversas acciones de la histamina ha llevado al desarrollo de varios agentes farmacológicos de amplio uso que regulan los efectos de la histamina en estados patológicos. Este capítulo se centra en las acciones farmacológicas de los antihistamínicos H_1; los antihistamínicos H_2 se comentan en el capítulo 46.

FISIOLOGÍA DE LA HISTAMINA

Síntesis, almacenamiento y liberación de la histamina

La histamina se sintetiza a partir del aminoácido L-histidina. La enzima **histidina descarboxilasa** cataliza la descarboxilación de histidina a 2-(4-imidazolil) etilamina, que se conoce comúnmente como **histamina** (fig. 43-1). La síntesis de histamina se produce en los mastocitos y en los basófilos del sistema inmunitario, las células similares a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*) de la mucosa gástrica y determinadas neuronas del sistema nervioso central (SNC) que utilizan histamina como neurotransmisor. Las vías oxidativas hepáticas degradan rápidamente la histamina circulante generando metabolitos inertes. Un metabolito importante de la histamina, el ácido imidazolacético, puede determinarse en la orina, y su concentración se utiliza para cuantificar la cantidad de histamina que se ha liberado sistémicamente.

La síntesis y almacenamiento de histamina puede dividirse en dos «depósitos»: un depósito de recambio lento y un depósito de recambio rápido. El **depósito de recambio lento** se encuentra en los mastocitos y en los basófilos. La histamina se almacena en gránulos de gran tamaño de esas células inflamatorias, y su liberación supone la desgranulación completa de las células. La desgranulación puede desencadenarse por procesos alérgicos, anafilaxia, o destrucción celular por traumatismos, frío u otros agentes nocivos. Este depósito se denomina de *recambio lento* porque se precisan varias semanas para rellenar los depósitos de histamina después de que se haya producido la desgranulación. El **depósito de recambio rápido** está localizado en las células ECL gástricas y en las neuronas histaminérgicas del SNC. Estas células sintetizan y liberan histamina según sea necesario para la secreción ácida gástrica y la neurotransmisión, respectivamente. A diferencia de los mastocitos y los basófilos, las células ECL y las neuronas histaminérgicas no almacenan histamina. En vez de ello, la producción y liberación de histamina por estas células depende de los estímulos fisiológicos. Por ejemplo, en el intestino, la histidina descarboxilasa se activa después de la ingestión de alimentos.

Acciones de la histamina

La histamina tiene un amplio espectro de acciones en las que participan muchos órganos y sistemas de órganos. Para comprender las funciones de la histamina, resulta útil considerar los efectos fisiológicos de la histamina en cada tejido (tabla 43-1). Estos efectos incluyen acciones en el músculo liso, endotelio vascular, terminales nerviosas aferentes, corazón, tracto gastrointestinal y SNC.

En el músculo liso, la histamina produce la contracción de algunas fibras musculares y la relajación de otras. La histami-

Golan3e_CH43_cast.indd 765 18/03/12 20:13

CASO

Ellen, una abuela de 76 años, por lo general sana, sufre rinitis alérgica. Todas las primaveras presenta rinorrea, ojos llorosos y estornudos. Para aliviar sus síntomas, toma un antihistamínico de venta sin receta, la difenhidramina. Está molesta por los desagradables efectos que acompañan a su medicamento para la alergia. Cada vez que toma su antihistamínico, Ellen se siente soñolienta y nota la boca seca. Solicitó una consulta con su médico, y éste le aconsejó tomar loratadina. Al tomar su nuevo fármaco para la alergia, mejoran los síntomas de Ellen y ya no presenta somnolencia ni otros efectos adversos.

Preguntas

1. ¿Por qué presenta Ellen rinitis estacional?
2. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la difenhidramina y de la loratadina?
3. ¿Por qué la difenhidramina produce somnolencia y sequedad de boca, y la loratadina no?

na dilata todas las arteriolas terminales y vénulas poscapilares. Las venas, sin embargo, se contraen cuando se exponen a la histamina. *El efecto vasodilatador en el lecho capilar venoso es el efecto más destacado de la histamina sobre los vasos*. Durante las infecciones o lesiones, la dilatación venular inducida por la histamina produce una ingurgitación de la microvasculatura local con sangre, lo que mejora el acceso de las células del sistema inmunitario que inician los procesos de reparación en la zona lesionada. Esta congestión explica el **eritema** que se observa en los tejidos inflamados.

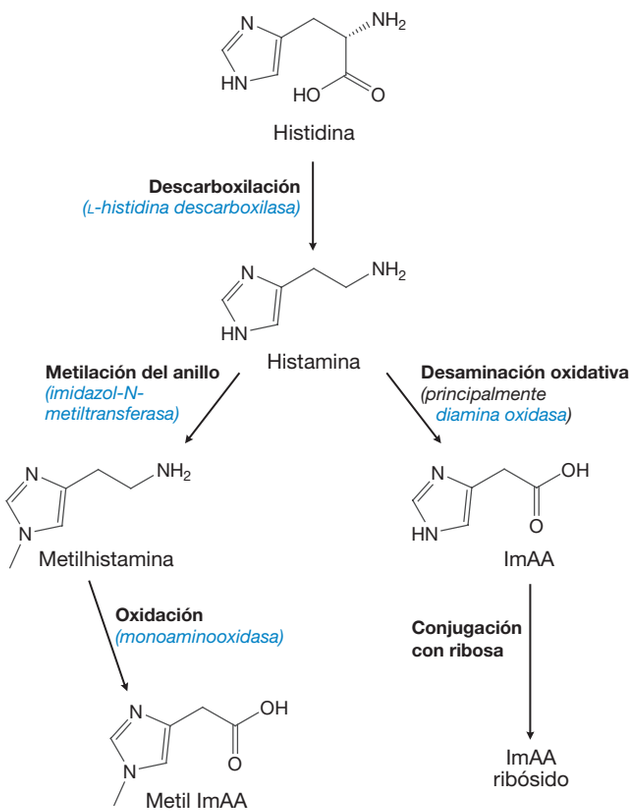


FIGURA 43-1. Síntesis y degradación de la histamina. La histamina se sintetiza a partir de la histidina por una reacción de descarboxilación catalizada por la L-histidina descarboxilasa. El hígado metaboliza la histamina en subproductos inertes. La histamina puede ser metilada en el anillo de imidazol o desaminada por oxidación. Estos productos de degradación pueden sufrir una nueva oxidación o conjugación con ribosa. La diamina oxidasa también se conoce como histaminasa. ImAA, ácido imidazol acético.

En el aparato respiratorio humano, la histamina provoca **broncoconstricción** (el efecto varía en otras especies). Sin embargo, la sensibilidad del músculo liso bronquial a la histamina es variable entre los individuos; las personas con asma pueden ser hasta 1 000 veces más sensibles a la broncoconstricción mediada por histamina que los individuos no asmáticos. Otros músculos lisos, como los del intestino, la vejiga, el iris y el útero, también se contraen cuando se exponen a la histamina, pero se cree que estos efectos no tienen una función importante desde el punto de vista fisiológico o clínico.

La histamina también causa la contracción de las células endoteliales vasculares. *La contracción de las células endoteliales inducida por la histamina hace que estas células se separen unas de otras, lo que permite la liberación de proteínas plasmáticas y líquidos desde las vénulas poscapilares y, en consecuencia, la producción de* ***edema.*** Por lo tanto, la histamina es un mediador clave de las respuestas locales en las zonas de lesión.

Las terminaciones nerviosas sensitivas periféricas también responden a la histamina. Las sensaciones de **prurito** y **dolor** se producen por una *acción directa de despolarización de la histamina sobre las terminaciones nerviosas aferentes*. Este efecto es responsable del dolor y el prurito que se experimenta, por ejemplo, después de la picadura de un insecto.

Las acciones combinadas de la histamina sobre el músculo liso vascular, las células endoteliales vasculares y las terminaciones nerviosas de los nervios periféricos, son responsables de la respuesta en forma de **ronchas y eritema** que se observa tras la liberación de histamina en la piel. La ***contracción de las células endoteliales*** provoca la respuesta edematosa del habón o roncha, mientras que el fogonazo de eritema doloroso se produce por la ***vasodilatación*** y la ***estimulación de nervios sensitivos.*** La histamina también causa un proceso similar en la mucosa nasal. La contracción de las células endoteliales, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipersecreción glandular y la estimulación de receptores irritantes contribuyen al edema de la mucosa y la rinorrea, así como al prurito y los estornudos típicos de la rinitis alérgica.

Los efectos cardíacos de la histamina consisten en pequeños aumentos en la fuerza y la frecuencia de la contracción cardíaca. La histamina aumenta el flujo de entrada de Ca^{2+} en los cardiomiocitos, dando lugar a un aumento del inotropismo. El aumento de la frecuencia cardíaca se produce por un incremento de la velocidad de la fase 4 de despolarización de las células del nodo sinusal.

La función principal de la histamina en la mucosa gástrica es potenciar la secreción ácida inducida por la gastrina. *La histamina es una de las tres moléculas que regulan la secreción de*

TABLA 43-1. Principales acciones fisiológicas de la histamina

TEJIDO	EFECTO DE LA HISTAMINA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SUBTIPO DE RECEPTOR
Pulmones	Broncoconstricción	Síntomas similares al asma	H_1
Músculo liso vascular	Dilatación de las vénulas poscapilares Dilatación de las arteriolas terminales Venoconstricción	Eritema	H_1
Endotelio vascular	Contracción y separación de las células endoteliales	Edema, respuesta con pápula	H_1
Nervios periféricos	Sensibilización de terminales nerviosos aferentes	Prurito, dolor	H_1
Corazón	Aumento mínimo de la frecuencia y contractilidad cardíacas	Menores	H_2
Estómago	Aumento de la secreción ácida del estómago	Úlcera gastroduodenal, pirosis	H_2
Sistema nervioso central	Neurotransmisor	Ritmos circadianos, vigilia	H_3

ácido en el estómago; las otras dos son la gastrina y la acetilcolina. La activación de los receptores de histamina en el estómago conduce a un aumento del Ca^{2+} intracelular en las células parietales y da lugar a un aumento de la secreción de ácido clorhídrico por la mucosa gástrica.

Por último, la histamina actúa como neurotransmisor en el SNC. Las neuronas histaminérgicas se originan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo y se proyectan de forma difusa por todo el cerebro y la médula espinal. Aunque no se conocen bien las funciones de la histamina en el SNC, se cree que es importante en el mantenimiento de los ciclos de sueño y vigilia, los procesos cognitivos (atención, memoria y aprendizaje) y la conducta alimentaria (la supresión del apetito).

Receptores de la histamina

Las acciones de la histamina están mediadas por la unión de la histamina a uno de los cuatro subtipos de receptores: H_1, H_2, H_3 y H_4. Los cuatro son receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G, y todos ellos presentan una actividad constitutiva independiente de la unión del agonista. Las isoformas de los receptores difieren en su densidad de expresión, las vías de segundos mensajeros y la distribución en los tejidos (tabla 43-2).

El **receptor H_1** activa la hidrólisis del fosfatidilinositol mediado por proteína G, lo que conduce a un aumento del inositol trisfosfato intracelular (IP_3) y del diacilglicerol (DAG). El IP_3 desencadena la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, aumenta la concentración citosólica de Ca^{2+} y la activación de las vías posteriores. El DAG activa la proteína cinasa C, lo que conduce a la fosforilación de varias proteínas diana citosólicas. En algunos tejidos, como el músculo liso bronquial, el aumento de Ca^{2+} citosólico provoca la contracción del músculo liso por fosforilación, mediada por calmodulina/Ca^{2+}, de la cadena ligera de la miosina. En otros tejidos, especialmente los esfínteres precapilares arteriolares y las vénulas poscapilares, el aumento de Ca^{2+} citosólico produce relajación del músculo liso mediante la inducción de la síntesis de óxido nítrico (v. cap. 21). La estimulación del receptor H_1 también conduce a la activación del NFκB, un factor de transcripción importante y ubicuo, que promueve la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias.

Los receptores H_1 se expresan principalmente en las células endoteliales vasculares y en las células del músculo liso. Estos receptores median las ***reacciones inflamatorias*** y ***alérgicas.*** Las respuestas específicas de cada tejido a la estimulación de los receptores H_1 incluyen: *1)* edema, *2)* broncoconstricción y *3)* sensibilización de las terminaciones nerviosas aferentes primarias. Los receptores H_1 también se expresan en las neuronas postsinápticas del núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico. Estas neuronas parecen estar involucradas en el control de los ritmos circadianos, la vigilia y el metabolismo energético.

*La principal función del **receptor H_2** es la de mediar la secreción de ácido gástrico en el estómago.* Este subtipo de receptor se expresa en las células parietales de la mucosa gástrica, donde

TABLA 43-2. Subtipos de receptores de la histamina

SUBTIPO DE RECEPTOR	MECANISMO DE SEÑALIZACIÓN POSRECEPTOR	DISTRIBUCIÓN TISULAR
H_1	$G_{q/11}$ → aumento de IP_3, DAG y Ca^{2+} intracelular, NFκB activado	Músculo liso, endotelio vascular, cerebro
H_2	G_s → aumento de AMPc	Células parietales gástricas, músculo cardíaco, mastocitos, cerebro
H_3	$G_{i/o}$ → disminución del AMPc	SNC y algunos nervios periféricos
H_4	$G_{i/o}$ → disminución del AMPc, aumento del Ca^{2+} intracelular	Células hematopoyéticas, mucosa gástrica

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; G, proteína G; IP_3, inositol trisfosfato; NFκB, factor nuclear kappa B; SNC, sistema nervioso central.

la histamina actúa de forma sinérgica con la gastrina y la acetilcolina para regular la secreción de ácido (v. cap. 46). Los receptores H_2 también se expresan en las células del músculo cardíaco, en algunas células del sistema inmunitario y en ciertas neuronas postsinápticas del SNC. Los receptores H_2 de las células parietales activan una cascada de AMPc dependiente de proteína G, lo que conduce a un aumento de liberación de protones mediada por la bomba de protones en la secreción gástrica.

Aunque se han caracterizado bien los subtipos de receptores H_1 y H_2, los subtipos de receptores H_3 y H_4 y sus acciones subsiguientes son aún áreas de investigación activa. Los **receptores H_3** se localizan en su mayoría en las neuronas presinápticas de diferentes regiones del SNC, como la corteza cerebral, los núcleos basales y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo. Los receptores H_3 parecen funcionar como autorreceptores y como heterorreceptores, limitando así la síntesis y liberación de histamina y de otros neurotransmisores como la dopamina, la acetilcolina, la noradrenalina, el GABA y la serotonina. Esta compleja interacción entre la histamina y otros neurotransmisores contribuye a los efectos generalizados de la histamina sobre las funciones del SNC, tales como la vigilia, el apetito y la memoria. También se han localizado receptores H_3 en el sistema nervioso periférico y parecen limitar las acciones histaminérgicas en la mucosa gástrica y en el músculo liso bronquial. Los efectos derivados de la activación los receptores H_3 están mediados por una disminución del flujo de entrada de Ca^{2+}.

Los **receptores H_4** están localizados en células de origen hematopoyético, principalmente en los mastocitos, eosinófilos y basófilos. Los receptores H_4 comparten una homología del 40% con los receptores H_3 y se unen a muchos agonistas de este receptor, aunque con menor afinidad. El acoplamiento del receptor H_4 a $G_{i/o}$ conduce a una disminución del AMPc y a la activación de la fosfolipasa Cβ, de lo que deriva un aumento del Ca^{2+} intracelular. Los receptores H_4 tienen un interés especial porque se cree que desempeñan una función importante en la inflamación; la activación de los receptores H_4 media la producción de leucotrieno B_4 inducida por la histamina, la regulación al alza de las moléculas de adhesión y la quimiotaxis de los mastocitos, los eosinófilos y las células dendríticas.

FISIOPATOLOGÍA

La histamina es un mediador esencial de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Tiene una función importante en las **reacciones de hipersensibilidad de tipo I mediadas por IgE,** también conocidas como **reacciones alérgicas.** En una reacción alérgica localizada, un alérgeno (antígeno) penetra en primer lugar en una superficie epitelial (p. ej., la piel, la mucosa nasal). Los alérgenos también pueden presentarse de forma sistémica, como en el caso de una respuesta alérgica a la penicilina. Con la ayuda de linfocitos T colaboradores (T_H), el alérgeno estimula a los linfocitos B que producen anticuerpos IgE específicos para ese alérgeno. La IgE se une luego a los receptores Fc de los mastocitos y basófilos, en un proceso conocido como *sensibilización.* Una vez que estas células inmunitarias están «sensibilizadas» con anticuerpos IgE, son capaces de detectar y responder rápidamente a una exposición subsiguiente al alérgeno. En virtud de esta exposición, el alérgeno se une a complejos IgE/receptor Fc entrecruzándolos, lo que desencadena la desgranulación de las células (fig. 43-2).

La histamina liberada por los mastocitos y los basófilos se une a los receptores H_1 en las células del músculo liso vascular y en las células endoteliales vasculares. La activación de estos receptores aumenta el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular local. Con esto se completa la fase inicial de la respuesta inflamatoria. La prolongación de la inflamación requiere la actividad de otras células inmunitarias. La vasodilatación local inducida por la histamina permite a estas células inmunitarias un mayor acceso a la zona lesionada, mientras que el aumento de la permeabilidad vascular facilita el movimiento de las células del sistema inmunitario hacia el tejido.

La desgranulación de los mastocitos también puede producirse como respuesta a la lesión local en los tejidos, en ausencia de una respuesta inmunitaria humoral. Por ejemplo, un traumatismo o una lesión química pueden alterar físicamente la membrana de los mastocitos y por tanto iniciar el proceso de desgranulación. La liberación de histamina permite un mejor acceso de los macrófagos y de otras células inmunitarias, que pueden comenzar a reparar la zona dañada.

Manifestaciones clínicas de la fisiopatología de la histamina

La reacción de hipersensibilidad mediada por IgE es la responsable de la puesta en marcha de ciertos trastornos inflamatorios, como la **rinitis alérgica** y la **urticaria aguda (habones).** En el caso introductorio, Ellen sufría rinitis alérgica, con rinorrea, ojos llorosos y estornudos. En la rinitis alérgica, un alérgeno medioambiental, como el polen, atraviesa el epitelio nasal y entra en el tejido subyacente. Allí, el alérgeno se encuentra con los mastocitos previamente sensibilizados y forma entrecruzamientos de los complejos IgE/receptor Fc en la superficie de los mastocitos. En consecuencia, los mastocitos se desgranulan liberando histamina, que se une a sus receptores en la mucosa nasal y en los tejidos locales. La estimulación de los receptores H_1 causa la dilatación de los vasos sanguíneos y el aumento de la permeabilidad vascular, dando lugar a edema. Esta tumefacción de la mucosa nasal es la responsable de la congestión nasal que se presenta en la rinitis alérgica. El prurito, los estornudos, la secreción nasal y el lagrimeo resultantes provienen de la acción combinada de la histamina y otros mediadores inflamatorios, como las cininas, las prostaglandinas y los leucotrienos. Estas moléculas inician la hipersecreción y la irritación características de la rinitis alérgica.

En la urticaria aguda también se produce la activación de los mastocitos. En este caso, un alérgeno, como la penicilina, entra en el organismo, ya sea por ingestión o por vía parenteral, y llega a la piel a través de la circulación. Los liberación de histamina da lugar a una respuesta diseminada de habones y eritema, causando placas pruriginosas, eritematosas y edematosas en la piel.

Histamina y anafilaxia

La desgranulación sistémica de los mastocitos puede causar una situación potencialmente mortal conocida como **anafilaxia.** Normalmente, el shock anafiláctico se pone en marcha en un individuo previamente sensibilizado por una reacción de hipersensibilidad a la picadura de un insecto, un antibiótico como la penicilina o la ingestión de ciertos alimentos altamente alergénicos (p. ej., frutos secos). Un alérgeno que se distribuya de manera sistémica, ya sea por inyección intravenosa o por absorción en la circulación, puede estimular a los mastocitos y basófilos para que liberen cantidades masivas de histamina en el cuerpo. La vasodilatación sistémica y la extravasación de plasma resultante hacia el intersticio causan hipotensión grave. La liberación sistémica de histamina también provoca broncoconstricción e inflamación de la epiglotis, que puede ser mortal en cuestión de minutos si no se trata rápidamente mediante la administración de epinefrina, como se describe a continuación.

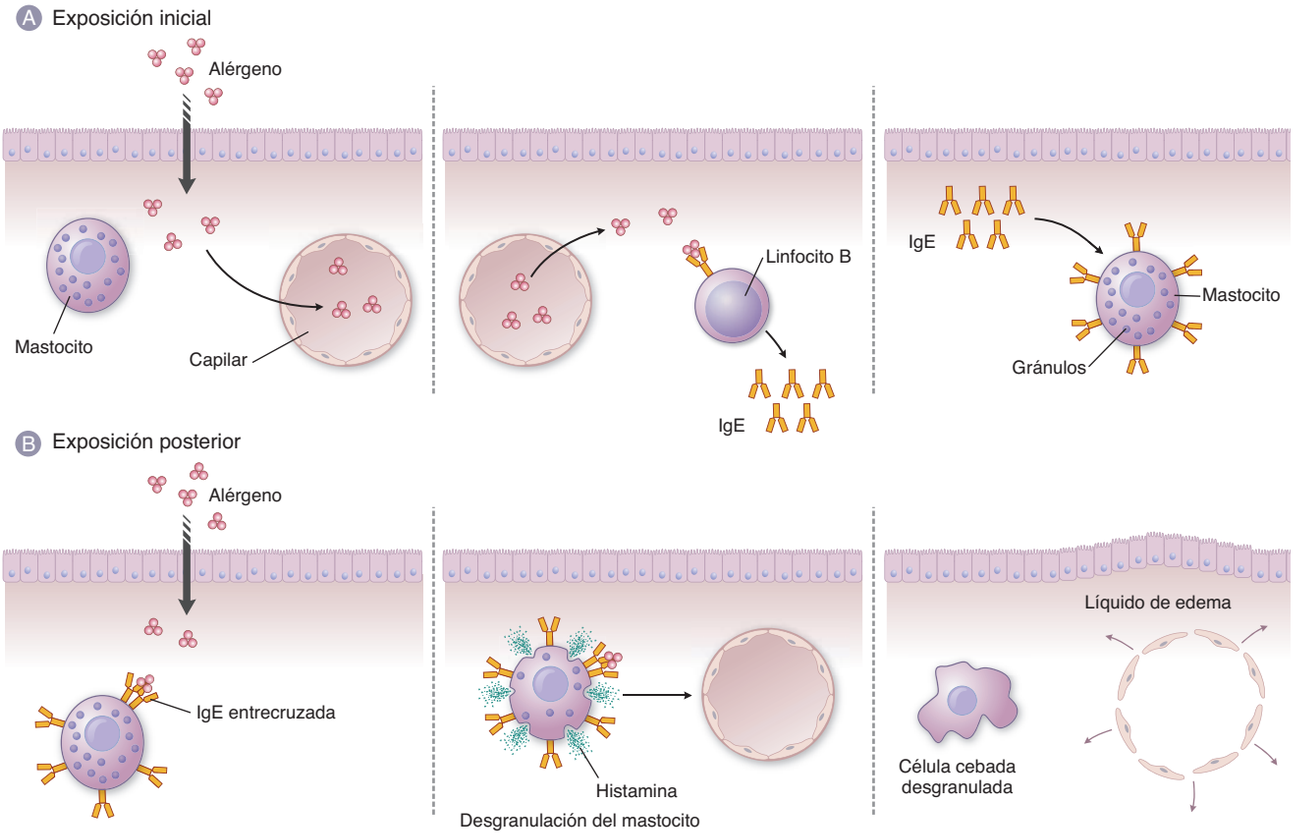


FIGURA 43-2. Fisiopatología de la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. La desgranulación de los mastocitos inducida por alérgenos requiere de dos exposiciones separadas al alérgeno. **A)** En la exposición inicial, el alérgeno debe penetrar en las superficies mucosas para que pueda encontrar las células del sistema inmunitario. La activación de la respuesta inmunitaria hace que los linfocitos B secreten anticuerpos IgE específicos a los alérgenos. Estas moléculas de IgE se unen a los receptores Fc de los mastocitos, lo que conduce a la sensibilización de éstos. **B)** En una exposición posterior, el alérgeno polivalente entrecruza dos complejos IgE/receptor Fc en la superficie de los mastocitos. El entrecruzamiento de los receptores provoca la desgranulación de los mastocitos. La liberación local de histamina da lugar a la respuesta inflamatoria, que se muestra aquí como edema.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

En la farmacología de la histamina se utilizan tres estrategias, que conducen todas al bloqueo de la acción de la histamina (tabla 43-3). La primera estrategia, y la que se utiliza con mayor frecuencia, es la administración de **antihistamínicos,** que normalmente son agonistas inversos o antagonistas competitivos selectivos de los receptores H_1, H_2, H_3 o H_4. A continuación se comentan en detalle los antihistamínicos H_1: su mecanismo de acción consiste en la estabilización de la conformación inactiva del receptor H_1 para disminuir los acontecimientos de señalización que conducen a la respuesta inflamatoria. Una segunda estrategia es evitar la desgranulación de los mastocitos inducida por la unión de un antígeno al complejo IgE/receptor Fc de los mastocitos. El **cromoglicato disódico** (ácido cromoglícico, DCI) y el **nedocromilo** utilizan esta estrategia para prevenir los ataques de asma (v. cap. 47); estos compuestos interrumpen la corriente de cloruro a través de las membranas de los mastocitos, un paso clave en el proceso de desgranulación. La tercera estrategia consiste en administrar un fármaco que contrarreste funcionalmente los efectos de la histamina. Un ejemplo de esta estrategia es el uso de **epinefrina** para tratar la anafilaxia. La epinefrina es un agonista adrenérgico que produce broncodilatación y vasoconstricción (v. cap. 10); estas acciones contrarrestan la broncoconstricción, la vasodilatación y la hipotensión causada por la histamina en el shock anafiláctico.

TABLA 43-3. Estrategias farmacológicas de la histamina

ESTRATEGIA	EJEMPLO DE AGENTE FARMACOLÓGICO	EJEMPLO DE ENFERMEDAD TRATADA
Administrar agonista inverso del receptor de la histamina	Difenhidramina, loratadina	Alergias
Prevenir la desgranulación de los mastocitos	Cromoglicato, nedocromilo	Asma
Administrar un antagonista fisiológico para contrarrestar los efectos patológicos de la histamina	Epinefrina	Anafilaxia

Antihistamínicos H_1

Mecanismo de acción

Históricamente, los antihistamínicos H_1 se describían como antagonistas de los receptores H_1, porque los experimentos en el músculo liso traqueal mostraban un desplazamiento a la derecha de las curvas concentración-respuesta de la histamina. Recientemente, sin embargo, los avances en la farmacología de la histamina han demostrado que *los antihistamínicos H_1 son agonistas inversos, más que antagonistas de receptores.*

Los receptores H_1 parecen coexistir en dos estados conformacionales, las conformaciones inactiva y activa, que se encuentran en equilibrio entre sí en ausencia de histamina o de un antihistamínico (fig. 43-3). En el estado basal, el receptor tiende a la activación constitutiva. La histamina actúa como un agonista de la conformación activa del receptor H_1 y desplaza el equilibrio más hacia el estado activo del receptor. En cambio, los antihistamínicos son **agonistas inversos.** Los agonistas inversos se unen preferentemente a la conformación inactiva del receptor H_1 y desplazan el equilibrio hacia el estado inactivo. Así, incluso en ausencia de histamina endógena, los agonistas inversos reducen la actividad constitutiva del receptor.

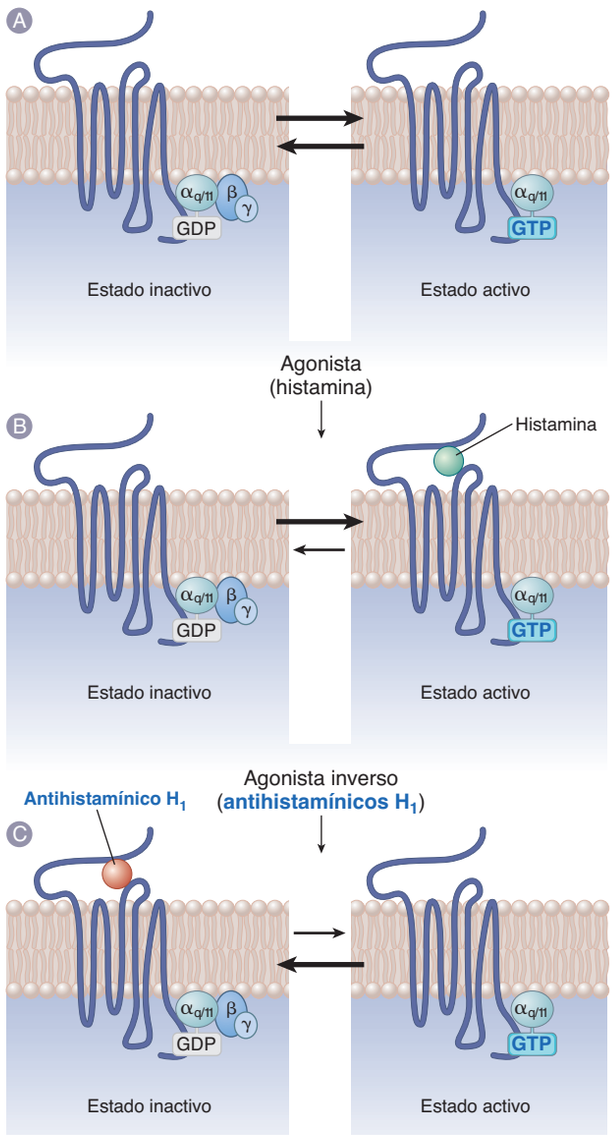


FIGURA 43-3. Modelo simplificado de los dos estados del receptor H_1. A) Los receptores H_1 coexisten en dos estados conformacionales, los estados inactivo y activo, que se encuentran en equilibrio conformacional entre sí. **B)** La histamina actúa como un agonista de la conformación activa del receptor H_1 y desplaza el equilibrio hacia la conformación activa. **C)** Los antihistamínicos actúan como agonistas inversos que se unen al receptor H_1 y lo estabilizan en su conformación inactiva, desplazando así el equilibrio hacia el estado inactivo del receptor.

Clasificación de los antihistamínicos H_1 de primera y segunda generación

El hallazgo de que la histamina es un mediador importante de la reacción alérgica por hipersensibilidad llevó al descubrimiento por Bovet y Staub de los primeros **antihistamínicos H_1** en 1937. Los fármacos que inhiben la acción de la histamina con utilidad clínica comenzaron a aparecer en la década de 1940. *En la actualidad, los antihistamínicos H_1 se clasifican en dos categorías: antihistamínicos H_1 de primera generación y de segunda generación* (v. la tabla resumen de fármacos para más detalles sobre la clasificación de los antihistamínicos H_1).

La estructura básica de la **primera generación de antihistamínicos H_1** está formada por dos anillos aromáticos vinculados a un grupo central etilamina sustituido. Estos fármacos se dividen en seis grupos principales de acuerdo con sus cadenas laterales sustituidas, etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas y piperidinas (fig. 43-4). La **difenhidramina,** la **hidroxizina,** la **clorfenamina** y la **prometazina** se encuentran entre los antihistamínicos H_1 más utilizados de primera generación.

Los antihistamínicos H_1 de primera generación son neutros a pH fisiológico y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, donde bloquean las acciones de las neuronas histaminérgicas en el SNC. En comparación con la segunda generación de antihistamínicos H_1, los de primera generación son menos selectivos para el receptor H_1, por lo que pueden unirse a receptores colinérgicos, adrenérgicos α y serotoninérgicos, a las dosis habituales.

Los **antihistamínicos H_1 de segunda generación** pueden clasificarse estructuralmente en cuatro subclases principales: alquilaminas, piperazinas, ftalazinonas y piperidinas. Entre los antihistamínicos H_1 de segunda generación, utilizados ampliamente, se encuentran la **loratadina,** la **cetirizina** y **fexofenadina.** Nuevos antihistamínicos H_1 de segunda generación son la **levocetirizina,** el enantiómero activo de la cetirizina, y la **desloratadina,** un metabolito activo de la loratadina. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación están ionizados a pH fisiológico y no atraviesan apreciablemente la barrera hematoencefálica. Las diferencias en la lipofilia y la selectividad entre la primera y segunda generación de antihistamínicos H_1 explican los diferentes perfiles de efectos adversos, sobre todo, la tendencia a causar depresión del SNC (somnolencia) y la sequedad de boca (efecto anticolinérgico).

Efectos farmacológicos y usos clínicos

Los antihistamínicos se utilizan en una amplia variedad de situaciones clínicas, tales como alergias, prurito, náuseas, vómitos, cinetosis e insomnio. A pesar de las contribuciones conocidas de la histamina a la broncoconstricción y anafilaxia, los antihistamínicos disponibles en la actualidad tienen un papel limitado en el tratamiento de las reacciones asmáticas o anafilácticas.

Trastornos alérgicos

Los antihistamínicos H_1 son más útiles en el tratamiento de los trastornos alérgicos para aliviar los síntomas de la rinitis, conjuntivitis, urticaria y prurito. Los antihistamínicos H_1 bloquean in-

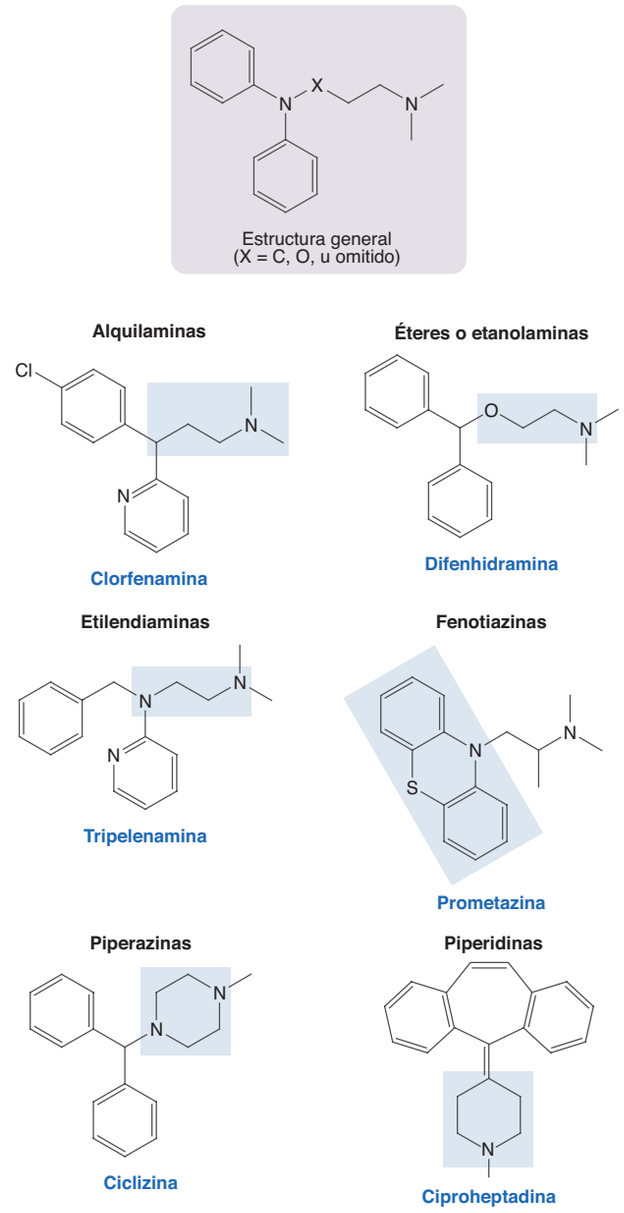


FIGURA 43-4. Estructura de los antihistamínicos H_1 de primera generación. La estructura general de los antihistamínicos H_1 de primera generación está formada por un esqueleto de etilamina sustituido por dos anillos aromáticos terminales. (Nótese la similitud entre el grupo etilamina en estos fármacos y la cadena lateral de etilamina de la histamina que se muestra en la fig. 43-1.) Cada una de las seis subclases *(indicada por los cuadros azules)* es una variación de esta estructura general. La primera generación de antihistamínicos H_1 son compuestos neutros a pH fisiológico y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. En contraste, los antihistamínicos H_1 de segunda generación (p. ej., loratadina, cetirizina, fexofenadina) están ionizados a pH fisiológico y no cruzan la barrera hematoencefálica de una forma apreciable *(no se muestra en la figura).* Esta diferencia en la penetración de la barrera hematoencefálica determina la diferente intensidad de la sedación asociada con el uso de los antihistamínicos de primera y segunda generación.

tensamente el aumento de la permeabilidad capilar necesaria para la formación de edema y, por lo tanto, son más eficaces cuando se utilizan como profilaxis que cuando ya ha comenzado la reacción alérgica. Las propiedades antiinflamatorias de los antihistamínicos H_1 son atribuibles a la supresión de la vía del NFκB y la subsiguiente reducción en la transcripción de citocinas proinflamatorias, la quimiotaxis y la expresión de moléculas de adhesión.

Los antihistamínicos H_1 de primera y segunda generación son igual de eficaces en el tratamiento de la urticaria crónica y la rinitis alérgica. Sin embargo, debido a su favorable perfil de efectos adversos, suele preferirse para el uso clínico a largo plazo a los antihistamínicos de segunda generación. Aunque la mayoría de los antihistamínicos H_1 orales no alivian de forma importante los síntomas de congestión nasal, antihistamínicos nasales tópicos como la **olopatadina** y la **azelastina** han demostrado ser beneficiosos, sobre todo cuando se combinan con corticoesteroides intranasales.

Prurito generalizado

La **hidroxizina** y la **doxepina** son potentes agentes antipruriginosos cuya eficacia clínica está probablemente relacionada con sus pronunciados efectos sobre el SNC. La doxepina, un antidepresivo tricíclico, es preferible utilizarla en los pacientes con depresión, ya que incluso a pequeñas dosis puede causar confusión y desorientación en los pacientes no deprimidos. En comparación con los antihistamínicos H_1 orales, los antihistamínicos H_1 tópicos (incluidas las preparaciones nasales y oftálmicas) tienen un inicio de acción más rápido, pero requieren múltiples administraciones al día. Las preparaciones de uso tópico cutáneo de antihistamínicos, administrados en las dermatosis pruriginosas, paradójicamente, pueden causar dermatitis alérgica.

Náuseas y cinetosis

La primera generación de antihistamínicos H_1 puede utilizarse para combatir la cinetosis o el mareo por movimiento, así como las náuseas y vómitos relacionados con la migraña y la quimioterapia. Los antihistamínicos H_1 como el **dimenhidrinato,** la **difenhidramina,** la **meclozina** y la **prometazina** son útiles como antieméticos por su capacidad de inhibir las señales histaminérgicas desde el núcleo vestibular al centro del vómito de la médula oblongada.

Insomnio

Debido a sus importantes efectos depresores del SNC, la primera generación de antihistamínicos H_1, como la **difenhidramina,** la **doxilamina** y la **mepiramina,** también se utilizan para el tratamiento del insomnio. Si bien son efectivos para conciliar el sueño, el aumento en la incidencia de efectos adversos, incluida la tendencia a producir sedación al día siguiente, limita su utilidad en la práctica clínica. Se ha observado que las dosis estándar de antihistamínicos de primera generación producen una reducción en la alerta y del rendimiento psicomotor similar en magnitud al consumo social de alcohol. Por esta razón, los antihistamínicos H_1 de primera generación están contraindicados en individuos obligados a mantener el estado de alerta o de precisión.

También se utilizan con frecuencia, en el tratamiento del insomnio, varios medicamentos psiquiátricos comúnmente prescritos, entre ellos la trazodona (antidepresivo) y la quetiapina (un antipsicótico), debido a sus propiedades antihistaminérgicas en el SNC.

Uso limitado: asma y anafilaxia

Los antihistamínicos H_1 tienen una eficacia limitada en el asma bronquial y no deben utilizarse en régimen de monoterapia para el asma. Mientras que los antihistamínicos H_1 parecen inhibir la broncoconstricción del músculo liso bronquial en cobayas, este efecto es mucho menos pronunciado en los humanos debido a las contribuciones de otros mediadores como los leucotrienos y la serotonina.

Los antihistamínicos H_1 solos también son ineficaces para la anafilaxia o el angioedema grave con edema laríngeo. En estas situaciones, las contribuciones de otros mediadores locales no se ven afectadas por el tratamiento antihistamínico, y la epinefrina sigue siendo el tratamiento de elección.

Farmacocinética

Los antihistamínicos H_1 orales se absorben bien en el tracto gastrointestinal y alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas entre 2 h y 3 h. La duración del efecto varía en función de cada fármaco antihistamínico H_1. La mayoría de los antihistamínicos H_1 son metabolizados por el hígado, por lo que debe realizarse un ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática grave. Como inhibidores de las enzimas del citocromo P450 hepático, los antihistamínicos H_1 pueden afectar al metabolismo de otros fármacos que utilizan el sistema del citocromo P450. La administración concomitante de agentes competitivos por las mismas enzimas puede reducir el metabolismo de un antihistamínico H_1 y aumentar su concentración plasmática.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los antihistamínicos H_1 son toxicidad en el SNC y cardíaca, y efectos anticolinérgicos. Los perfiles de efectos adversos de los antihistamínicos H_1 de segunda generación se han investigado a fondo, pero se carece de estudios de seguridad a largo plazo de los antihistamínicos H_1 de primera generación, a pesar de estar en uso desde hace más de seis décadas.

Debido a su alta lipofilia, los antihistamínicos H_1 de primera generación atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Estos fármacos antagonizan los efectos neurotransmisores de la histamina en los receptores H_1 en el SNC (especialmente el hipotálamo) y en la periferia. Como se señaló anteriormente, la alta penetración en el SNC explica la acción sedante de estos fármacos. En el caso introductorio, Ellen experimentaba sedación cuando tomaba la difenhidramina para su rinitis alérgica. Entre los factores que aumentan el riesgo de toxicidad en el SNC se encuentran una baja masa corporal, disfunción hepática o renal y consumo concomitante de drogas como el alcohol, que alteran la función del SNC.

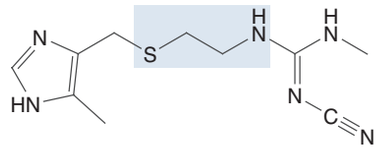
La baja penetración en el SNC de los antihistamínicos H_1 de segunda generación se atribuye a varias características de las moléculas. En primer lugar, como ya se ha señalado, a pH fisiológico estos compuestos están ionizados y, por tanto, no difunden fácilmente a través de las membranas. En segundo lugar, muestran una elevada afinidad de unión por la albúmina, así como a la bomba de expulsión de glucoproteína P en la superficie luminal del endotelio vascular, lo que limita su distribución en el SNC. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación son preferibles habitualmente para el uso prolongado debido a sus limitados efectos sedantes. Por ejemplo, los antihistamínicos H_1 de segunda generación loratadina, desloratadina y fexofenadina son los únicos antihistamínicos H_1 orales cuyo uso está permitido para los pilotos de líneas aéreas.

Los antihistamínicos H_1 que prolongan el intervalo QT pueden producir toxicidad cardíaca, especialmente en pacientes con disfunción cardíaca preexistente. Algunos de los primeros antihistamínicos de la segunda generación tenían efectos cardiotóxicos graves a altas concentraciones plasmáticas. Dos de estos fármacos, la terfenadina y el astemizol, fueron retirados por la Food and Drug Administration (FDA) porque causaban la prolongación del intervalo QT que algunas veces condujo a arritmias ventriculares. Se cree que en el mecanismo por el que los antihistamínicos H_1 prolongan el intervalo QT se halla implicada la inhibición del bloqueo de la corriente IKr y no el bloqueo del receptor H_1. El gen humano relacionado con el gen *ether-à-go-go (HERG)* codifica la subunidad α del canal de potasio mediando la corriente I_{Kr}, y en la actualidad se dispone de ensayos *in vitro* utilizando variantes de HERG para evaluar si un fármaco tiene el potencial de inhibir la corriente I_{Kr}.

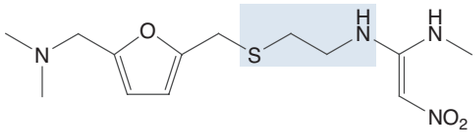
Los efectos adversos anticolinérgicos, que son más prominentes con los antihistamínicos H_1 de primera generación que con los de segunda generación, incluyen dilatación pupilar, sequedad de ojos, sequedad de boca, retención urinaria y dificultad para iniciar la micción. Las personas de edad avanzada pueden presentar una mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos y sedantes de los antihistamínicos H_1 de primera generación, y también pueden presentar más interacciones farmacológicas, debido al consumo de un mayor número de medicamentos simultáneamente. Algunos antihistamínicos de la primera generación se asocian a bloqueo adrenérgico α, con la subsiguiente hipotensión, que puede predisponer a las personas mayores a sufrir más caídas.

Los niños pequeños también parecen ser más susceptibles a los efectos adversos relacionados con el uso de antihistamínicos. Debido a su desfavorable perfil de efectos adversos y a la limitada evidencia disponible sobre la eficacia de los antihistamínicos en los niños de corta edad, la FDA desaconseja el uso de preparaciones para la tos y el resfriado que contengan antihistamínicos en niños menores de 2 años.

Las raras sobredosis de antihistamínicos H_1 de primera generación pueden causar depresión grave del SNC, que se manifiesta en forma de somnolencia, ataxia y coma. En niños pequeños y ancianos, en los que es más frecuente la estimulación paradójica, la intoxicación aguda puede causar alucinaciones, irritabilidad y convulsiones, antes de progresar a insuficiencia respiratoria y síncope. Los efectos sobre el SNC se acompañan generalmente



Cimetidina



Ranitidina

FIGURA 43-5. Estructura de los antagonistas del receptor H_2. Los antagonistas del receptor H_2 tienen un núcleo central tioetanolamina *(resaltado en un cuadro azul)* que presenta una sustitución N con una voluminosa cadena lateral y que termina en un anillo único de cinco miembros. (Compare el voluminoso N-sustituido de la cadena lateral de los antagonistas H_2 con la amina terciaria simple de los antihistamínicos H_1 en la figura 43-4, y compare el pequeño anillo imidazol o furano de cinco miembros de los antagonistas H_2 con la pareja de voluminosos anillos aromáticos de los antihistamínicos H_1.) Estas diferencias estructurales permiten a la cimetidina, la ranitidina y otros antagonistas H_2 unirse selectivamente a los receptores H_2 de la mucosa gástrica, lo que disminuye la producción de ácido gástrico.

de síntomas anticolinérgicos marcados, como la deshidratación, la dilatación pupilar y la fiebre.

Otros antihistamínicos

También se han desarrollado antagonistas competitivos y agonistas inversos de los receptores H_2, H_3 y H_4. El desarrollo de **antagonistas selectivos de los receptores H_2** que inhiben la secreción ácida gástrica inducida por la histamina generó un importante interés. Los antagonistas de los receptores H_2, que se comentan en detalle en el capítulo 46, tienen una estructura diferente a la de los antihistamínicos H_1, ya que contienen un anillo de cinco miembros intacto y una cadena lateral sin carga (fig. 43-5, v. también fig. 46-5). Estos agentes actúan como antagonistas competitivos reversibles de la unión de la histamina a los receptores H_2 de las células parietales gástricas, y reducen así la secreción de ácido gástrico. Las indicaciones clínicas incluyen la enfermedad por reflujo ácido (pirosis) y la úlcera péptica. Muchos de estos fármacos también están disponibles en venta libre para el tratamiento sintomático de la acidez gástrica. La **cimetidina** y la **ranitidina** son dos de los antagonistas de los receptores H_2 utilizados con mayor frecuencia. Un efecto adverso significativo de la cimetidina se debe a su capacidad para inhibir la actividad metabolizadora del citocromo P450, lo que puede dar lugar a aumentos indeseables de las concentraciones plasmáticas de ciertos fármacos administrados concomitantemente. También se expresan receptores H_2 en el SNC y en el músculo cardíaco, pero las dosis terapéuticas de antagonistas de los receptores H_2 son lo suficientemente bajas como para que los efectos adversos cardiovasculares y sobre el SNC sean insignificantes.

La farmacología de los receptores H_3 y H_4 es un área activa de investigación. Hasta la fecha no se han aprobado para uso clínico fármacos dirigidos selectivamente contra los receptores H_3 y H_4. Se cree que los **receptores H_3** proporcionan *retroalimentación inhibidora* de determinados efectos de la histamina en el SNC y en las células ECL. En estudios realizados en animales, los antagonistas del receptor H_3 inducen la alerta y mejoran la atención, efectos que se cree que están mediados por la estimulación de los receptores corticales H_1. Entre los antagonistas del receptor H_3 que se han desarrollado para uso experimental están la **tioperamida,** el **clobenpropit,** el **ciproxifán** y el **proxifán.**

De forma similar a los receptores H_3, los **receptores H_4** se acoplan con $G_{i/o}$ para disminuir las concentraciones intracelulares de AMPc. Debido a que los receptores de H_4 se expresan selectivamente en las células de origen hematopoyético, especialmente los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos, existe un considerable interés en dilucidar el papel de los receptores H_4 en el proceso inflamatorio. Los antagonistas del receptor H_4 representan una prometedora área de desarrollo de fármacos para el tratamiento de afecciones inflamatorias en las que están implicados los mastocitos y los eosinófilos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La histamina tiene una función clave en diversos procesos fisiológicos como la alergia, la inflamación, la neurotransmisión y la secreción de ácido gástrico. Los fármacos que se dirigen a los receptores H_1 y H_2 han incrementado sustancialmente las opciones farmacológicas para el tratamiento de la alergia y la enfermedad ulcerosa péptica. Aunque la mayoría de los antihistamínicos H_1 presentan una eficacia similar en el tratamiento de la rinitis alérgica y de la urticaria, existen diferencias significativas en los perfiles de efectos adversos entre la primera y segunda generación de antihistamínicos H_1.

La reciente dilucidación de los subtipos de receptores H_3 y H_4 ha renovado el interés por las funciones de la histamina en los trastornos relacionados con el SNC. Los tratamientos específicos dirigidos a los receptores H_3 pueden proporcionar nuevos tratamientos para una serie de patologías cognitivas, neuroendocrinas y trastornos neuropsiquiátricos. En la actualidad se están realizando estudios clínicos y preclínicos para evaluar prototipos de antagonistas H_3 en procesos patológicos tales como trastornos de sueño y vigilia (narcolepsia e insomnio), enfermedades neuropsiquiátricas (enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, demencia, depresión y esquizofrenia), trastornos neurológicos (epilepsia), procesos nociceptivos (dolor neuropático) y homeostasis de la alimentación y la energía (la obesidad y la diabetes). El receptor H_4 es también un objetivo molecular interesante para el desarrollo de fármacos, ya que se cree que tiene una función importante en las enfermedades inflamatorias con participación de los mastocitos y los eosinófilos. Los fármacos dirigidos contra los receptores H_4 podrían utilizarse en el futuro para tratar una variedad de patologías inflamatorias, tales como el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide.

Lecturas recomendadas

Leurs R, Church MK, Taglialatea M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489–498. *(Discusión sobre los mecanismos de los antihistamínicos H_1 como agonistas inversos.)*

Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamine. *Allergy* 2000;55:46–52. *(Discusión sobre las diferencias entre los fármacos de segunda generación.)*

Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull* 2008;31:2163–2181. *(Revisión completa del estado actual de la investigación sobre los antagonistas del receptor H_3.)*

Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203–2217. *(Resumen completo de los mecanismos de acción y usos clínicos de los antihistamínicos H_1.)*

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:41–53. *(Revisión de las funciones de la histamina en la inflamación y la modulación inmunitaria, con énfasis en las funciones del receptor H_4.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la histamina

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTIHISTAMÍNICOS H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN *Mecanismo: agonistas inversos que se unen preferentemente a la conformación inactiva del receptor H_1 y desplazan el equilibrio hacia el estado inactivo del receptor*				
Etanolaminas: **Difenhidramina** **Carbinoxamina** **Clemastina** **Dimenhidrinato**	Rinitis alérgicas Anafilaxia Insomnio Cinetosis Parkinsonismo Urticaria	Sedación, sensación de mareo, dilatación pupilar, sequedad ocular, boca seca, retención urinaria y dificultad de micción	Difenhidramina: recién nacidos o lactantes prematuros, madres lactantes Carbinoxamina: crisis agudas de asma, tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica, arteriopatía coronaria grave, hipertensión grave, retención urinaria Clemastina: lactancia materna, síntomas del tracto respiratorio inferior, tratamiento con IMAO, recién nacidos y lactantes prematuros Dimenhidrinato: hipersensibilidad al dimenhidrinato	En general, los antihistamínicos H_1 de primera generación tienen más efectos adversos sobre el SNC y anticolinérgicos que los antihistamínicos H_1 de segunda generación La difenhidramina está disponible en preparaciones: oral sólida, oral líquida, intramuscular, intravenosa y tópica La difenhidramina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tioridazina, lo que aumenta el riesgo de arritmia
Etilendiaminas: **Mepiramina** **Tripelenamina**	Las mismas que la difenhidramina	Las mismas que la difenhidramina	Mepiramina: hipersensibilidad a la mepiramina Tripelenamina: glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical, obstrucción duodenopilórica, síntomas del tracto respiratorio inferior, lactantes prematuros, neonatos, madres lactantes, tratamiento concomitante con IMAO	Las mismas que la difenhidramina
Alquilaminas: **Clorfenamina** **Bromfeniramina**	Las mismas que la difenhidramina	Las mismas que la difenhidramina	Clorfenamina: hipersensibilidad a la clorfenamina Bromfeniramina: tratamiento concomitante con IMAO, lesiones focales del SNC, hipersensibilidad a la clorfenamina o fármacos relacionados	Las mismas que la difenhidramina
Piperidinas: **Ciproheptadina** **Fenindamina**	Las mismas que la difenhidramina	Las mismas que la difenhidramina	Ciproheptadina: glaucoma de ángulo cerrado, tratamiento concomitante con IMAO, neonatos o lactantes prematuros, madres lactantes, úlcera péptica estenosante, obstrucción duodenopilórica, hipertrofia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical Fenindamina: niños menores de 12 años	Las mismas que la difenhidramina
Fenotiazinas: **Prometazina**	Las mismas que la difenhidramina	Las mismas que la difenhidramina; además, se han descrito fotosensibilidad e ictericia	Estados comatosos Síntomas del tracto respiratorio inferior, tales como asma Pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad Inyección subcutánea o intraarterial	La prometazina se utiliza principalmente como ansiolítico preoperatorio y para reducir las náuseas y vómitos postoperatorios
Piperazinas: **Hidroxizina** **Ciclizina** **Meclozina**	Prurito, abstinencia alcohólica, ansiedad, vómitos (hidroxizina) Cinetosis, vértigos (ciclizina, meclozina)	Igual que difenhidramina	Hidroxizina: primer trimestre del embarazo Ciclizina: hipersensibilidad a la ciclizina Meclozina: hipersensibilidad a la meclozina	La hidroxizina es un potente fármaco antipruriginoso

Golan3e_CH43_cast.indd 774 18/03/12 20:13

Dibenzoxepinas tricíclicas: **Doxepina**	Ansiedad Depresión Prurito	*Hipertensión, hipotensión, agranulocitosis, trombocitopenia, agravamiento de la depresión, ideación suicida* Aumento de peso, estreñimiento, boca seca, somnolencia, visión borrosa, retención urinaria	Glaucoma Retención urinaria	La doxepina es un antidepresivo tricíclico; es preferible utilizarla en pacientes con depresión, ya que a dosis incluso muy bajas puede producir confusión y desorientación en pacientes sin depresión
ANTIHISTAMÍNICOS H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN *Mecanismo: agonistas inversos que se unen preferentemente a la conformación inactiva del receptor H_1 y desplazan el equilibrio hacia el estado inactivo del receptor*				
Piperazinas: **Cetirizina** **Levocetirizina**	Rinitis alérgica Urticaria	Somnolencia, boca seca, cefalea, fatiga (los efectos anticolinérgicos y la sedación son menos graves que con los antihistamínicos H_1 de primera generación)	Hipersensibilidad a cetirizina o hidroxizina	En general, los antihistamínicos H_1 de segunda generación tienen menos efectos anticolinérgicos y producen menos sedación que los antihistamínicos H_1 de primera generación debido a su menor penetración en el SNC
Alquilaminas: **Acrivastina**	Rinitis alérgica Urticaria	Las mismas que la cetirizina	Tratamiento concomitante con IMAO Arteriopatía coronaria grave Hipertensión arterial grave	Las mismas que la cetirizina
Piperidinas: **Loratadina** **Desloratadina** **Levocabastina** **Ebastina** **Mizolastina** **Fexofenadina**	Rinitis alérgica Urticaria	Las mismas que la cetirizina	Loratadina: hipersensibilidad a la loratadina Desloratadina: hipersensibilidad a la desloratadina Levocabastina: lentes de contacto blandas Ebastina: hipersensibilidad a la ebastina Mizolastina: hipersensibilidad a la mizolastina Fexofenadina: hipersensibilidad a la fexofenadina	Las mismas que la cetirizina
Ftalazinonas: **Azelastina**	Rinitis alérgica y rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica	Las mismas que la cetirizina Gusto amargo, epistaxis	Uso concomitante de alcohol o de otros depresores del SNC	Las mismas que la cetirizina Administrada como espray nasal o solución oftálmica
Dibenzoxepinas tricíclicas: **Olopatadina**	Rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica	Las mismas que la cetirizina Gusto amargo, epistaxis	Hipersensibilidad a la olopatadina	Administrada como espray nasal o solución oftálmica
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2				
Cimetidina **Famotidina** **Nizatidina** **Ranitidina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 46			

Golan3e_CH43_cast.indd 775 18/03/12 20:13

44

Farmacología de la hematopoyesis y la inmunomodulación

Andrew J. Wagner, A. Ramy Arnaout y George D. Demetri

INTRODUCCIÓN Y CASO 776-777
FISIOLOGÍA DE LA HEMATOPOYESIS 776
Función central de los factores de crecimiento hematopoyéticos 778
Factores de crecimiento de múltiples líneas 779
Factores de crecimiento de líneas específicas 779
Producción de eritrocitos (eritropoyesis) 779
Eritropoyetina 779
Producción de leucocitos (mielopoyesis y linfopoyesis) . . 781
Factores estimuladores de los granulocitos 781
Factores estimuladores de los linfocitos 782
Producción de trombocitos (trombopoyesis) 782
Trombopoyetina 782
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 783
Fármacos que estimulan la producción de eritrocitos . . . 783
Eritropoyetina humana recombinante y darbepoetina 783
Fármacos que inducen la hemoglobina fetal 784
5-Azacitidina y decitabina 784
Hidroxicarbamida 784
Butiratos 784
Fármacos que estimulan la producción de leucocitos . . . 784
G-CSF (filgrastim y PEG-filgrastim) y GM-CSF (sargramostim) humanos recombinantes 784
Fármacos que estimulan la producción de trombocitos . . 785
Trombopoyetina y análogos farmacológicos 785
Interleucina 11 (rhIL-11 [oprelvekina]) 785
Fármacos inmunomoduladores con aplicaciones antineoplásicas 786
Interferones 786
Levamisol 786
Interleucina 2 786
Tretinoína 786
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 786
Lecturas recomendadas 786

INTRODUCCIÓN

Diversas situaciones clínicas se caracterizan por deficiencias de eritrocitos, leucocitos o trombocitos, células del sistema hematopoyético. Este capítulo describe los agentes farmacológicos que pueden utilizarse para estimular la producción de las células hematopoyéticas; también es importante tener en cuenta las alternativas no farmacológicas, entre las que se encontrarían las transfusiones y el trasplante de médula ósea. La producción de células sanguíneas está controlada fisiológicamente por factores de crecimiento hematopoyéticos, un grupo diverso, pero con superposición funcional, de glucoproteínas producidas por el organismo en respuesta a ciertas señales. Por ejemplo, la hipoxia estimula la producción del factor de crecimiento de la línea eritroide eritropoyetina que, a su vez, estimula la producción de eritrocitos en un intento de mejorar la hipoxia. La principal estrategia farmacológica para estimular la producción de células sanguíneas es la administración de factores de crecimiento exógenos o de análogos sintéticos de los factores de crecimiento. En este capítulo se ofrece una introducción a las células del sistema hematopoyético, los factores de crecimiento que estimulan su producción y los agentes farmacológicos utilizados para aumentar la producción de células sanguíneas. También se presenta un resumen de los agentes inmunomoduladores utilizados en la terapia contra el cáncer.

FISIOLOGÍA DE LA HEMATOPOYESIS

Las células del sistema hematopoyético son funcionalmente dispares (tabla 44-1). Los glóbulos rojos o **eritrocitos** transportan oxígeno; muchos tipos de glóbulos blancos, desde los **granulocitos** y los **macrófagos** a los **linfocitos,** luchan contra las infecciones y ayudan a proteger contra el cáncer, y las plaquetas o **trombocitos** ayudan a controlar el sangrado. Sin embargo, estas células tienen una característica en común: todas ellas se desarrollan a partir de una célula común en la médula ósea conocida como **citoblasto pluripotente hematopoyético** (fig. 44-1). Los citoblastos hematopoyéticos son inducidos a diferenciarse a tra-

Golan3e_CH44_cast.indd 776 18/03/12 20:14

CASO

La señora M., de 52 años de edad, acude a consulta con un bulto en su pecho izquierdo. La mamografía, la biopsia y la tumorectomía posteriores conducen al diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante localizado pero con ganglios linfáticos positivos. Comienza la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida. Diez días después del primer ciclo de quimioterapia, su recuento de leucocitos cae, como era de esperar; en los siguientes 9 días, su cifra de leucocitos recupera su valor normal. Cuando se encuentra en el tercer ciclo de quimioterapia, la señora M. tiene una anemia moderada, con un hematócrito del 28 % (normal, 37-48 %) y se siente muy cansada. Siete días después del cuarto ciclo de quimioterapia, el recuento de leucocitos cae a 800 células/μl de sangre (normal, 4 300-10 800 células/μl) y su recuento absoluto de neutrófilos es de 300 células/μl. En este contexto, desarrolla escalofríos y fiebre de 38,9 °C. Se la ingresa en el hospital, donde recibe antibióticos por vía parenteral, y permanece allí durante 5 días hasta que su recuento absoluto de neutrófilos aumenta hasta un nivel aceptable. La señora M. completó los ciclos de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida, continuó con quimioterapia con paclitaxel y recibió radioterapia local.

La paciente se encontró bien durante 2 años, pero posteriormente presentó dolor en la pierna izquierda. Las pruebas complementarias mostraron que el cáncer había metastatizado a su fémur izquierdo y al hígado. De nuevo se encontraba más cansada y su hematócrito era del 27 %. Comenzó la quimioterapia con doxorubicina y docetaxel, pero desarrolló de nuevo neutrocitopenia grave y fiebre. Posteriormente, se complementó la quimioterapia con G-CSF humano recombinante pegilado (PEG-filgrastim) y un análogo de la eritropoyetina humana (darbepoetina). Ni la neutrocitopenia ni la fiebre recidivaron, y 4 semanas después del inicio del tratamiento con eritropoyetina, su hematócrito aumentó hasta el 34,5 % y se sentía menos cansada. La quimioterapia produjo excelentes resultados paliativos. Un año más tarde, el cáncer continúa en remisión y la paciente lleva una vida activa.

Preguntas

1. ¿Qué tipo de factores de crecimiento son el G-CSF y la eritropoyetina?
2. ¿Cómo aumenta la eritropoyetina el número de eritrocitos en sangre?
3. ¿En qué se diferencian los análogos de los factores de crecimiento hematopoyético como darbepoetina y PEG-filgrastim de los factores de crecimiento hematopoyéticos endógenos «naturales»?
4. ¿Cuáles son los efectos adversos más importantes de la eritropoyetina?

TABLA 44-1. Células hematopoyéticas, factores de crecimiento y análogos de los factores de crecimiento

TIPO CELULAR	FUNCIONES PRINCIPALES	FACTOR DE CRECIMIENTO ESPECÍFICO DE LÍNEA	DEFICIENCIA	FÁRMACOS
Glóbulos rojos (eritrocitos)	Transporte de oxígeno	Eritropoyetina	Anemia	rhEPO, darbepoetina
Plaquetas (trombocitos)	Hemostasia	Trombopoyetina	Trombocitopenia	rhTPO, PEG-rHuMGDF, eltrombopag, romiplostim, IL-11
Monocitos/macrófagos	Fagocitosis de bacterias y desechos celulares y químicos, estimulación de los linfocitos T	M-CSF	–	–
Neutrófilos	Fagocitosis de bacterias, estimulación inmunitaria	G-CSF	Neutrocitopenia	Filgrastim, PEG-filgrastim, sargramostim
Eosinófilos	Control de parásitos	IL-5	–	–
Linfocitos B	Producción de anticuerpos, estimulación de linfocitos T	Interleucinas específicas	Diversos síndromes de inmunodeficiencia	–
Linfocitos T	Destrucción de virus y células infectadas por bacterias, control de la respuesta inmunitaria	Interleucinas específicas	Diversos síndromes de inmunodeficiencia	rhIL-2
Células NK	Eliminación de células cancerosas	–	–	–

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL-5, interleucina 5; IL-11, interleucina 11; M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; NK, linfocíticos citolíticos *(natural killer);* PEG, polietilenglicol; rhEPO, eritropoyetina humana recombinante; rhIL-2, interleucina 2 humana recombinante; rthTPO, trombopoyetina humana recombinante.

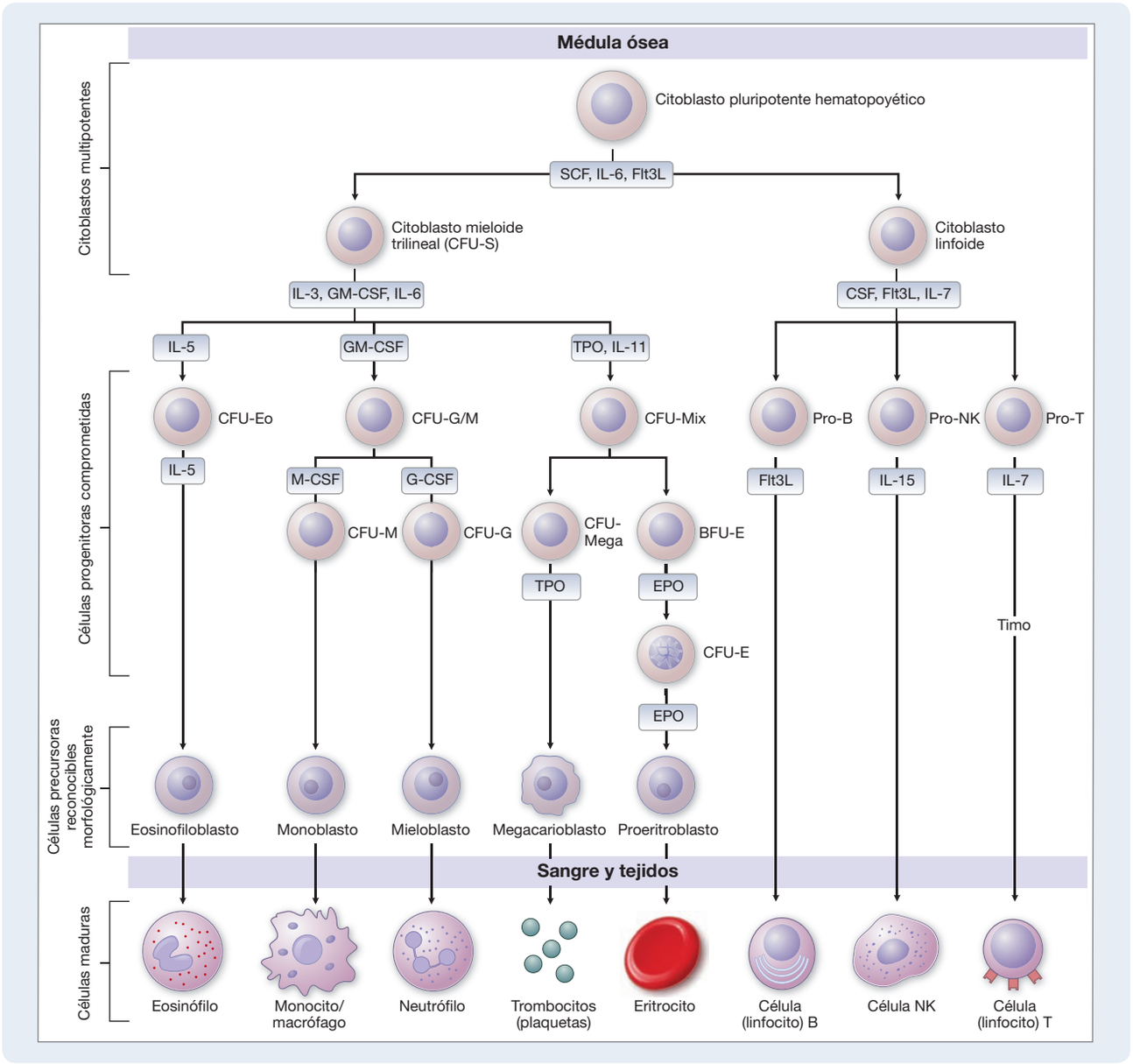


FIGURA 44-1. Desarrollo de las células del sistema hematopoyético. Todas las células maduras del sistema hematopoyético se desarrollan a partir de citoblastos pluripotentes que residen en la médula ósea. El tipo de célula madura que se desarrolla depende del medio extracelular y de la exposición de los citoblastos y las células progenitoras a los factores de crecimiento específicos. El citoblasto pluripotencial se diferencia en un citoblasto mieloide de tres líneas (CFU-S) o en un citoblasto linfoide. Dependiendo de los factores de crecimiento presentes, las células CFU-S se diferencian en granulocitos (eosinófilos, neutrófilos), monocitos/macrófagos, trombocitos o eritrocitos. Los citoblastos linfoides se diferencian en células B, células citolíticas (*natural killer,* NK) o células T. A excepción de la diferenciación terminal de las células pro-T en células T maduras, que se realiza en el timo, la diferenciación de todas los citoblastos hematopoyéticos, de las células progenitoras y de las células precursoras se produce en la médula ósea. De los factores de crecimiento que se muestran aquí, el G-CSF, el GM-CSF, la eritropoyetina (EPO) y la IL-11 se utilizan actualmente como agentes terapéuticos. BFU, unidad formadora de colonias en expansión; CFU, unidad formadora de colonias; CSF, factor estimulante de colonias; IL, interleucina; SCF, factor de citoblastos; TPO, trombopoyetina.

vés de linajes establecidos en eritrocitos, leucocitos o trombocitos mediante interacciones con glucoproteínas denominadas **factores de crecimiento hematopoyéticos.**

Función central de los factores de crecimiento hematopoyéticos

Los factores de crecimiento hematopoyéticos y las citocinas constituyen un grupo heterogéneo de moléculas que regulan la producción, maduración y función de las células sanguíneas. Se han identificado cerca de 36 de tales factores, con tamaños que varían entre 9 kDa y 90 kDa. Los receptores asociados a membrana para estos factores pertenecen a, por lo menos, seis superfamilias de receptores, y los genes que codifican los factores se encuentran en 11 cromosomas diferentes. Desde el punto de vista conceptual, los factores de crecimiento pueden dividirse en dos grupos: factores de crecimiento **de múltiples líneas o multilinaje** (también denominados **generales** o de **acción temprana** o **pleiotrópicos**), que estimulan múltiples líneas, y factores de crecimiento de **líneas específicas** (también denominados de **li-**

naje dominante o de **acción tardía**), que estimulan la diferenciación y la supervivencia de una única línea. Muchos factores de crecimiento y citocinas actúan de forma sinérgica entre ellos, a veces con efectos superpuestos.

Factores de crecimiento de múltiples líneas

Los factores de crecimiento multilinaje incluyen el **factor de células madre** (también llamado **factor *acero*** o **ligando c-kit**), la **interleucina 3 (IL-3),** el **factor estimulador de las colonias de granulocitos y monocitos** (**GM-CSF,** *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*), el factor de crecimiento insulinoide 1, IL-9, IL-11 y otros. A continuación se analizan muchos de estos factores de crecimiento en relación con el desarrollo de los distintos tipos de células hematopoyéticas. El principio farmacológico relevante es que los factores de crecimiento multilinaje podrían ser más apropiados para el tratamiento de situaciones como la **pancitopenia,** en la que se ven afectadas varias líneas hematopoyéticas.

La capacidad de los factores de crecimiento multilinaje para estimular múltiples líneas proviene de dos características de su fisiología molecular y celular. En primer lugar, los receptores para estos factores de crecimiento son tanto estructuralmente relacionados como modulares; este conjunto de características comunes los hace algo intercambiables. En segundo lugar, en las cascadas de transducción de señales activadas por la unión de estos factores de crecimiento a sus receptores participa una familia común de proteínas de señalización, las proteínas JAK-STAT. Recientemente se ha demostrado que, en enfermedades mieloproliferativas como la policitemia vera, la trombocitosis esencial y la metaplasia mieloide con mielofibrosis, la cinasa JAK2 se activa constitutivamente por una mutación simple, que produce la sustitución de un solo aminoácido (V617F) en el producto proteico del gen. Estas enfermedades se caracterizan por la proliferación clonal de todas las líneas, lo que pone de manifiesto la función general de la vía JAK-STAT en la hematopoyesis. Los farmacólogos han aprovechado los elementos comunes de la señalización de los factores de crecimiento multilinaje para diseñar factores de crecimiento sintéticos con propiedades nuevas (v. a continuación).

Factores de crecimiento de líneas específicas

Para que un factor de crecimiento sea específico de línea, debe cumplirse por lo menos una de las dos condiciones siguientes: *1)* la expresión del(de los) receptor(es) del factor de crecimiento debe limitarse a los progenitores y/o células precursoras de una sola línea y/o *2)* el factor de crecimiento debe inducir señales inhibidoras o apoptosis en las células de otras líneas. La **eritropoyetina** es un ejemplo de factor de crecimiento específico de línea; la **trombopoyetina,** cuyas acciones se limitan fundamentalmente a la línea de los trombocitos, es otra. Otros de los denominados factores de crecimiento específicos de línea son más bien considerados como selectivos de línea, ya que tienen efectos secundarios sobre alguna(s) línea(s) distinta(s) a la de su acción principal. Entre estos factores se encuentran el **G-CSF,** que promueve principalmente la diferenciación de los neutrófilos, y una serie de **interleucinas,** que tienen acciones selectivas sobre algunas líneas mieloides y linfoides (v. a continuación). Desde el punto de vista farmacológico, los factores de crecimiento específicos de línea representan tratamientos selectivos que pueden utilizarse para tratar una deficiencia de un tipo único de células hematopoyéticas. Algunos factores de crecimiento también pueden tener efectos únicos frente a ciertos tipos de cáncer, quizá debido a sus propiedades favorecedores de la diferenciación y de la maduración.

Producción de eritrocitos (eritropoyesis)

Los eritrocitos están específicamente adaptados para su función de transportar oxígeno desde los pulmones a los tejidos del organismo. Estas células contienen una elevada concentración de **hemoglobina,** una proteína que fija y libera moléculas de oxígeno en respuesta a la presión parcial de oxígeno en la sangre y los tejidos. Cada molécula de hemoglobina está formada por cuatro cadenas de polipéptidos similares, y cada cadena contiene un sitio de unión para el oxígeno molecular. La forma principal de la hemoglobina del adulto, que tiene dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$), se llama **hemoglobina A (HbA).** La hemoglobina fetal o **hemoglobina F (HbF)** contiene cadenas γ en lugar de cadenas β ($\alpha_2\gamma_2$); esta forma de hemoglobina predomina durante los últimos 6 meses de vida fetal. Después del nacimiento, la metilación del ADN inactiva el gen de la globina γ y aumenta la expresión del gen de la globina β. Es importante señalar que la expresión de las cadenas de globina α, β y γ está regulada de forma independiente, lo que hace posible una gran cantidad de **hemoglobinopatías** en las que las cadenas α o β son anormales o están infraexpresadas a causa de una mutación hereditaria. En la **drepanocitosis**, una mutación puntual en el gen de la globina β da lugar a la producción de una hemoglobina anormal, la **hemoglobina S (HbS),** que se polimeriza cuando se desoxigena, produciendo la morfología «falciforme» de los eritrocitos que conduce a anemia hemolítica, crisis vasooclusivas dolorosas y lesiones profundas en los órganos perfundidos. Esta enfermedad autosómica recesiva es el trastorno sanguíneo hereditario más frecuente en Estados Unidos, y afecta a más de 70 000 personas. Otra hemoglobinopatía habitual es la **β-talasemia,** en la que la cadena β es estructural y funcionalmente normal pero tiene una expresión baja.

Tras su liberación de la médula ósea, los eritrocitos normales circulan en la sangre con una vida útil de aproximadamente 120 días. El número de eritrocitos en sangre viene determinado por el equilibrio entre la producción de nuevos eritrocitos en la médula ósea y la pérdida debida a la destrucción de células (hemólisis) y a las hemorragias. Dicho número se mide, clínicamente, a partir de la concentración de hemoglobina (la concentración de hemoglobina por unidad de volumen de sangre) o con el **hematócrito** (porcentaje de volumen de sangre que está formado por los eritrocitos). Los valores normales de hemoglobina van de los 14 g/dl a 17 g/dl en varones y de 12 g/dl a 15 g/dl en mujeres, y los valores normales del hematócrito oscilan entre el 42 % y el 50 % en varones y del 37 % al 46 % en mujeres. Estas diferencias en cuanto al sexo se atribuyen a menudo a un aumento fisiológico de la pérdida de sangre, es decir, sangrado menstrual en las mujeres, y a una mejor eritropoyesis inducida por los andrógenos (a través de mecanismos poco claros) en los varones. Un valor de hemoglobina o hematócrito por debajo del intervalo normal se define como **anemia.**

Eritropoyetina

La producción de eritrocitos, o **eritropoyesis,** se realiza con el control de varios factores de crecimiento. El principal factor de crecimiento en el control de la eritropoyesis es la eritropoyetina, una proteína intensamente glucosilada que se produce principalmente en el hígado, en el feto y en el riñón después del nacimiento. La eritropoyetina es un factor de crecimiento específico de línea y ha recibido una gran atención clínica, ya que estimula a todos los intermediarios, salvo los primeros, de la línea eritroide, pero no afecta significativamente a las otras líneas. Su importancia fisiológica está avalada por experimentos en ratones y en situaciones patológicas en los humanos, los cuales muestran que la ausencia

de eritropoyetina da lugar a anemia grave. Además, en pacientes con policitemia primaria familiar y congénita, un trastorno que se manifiesta por eritrocitosis aislada y mayor capacidad de respuesta a la eritropoyetina, se han descrito mutaciones activadoras del receptor de la eritropoyetina en raras ocasiones. Tal fue el caso de Eero Mantyranta, un esquiador de fondo finlandés que ganó varias medallas de oro en los Juegos Olímpicos de 1964, pero fue acusado de «dopaje» con sangre (es decir, recibir transfusiones de eritrocitos para aumentar artificialmente la capacidad de transporte de oxígeno) debido a un hematócrito anormalmente alto. Fue absuelto 30 años más tarde, cuando los investigadores identificaron una mutación activadora del receptor de la eritropoyetina en las muestras de este deportista y de su familia.

Dado el papel de los eritrocitos en el transporte de oxígeno, no es de extrañar que la hipoxia desencadene la producción de eritropoyetina. La expresión de la eritropoyetina está fuertemente inducida por el **factor inducible por hipoxia 1α** (**HIF-lα,** *hypoxia-inducible factor 1 alpha*) que se une a un elemento potenciador del gen de la eritropoyetina y activa la transcripción de genes (fig. 44-2). La presencia de HIF-lα en una célula está fuertemente influida por la tensión local de oxígeno. En condiciones de oxígeno normales o altas, el HIF-1α es hidroxilado por la prolil-hidroxilasa (PHD) a través de su actividad dioxigenasa dependiente de Fe (II). La prolil-hidroxilación del HIF-1α facilita su unión al complejo ubicuitina ligasa E3 von Hippel-Lindau (pVHL), y de este modo el HIF-1α es dirigido hacia su degradación proteasómica. En condiciones de hipoxia no se produce la prolil-hidroxilación del HIF-1α, el HIF-1α no se asocia al pVHL, y en cambio se traslada al núcleo, donde aumenta la transcripción de genes inducibles por hipoxia, como el de la eritropoyetina. En la rara enfermedad autosómica recesiva eritrocitosis familiar 2 (también llamada *policitemia de Chuvash,* por la población étnica de la región del río Volga en la que fue descrita por primera vez), las dos copias de la línea germinal de pVHL están mutadas para evitar la asociación con el HIF-1α, lo que reduce la tasa de degradación del HIF-1α y da lugar a un aumento de eritropoyetina y de la expresión de otros genes diana.

Después de la transcripción y la traducción, la eritropoyetina, una proteína de 166 aminoácidos y 18 kDa, es glucosilada hasta 34 kDa a 39 kDa, se escinde su arginina terminal, y la proteína se secreta y es transportada por la circulación a la médula ósea. Allí, se une a los receptores de la eritropoyetina que se expresan en la superficie del BFU-E y todas las progenitoras y precursores posteriores de la línea eritroide, incluido el precur-

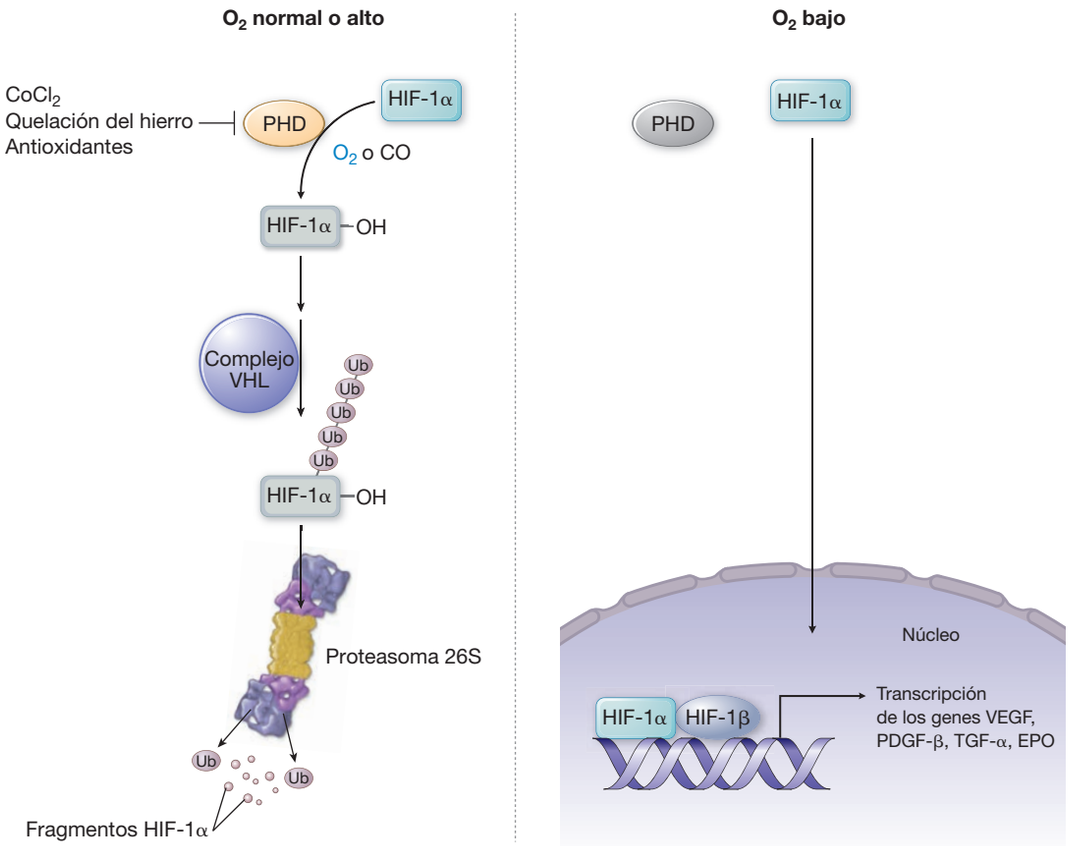


FIGURA 44-2. Regulación de la síntesis de eritropoyetina. La síntesis renal de eritropoyetina aumenta cuando la concentración de oxígeno en la sangre es baja y disminuye cuando es normal o alta. El sensor fisiológico de O_2 es una dioxigenasa que contiene hierro, la prolil-hidroxilasa (PHD). (Experimentos *in vitro* utilizando $CoCl_2$, quelación del hierro, antioxidantes y CO han puesto de manifiesto la identidad del sensor de O_2 como una ferroproteína.) En condiciones de O_2 normal o alto *(izquierda de la imagen),* la PHD activada hidroxila los residuos de prolina del factor inducible por la hipoxia 1α (HIF-1α). Esta modificación postraducción mejora la unión del HIF-1α al complejo ubicuitina ligasa pVHL (complejo VHL), lo que lleva a la ubicuitinación (Ub) y degradación proteolítica de HIF-1α por el proteasoma 26S. En condiciones de oxígeno bajo *(derecha de la imagen)* la PHD se inactiva, lo que permite al HIF-1α acumularse, translocarse al núcleo e inducir la expresión de varios genes, incluido el gen que codifica la eritropoyetina (EPO). En determinadas patologías, como la nefropatía crónica, las células del riñón que suelen sintetizar la EPO están dañadas. Estas células dañadas no pueden sintetizar cantidades adecuadas de EPO, incluso en condiciones de hipoxia, por lo que aparece la anemia. La EPO humana recombinante puede administrarse exógenamente para suplir el factor de crecimiento ausente y, por lo tanto, tratar la anemia. Véase el texto para la discusión sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con EPO en pacientes con anemia y nefropatía crónica.

TABLA 44-2. Situaciones que estimulan o inhiben la eritropoyesis

SITUACIÓN	MECANISMO
Estimulan la eritropoyesis:	
Hemorragia Hemólisis Altitud elevada Enfermedad pulmonar	Induce hipoxia tisular
Mutaciones con activación del JAK2 en trastornos mieloproliferativos	Aumentan la señalización intracelular JAK-STAT
Inhiben la eritropoyesis:	
Nefropatía crónica	Disminuye la síntesis de eritropoyetina en el riñón
Deficiencia de hierro, folato o vitamina B_{12} Enfermedades inflamatorias crónicas Anemia sideroblástica Talasemia Infiltración neoplásica de la médula ósea Anemia aplásica, aplasia pura de células rojas Toxicidad de la médula ósea inducida por fármacos	Disminuye la diferenciación de los eritroblastos y la producción de eritrocitos

sor inmediato del eritrocito, el **reticulocito.** A continuación, a través de una compleja cascada de señales intracelulares mediada por JAK-STAT, la activación de los receptores de eritropoyetina aumenta la proliferación y diferenciación de células de la línea eritroide, incluida la diferenciación terminal de los reticulocitos en eritrocitos. La eritropoyesis completa un circuito de retroalimentación negativa sobre la producción de eritropoyetina, ya que cuantos más eritrocitos estén presentes en la sangre, es decir, cuanto mayores sean la concentración de hemoglobina y el hematócrito, mayor es la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. En ausencia de enfermedad cardiopulmonar, una mayor capacidad de transporte de oxígeno solventa la hipoxia y, por tanto, elimina el estímulo para el aumento de la producción de eritropoyetina.

La tabla 44-2 enumera los mecanismos de varias patologías importantes que estimulan o inhiben la eritropoyesis.

Producción de leucocitos (mielopoyesis y linfopoyesis)

Los glóbulos blancos, o **leucocitos,** son las células esenciales del sistema inmunológico. Hay dos categorías principales de leucocitos, que corresponden a las dos ramas principales del sistema inmunitario. Las células de la **rama innata** del sistema inmunitario son los granulocitos (**neutrófilos, eosinófilos** y **basófilos**), los **monocitos/macrófagos** y las variantes de la línea de macrófagos. La diana de los neutrófilos son las bacterias, mientras que los eosinófilos atacan a los parásitos. Los basófilos participan en las respuestas de hipersensibilidad. Los macrófagos también ejercen su acción contra bacterias, aunque estas células y sus variantes (las **células dendríticas,** las **células de Langerhans** y los **osteoclastos,** entre otros) tienen importantes funciones adicionales. Los macrófagos tienen una función clave en la estimulación y regulación de las dos ramas del sistema inmunitario durante la infección y en la limpieza de desechos biológicos. Las células dendríticas y las células de Langerhans son importantes para el inicio y la señalización de objetivos de la respuesta inmunitaria. Estas células transportan los antígenos desde el área de inoculación hasta los ganglios linfáticos, donde se coordinan las respuestas de los linfocitos. Los osteoclastos son esenciales para la resorción ósea. Las células de la **rama adaptativa** del sistema inmunológico son los llamados **linfocitos.** Los dos tipos de linfocitos son las células B, que producen anticuerpos, y las células T, que atacan a las células infectadas por virus y a las neoplásicas (entre otras funciones). El término «adaptativa» se refiere a la capacidad de estas células para reconocer y responder a determinados agentes infecciosos y otros objetivos (v. cap. 41).

Todas las células blancas de la sangre se desarrollan a partir de citoblastos hematopoyéticos pluripotenciales (v. fig. 44-1). Bajo la influencia de factores de crecimiento, estos citoblastos se diferencian en **citoblastos mieloides** o en **citoblastos linfoides.** Los citoblastos mieloides se diferencian posteriormente en las distintas células de la rama innata del sistema inmunitario (así como los eritrocitos y los trombocitos), mientras que los citoblastos linfoides se diferencian en células de la rama adaptativa del sistema inmunológico. A continuación se comentan los factores de crecimiento que regulan estas vías de diferenciación.

Factores estimuladores de los granulocitos

La diferenciación de los citoblastos pluripotenciales en citoblastos mieloides se ve favorecida por ciertos factores de crecimiento multilínea, como el factor de citoblastos y la IL-3. La diferenciación posterior de los citoblastos mieloides en neutrófilos y monocitos/macrófagos está controlada por un factor de crecimiento multilinaje, el **factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)** y los factores de crecimiento específicos de línea, el **factor estimulador de colonias de granulocitos** (**G-CSF,** *granulocyte colony-stimulating factor*) y el **factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF,** *monocyte colony-stimulating factor***)**. La diferenciación de los citoblastos mieloides en eosinófilos es controlada por la **IL-5.**

El GM-CSF tiene efectos relativamente amplios sobre las células de la línea mieloide. Se trata de una glucoproteína de 18 kDa a 28 kDa, producida principalmente por los macrófagos y las células T, que estimula la diferenciación de los citoblastos y las células progenitoras mieloides en precursores morfológicamente reconocibles de los eosinófilos, monocitos/macrófagos y neutrófilos. El GM-CSF también aumenta la actividad de estos leucocitos maduros y favorece la diferenciación de los macrófagos en células de Langerhans. Algunos de los efectos de este factor son indirectos. Por ejemplo, los efectos del GM-CSF sobre la producción y la función de los neutrófilos puede ser el resultado no sólo de la estimulación directa por el GM-CSF de los precursores de los neutrófilos, sino también porque este factor estimula la secreción de otras citocinas (como el TNF y la IL-1) en distintas células. Al igual que otros factores de crecimiento, el GM-CSF envía sus señales a través de la vía de señalización JAK-STAT.

El G-CSF tiene efectos que son más selectivos de línea que los del GM-CSF. Es una glucoproteína de 18 kDa que, al igual que el GM-CSF, señala a través de la cascada de señalización JAK-STAT. Los monocitos, macrófagos, células epiteliales y fibroblastos de las zonas de infección liberan G-CSF a la circulación. En la médula ósea, éste estimula la producción de los neutrófilos, lo que a su vez aumenta la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. El G-CSF liberado localmente estimula la fagocitosis mediada por los neutrófilos.

Los efectos del M-CSF (también conocido como CSF1) están restringidos a la diferenciación y activación de los monocitos/macrófagos y las diversas células relacionadas (incluido un subgrupo de osteoclastos). En un circuito de retroalimentación positiva, estas células son también las que producen el M-CSF. Este factor existe en dos isoformas, que se diferencian por las zonas de escisión, de 70 kDa a 80 kDa y de 40 kDa a 50 kDa.

La IL-5 es producida por un subgrupo de células T colaboradoras. Este factor de crecimiento promueve de forma selectiva la diferenciación, la adhesión, la desgranulación y la supervivencia de los eosinófilos. Por lo tanto, se cree que la IL-5 tiene una función importante en la fisiopatología de las reacciones alérgicas y el asma.

Factores estimuladores de los linfocitos

Las proteínas reguladoras llamadas **interleucinas** controlan el desarrollo y la activación de los linfocitos. Hasta la fecha, se han caracterizado más de 30 miembros de esta familia. Los miembros de la familia se numeran IL-1, IL-2, y así sucesivamente. Las interleucinas regulan no sólo la diferenciación de los linfocitos, sino también múltiples aspectos superpuestos de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, tales como la estimulación de las células T y los macrófagos. Anteriormente hemos descrito varias interleucinas como factores estimulantes de granulocitos; a continuación se comentan otras en el contexto de la producción de plaquetas.

La **IL-2** y la **IL-7** son dos interleucinas fundamentales para la diferenciación de los leucocitos. La IL-2 es una proteína de 45 kDa producida por las células T. Esta interleucina ha recibido mucha atención como potencial inmunoestimulante, ya que impulsa la proliferación de las células T y B. Sin embargo, los estudios sobre esta hipótesis mostraron que los ratones que carecen de IL-2 presentan enfermedades linfoproliferativas en lugar de linfopénicas. Este inesperado hallazgo pone de relieve el principio de que los factores de crecimiento y las células del sistema inmunitario tienen diversas funciones *in vivo,* incluidas, como en este caso, efectos reguladores o supresores (tolerógenos), así como efectos estimuladores. Este descubrimiento también indica que cuando no existe una regulación normal de la diferenciación puede producirse una proliferación incontrolada, un proceso que puede estar subyacente en algunos tipos de cáncer. La IL-7, producida por células en el bazo, el timo y el estroma de la médula ósea, es un factor de crecimiento linfoestimulante multilínea que aumenta el crecimiento y la diferenciación de las células B y T.

Los **interferones** constituyen una segunda familia de proteínas reguladoras que modulan el crecimiento y la actividad de los linfocitos. Igual que las interleucinas, estas proteínas pueden estimular la actividad de las células T y los macrófagos. Los interferones presentan destacadas acciones antivíricas y se utilizan en el tratamiento de infecciones como las hepatitis B y C (v. cap. 37). Otros efectos de los interferones son favorecer la diferenciación terminal de los linfocitos, la supresión de la división celular (en algunos casos) y ejercer efectos citotóxicos directos sobre las células sometidas a estrés. Los tres tipos de interferones, denominados IFN-α, IFN-β e IFN-γ, tienen acciones biológicas diferentes. Los efectos celulares de los interferones, al igual que los de los factores de crecimiento, están mediados por receptores de superficie celular específicos y cascadas de señales de traducción JAK-STAT.

Producción de trombocitos (trombopoyesis)

Las plaquetas, a veces llamadas **trombocitos,** son esenciales para la formación del coágulo. Estas células pequeñas, que carecen de núcleo y no sintetizan nuevas proteínas, tienen una supervivencia en la circulación de unos 9 a 10 días. La producción de trombocitos, como la de todos los elementos formes del sistema hematopoyético, está controlada tanto por factores de crecimiento de múltiples líneas como por específicos de línea (fig. 44-3). Los factores de crecimiento multilínea que estimulan la producción de plaquetas más importantes son la IL-11, la IL-3, el GM-CSF, el factor de citoblastos y la IL-6. No es sorprendente que estos factores estimulen también la producción de eritrocitos, ya que los trombocitos y los eritrocitos comparten un antepasado común, la célula CFU-Mix. El que las células CFU-Mix se conviertan en eritrocitos o en trombocitos depende de su exposición posterior a factores de crecimiento específicos de línea. La eritropoyetina promueve la diferenciación en BFU-E y otras células del linaje eritroide. En contraste, la diferenciación en células CFU-Mega y a continuación en megacariocitos (que después forman trombocitos) está favorecida por el factor de crecimiento específico de línea, la trombopoyetina (v. fig. 44-1).

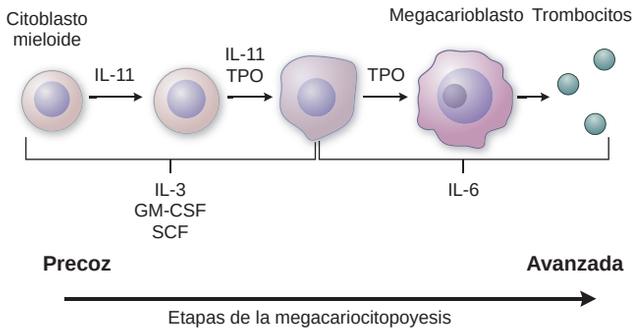


FIGURA 44-3. Factores de crecimiento implicados en la producción de trombocitos. En la producción de trombocitos (megacariocitopoyesis) participan diversos factores de crecimiento. La interleucina 11 (IL-11) actúa principalmente en las primeras etapas; este factor de crecimiento estimula la producción del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y actúa sinérgicamente con la IL-3 y el factor de citoblastos (SCF) para aumentar la proliferación y diferenciación de los progenitores de los megacariocitos. La IL-6 y la trombopoyetina (TPO) actúan principalmente en las etapas finales de la megacariocitopoyesis. Tanto la IL-11 humana recombinante (oprelvekina) como los agonistas del receptor de la TPO (eltrombopag y romiplostim) pueden utilizarse como tratamiento para aumentar la producción de plaquetas.

Trombopoyetina

La trombopoyetina se produce en el hígado y, en menor medida, en el túbulo contorneado proximal del riñón. Al igual que la eritropoyetina, la trombopoyetina es una proteína intensamente glucosilada (35 kDa), que tiene su mayor efecto sobre una línea única de células; también, igual que la eritropoyetina, la trombopoyetina envía sus señales a través de la cascada de transducción JAK-STAT. Sin embargo, a diferencia de la eritropoyetina, su actividad no está regulada en el ámbito de la expresión génica, ya que la trombopoyetina se expresa constitutivamente. En cambio, mediante un interesante mecanismo funcional, las concentraciones circulantes de trombopoyetina están reguladas por el receptor de la trombopoyetina (también conocido como *Mpl*), que es el producto proteico del gen *c-mpl.*

Estructural y funcionalmente, el receptor de la trombopoyetina se asemeja a los receptores de la IL-3, la eritropoyetina y el GM-CSF. Se encuentra tanto en los progenitores de los trombocitos, CFU-S, CFU-Mix, CFU-Mega y megacariocitos como en los propios trombocitos. No obstante, la trombopoyetina tiene efectos diferentes en estos tipos celulares. En los progenitores

de los trombocitos, la unión de la trombopoyetina a su receptor promueve el crecimiento y la diferenciación celular. Por el contrario, los receptores de la trombopoyetina en los trombocitos actúan como esponjas moleculares que fijan el exceso de trombopoyetina y, por tanto, evitan la hiperproducción de trombocitos cuando existe una cantidad adecuada de ellos. La trombopoyetina también mejora la función plaquetaria mediante la sensibilización de estas células a los efectos proagregantes de la trombina y el colágeno (v. cap. 22).

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Los factores de crecimiento hematopoyético utilizados en clínica pueden dividirse en dos grupos. En primer lugar, los análogos recombinantes o sintéticos de los factores de crecimiento se utilizan para tratar las deficiencias de las distintas poblaciones de células hematopoyéticas. Este grupo incluye los análogos del G-CSF y de la eritropoyetina administrados a la señora M. En segundo lugar, algunos factores de crecimiento tienen un uso terapéutico en el tratamiento de diversos tumores malignos.

Fármacos que estimulan la producción de eritrocitos

Las acciones específicas de la eritropoyetina sobre la línea eritroide hacen de este factor de crecimiento un candidato obvio para su uso en el tratamiento de algunas formas de anemia. La anemia puede deberse a cualquiera de un gran número de procesos subyacentes que, o bien interrumpen el proceso normal de la eritropoyesis o dan lugar a la pérdida prematura o la destrucción de los eritrocitos maduros (v. tabla 44-2). Una indicación frecuente del tratamiento con eritropoyetina es la insuficiencia renal crónica, en la que la pérdida de tejido funcional del riñón produce la pérdida de células que, en la fisiología normal, son las responsables de la producción de eritropoyetina. Otra indicación potencial para la eritropoyetina es el cáncer, que puede inducir un estado de relativa resistencia a la eritropoyetina endógena a través de mecanismos que pueden implicar citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo y anticuerpos antieritropoyetina. (El cáncer también puede causar anemia por hemorragia, mala nutrición y por infiltración de la médula ósea por células tumorales; estas causas a menudo pueden diagnosticarse y tratarse directamente.) Con frecuencia, la anemia relacionada con el cáncer es el resultado de la toxicidad en la médula ósea causada por los fármacos antineoplásicos. Por lo tanto, el cansancio relacionado con este tipo de anemia, como el que experimentaba la señora M., puede tratarse con eritropoyetina en determinadas circunstancias.

Eritropoyetina humana recombinante y darbepoetina

En la actualidad existen dos fármacos eritropoyéticos de uso clínico en Estados Unidos, la **eritropoyetina humana recombinante (rhEPO)** (también conocida como la **epoetina α**) y la **darbepoetina** (anteriormente conocida como «proteína estimulante de la eritropoyesis nueva» o **NESP**). (La epoetina β es una forma sintética diferente de la rhEPO que está disponible como agente terapéutico fuera de Estados Unidos.) Al igual que la eritropoyetina endógena, la epoetina α y la darbepoetina actúan mediante la estimulación del receptor de la eritropoyetina y la inducción de la eritropoyesis. La rhEPO aumenta el hematócrito por lo menos un 6 % en el 50 % a 75 % de los pacientes que reciben el fármaco, en función de la etiología de la anemia y la dosis administrada de rhEPO.

La rhEPO y la darbepoetina tienen una estructura muy similar; de hecho, ambos fármacos sólo se diferencian en el número de grupos de ácido siálico (hidrato de carbono) unidos a la proteína. 3 El desarrollo de la darbepoetina se inició con la observación de que más grupos de ácido siálico confieren una mayor potencia a la eritropoyetina. Los dos grupos de ácido siálico extra de la darbepoetina también proporcionan a este fármaco una semivida tres veces más larga que la de la eritropoyetina, lo que permite una menor frecuencia de administración. Ambos fármacos son proteínas y, por lo tanto, deben administrarse por vía parenteral.

Además de su bien definida función en la estimulación de la eritropoyesis, la eritropoyetina también puede participar en la supervivencia de las células gliales y de las neuronas después de estímulos nocivos o lesión isquémica. Existen estudios clínicos en curso sobre los efectos neuroprotectores de la eritropoyetina.

La administración de eritropoyetina en pacientes sin anemia o con anemia leve puede producir policitemia, hiperviscosidad 4 de la sangre e ictus o infarto de miocardio. Tras la introducción ilegal de la eritropoyetina en el mundo del ciclismo profesional en la década de 1980, dieciocho ciclistas jóvenes murieron de forma inesperada, posiblemente como consecuencia de estos efectos adversos. Otro efecto adverso grave de ciertas preparaciones de eritropoyetina recombinante se hizo evidente entre 1998 y 2003. Más de 200 pacientes que recibieron una formulación de eritropoyetina recombinante presentaron una aplasia pura de hematíes y se descubrió que se habían desarrollado anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. No se conoce bien la causa exacta de la respuesta inmunitaria; una de las hipótesis consiste en la exposición de neoantígenos de la eritropoyetina como resultado de la desnaturalización parcial de la preparación proteica terapéutica. La eritropoyetina y la darbepoetina también puede inducir hipertensión, y el uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. El mecanismo responsable de la hipertensión inducida por la eritropoyetina aún no está aclarado.

Estudios clínicos recientes han puesto de manifiesto que los pacientes con anemia y nefropatía crónica presentan un riesgo mayor de fallecimiento, episodios cardiovasculares graves e ictus cuando se tratan con agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina o darbepoetina) hasta valores de hemoglobina de 13 g/dl o más. Los mecanismos responsables de estos efectos constituyen un área de investigación activa. Las directrices actuales de la Food and Drug Administration (FDA) recomiendan que, en estos pacientes, la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis sea individualizada y supervisada para mantener unos valores de hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl.

Los estudios apuntan a que la eritropoyetina también puede reducir la supervivencia y aumentar el riesgo de progresión del tumor o la recurrencia en pacientes con cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, linfático, cervical o carcinoma pulmonar de células no pequeñas, a pesar de una mejoría de la anemia del paciente inducida por la quimioterapia. Los mecanismos y las implicaciones de estos resultados siguen siendo controvertidos. Las posibles explicaciones podrían incluir la expresión del receptor de la eritropoyetina en algunas células cancerígenas, la toxicidad sinérgica debida a la combinación de la terapia con eritropoyetina con la quimioterapia y la radioterapia, y el aumento de trombogenicidad asociada a las concentraciones elevadas de hemoglobina inducidas por el tratamiento con eritropoyetina. Estas observaciones han llevado a la FDA a modificar el prospecto de los agentes estimulantes de la eritropoyesis de tal manera que ya no están indicadas para los pacientes que reciben quimioterapia mielodepresora administrada con intención curativa. En el contexto paliativo, es importante que los médicos comenten con

los pacientes los posibles beneficios y riesgos del apoyo hematopoyético con agentes eritropoyéticos.

Fármacos que inducen la hemoglobina fetal

La anemia drepanocítica se caracteriza por crisis de dolor agudo, una mayor predisposición a las infecciones y anemia hemolítica intensa. La hemoglobina drepanocítica (HbS) contenida en los eritrocitos es la causa de estas manifestaciones clínicas de la enfermedad, que tiene su inicio en la infancia cuando comienza la producción de HbS. Los recién nacidos y los niños con anemia drepanocítica están asintomáticos, ya que la expresión de genes de la globina fetal persiste durante muchos meses después del nacimiento, manteniendo niveles altos de hemoglobina fetal (HbF). (En los pacientes con drepanocitosis, los valores de HbF típicos son del 15 % de la hemoglobina total hasta los 2 años de edad, y de un 1-5 % de la hemoglobina total en los adultos.) En consonancia con esta observación, los adultos en los que persiste una expresión elevada de HbF tienen crisis de dolor menos frecuentes y anemias más leves que los que tienen una baja expresión de HbF. Estas observaciones han convertido el aumento de la concentración de HbF en un tentador objetivo terapéutico.

En principio, hay dos estrategias para incrementar la HbF: estimular la expresión de HbF en los adultos y evitar el cambio de expresión de la hemoglobina fetal (HbF) a la del adulto (HbS) en los niños. Dos fármacos usados en la práctica clínica actual, la **5-azacitidina** y la **hidroxicarbamida,** utilizan esta primera estrategia; los **butiratos,** una clase de fármacos que aún están en fase de ensayo clínico, pueden utilizar las dos estrategias. Estudios preliminares indican que las 5-azacitidina y la hidroxicarbamida puede actuar sinérgicamente con los butiratos y con la eritropoyetina, aunque ésta debe utilizarse con precaución en los pacientes con drepanocitosis, ya que estimula la eritropoyesis tanto en las células que contienen HbS como en las que contienen HbF.

5-Azacitidina y decitabina

La **5-azacitidina** y su congénere la 5-aza-2'-desoxicitidina **(decitabina)** son agentes desmetilantes del ADN que pueden aumentar la producción de HbF hasta más del 20 % de expresión de la globina total en los pacientes con anemia drepanocítica o β-talasemia. (Estudios teóricos sugieren que valores de HbF del 30 % al 40 % convertirían al paciente en asintomático). Se cree que la 5-azacitidina y la decitabina actúan mediante la inversión de la metilación del gen de la globina γ, pero este mecanismo no ha sido comprobado. La preocupación por el desconocimiento del mecanismo de acción y el temor al riesgo de cáncer a largo plazo (ambos agentes también interfieren en la síntesis normal de ADN; v. cap. 38) han impedido la aceptación de estos medicamentos como tratamiento profiláctico para la anemia drepanocítica.

Hidroxicarbamida

La década de 1990 vio el primer uso de la **hidroxicarbamida** para el tratamiento de la drepanocitosis. La hidroxicarbamida, un fármaco citostático que bloquea la división celular por la inhibición de la ribonucleótido reductasa, se había utilizado antes para tratar enfermedades hematológicas clonales, como la leucemia mieloide crónica y la policitemia vera (v. cap. 38). A partir de esta experiencia, se sabía que la administración a largo plazo de hidroxicarbamida era relativamente segura, incluso en niños; se sabía también que su principal efecto adverso es la supresión de la producción de leucocitos y de trombocitos. La inducción de la HbF por la hidroxicarbamida es más lenta que la de la azacitidina; no obstante, la hidroxicarbamida ha demostrado ser eficaz en aproximadamente el 60 % de los pacientes con drepanocitosis. En estos pacientes, la hidroxicarbamida aumenta la HbF hasta un 20 % o más, disminuye la frecuencia de las crisis dolorosas en un 50 % (de 4,5 a 2,5 por año, por término medio), y reduce el número de transfusiones requeridas por los pacientes que tienen tres o más crisis por año. Sin embargo, la hidroxicarbamida no evita la afectación de los órganos perfundidos ni los ictus. En 1998, este fármaco fue autorizado por la FDA para el tratamiento de la drepanocitosis.

A pesar de su largo historial de uso, no se conoce bien el mecanismo de acción de la hidroxicarbamida en la drepanocitosis. La hipótesis actual es que este fármaco bloquea la división de los precursores eritroides que expresan HbS y que esto de alguna manera desencadena la vuelta a un patrón de expresión de hemoglobina fetal en un intento de mantener la producción de eritrocitos. Curiosamente, se ha demostrado que el mecanismo por el cual la hidroxicarbamida aumenta la expresión de HbF es independiente de la inhibición de la ribonucleótido reductasa.

Butiratos

Los butiratos (p. ej., la arginina butirato y el fenilbutirato) son ácidos grasos de cadena corta que inhiben las histonas desacetilasas, las enzimas que modifican el ADN para que sea inaccesible a los factores de transcripción. Los butiratos han aumentado los porcentajes de HbF desde el 2 % a más del 20 % en los primeros ensayos clínicos, aunque estos fármacos no parecen eficaces en los pacientes cuyo porcentaje basal de HbF es inferior al 1 %. Los butiratos evitan el cambio de HbF a HbS en animales de experimentación, y los niños nacidos de madres diabéticas (cuya sangre contiene concentraciones elevadas de butiratos) tienen porcentajes de HbF por encima de los normales. Se cree que los butiratos ejercen su acción al permitir que ciertos factores de transcripción mantengan o reanuden su actividad. Aunque este mecanismo podría explicar el aumento de la producción de HbF en respuesta a los butiratos, no explica la selectividad de los butiratos para la producción de HbF sobre la expresión de HbS en los pacientes con drepanocitosis.

Fármacos que estimulan la producción de leucocitos

Un recuento bajo de neutrófilos, o **neutrocitopenia,** suele ser con mayor frecuencia el resultado de la interferencia en la proliferación de las células progenitoras y la diferenciación en leucocitos maduros **(mielodepresión).** La neutrocitopenia suele acompañar a la leucemia y a otras neoplasias malignas que invaden la médula ósea, y es un efecto adverso frecuente de la quimioterapia antineoplásica. Entre las causas menos frecuentes de la neutrocitopenia están el trasplante de médula ósea, la neutrocitopenia congénita y la neutrocitopenia asociada al VIH o a la zidovudina. Se han autorizado tres fármacos para su uso en el tratamiento de la neutrocitopenia inducida por el cáncer y la quimioterapia: G-CSF humano recombinante **(filgrastim);** su forma pegilada de acción prolongada, PEG-G-CSF **(PEG-filgrastim),** y el GM-CSF humano recombinante **(sargramostim).**

G-CSF (filgrastim y PEG-filgrastim) y GM-CSF (sargramostim) humanos recombinantes

El filgrastim y el sargramostim son casi idénticos a los factores de crecimiento naturales G-CSF y GM-CSF, y actúan por los mismos mecanismos que las proteínas endógenas. Aunque el GM-CSF es un factor de crecimiento multilinaje, el principal efecto clínico de la administración de GM-CSF o de G-CSF es un aumento en el recuento absoluto de neutrófilos independiente de la dosis. (El GM-CSF también produce un aumento leve de los eosinófilos y dependiente de la dosis.) Como se señaló ante-

riormente, el G-CSF y el GM-CSF aumentan la actividad microbicida de los neutrófilos, además de estimular su producción. En el caso de la señora M. (v. caso introductorio), el PEG-filgrastim aceleró la recuperación del recuento de neutrófilos después de la quimioterapia y mejoró la capacidad de sus neutrófilos para combatir la infección. El G-CSF y el GM-CSF también movilizan los citoblastos hematopoyéticos de la médula ósea hacia la circulación periférica; por esta razón, con frecuencia se utilizan antes de la recolección de citoblastos de sangre periférica para trasplante. Los efectos inmunoestimuladores del GM-CSF han fomentado la investigación de su capacidad para incrementar la actividad antitumoral inmunitaria.

Se ha conjugado un análogo del filgrastim con polietilenglicol (PEG). Este análogo, PEG-filgrastim, se metaboliza más lentamente que la molécula original. Por tanto, el PEG-filgrastim puede administrarse en una sola inyección que es funcionalmente equivalente a múltiples dosis diarias de filgrastim.

El principal efecto adverso del G-CSF humano recombinante es el dolor óseo, que se resuelve al suspender el fármaco. El riesgo teórico de que el G-CSF pueda inducir leucemia mielógena aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) sigue siendo controvertido. En general, los estudios observacionales no son compatibles con un mayor riesgo, pero un estudio de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia mostró una incidencia cinco veces mayor de LMA/SMD en las pacientes que recibieron G-CSF. No obstante, cabe destacar que estas pacientes también recibieron una dosis más alta de ciclofosfamida que las pacientes que no desarrollaron LMA/SMD. El GM-CSF se asocia con fiebre, artralgia, edema y derrame pleural y pericárdico. G-CSF y GM-CSF son proteínas y deben administrarse por vía parenteral, por lo general mediante una inyección diaria durante varias semanas.

Fármacos que estimulan la producción de trombocitos

El recuento bajo de trombocitos, o **trombocitopenia,** es un efecto adverso importante de muchos antineoplásicos, que en ocasiones limita la dosis que puede administrarse con una seguridad y tolerabilidad aceptables. Las complicaciones de la trombocitopenia incluyen un aumento del riesgo de sangrado y de necesitar transfusión de plaquetas; a su vez, la transfusión de plaquetas se asocia a un mayor riesgo de infección, reacciones febriles y, en raras ocasiones, a enfermedad de injerto contra huésped.

La investigación sobre el tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inducida por la quimioterapia se ha centrado en los análogos de la trombopoyetina, la **trombopoyetina humana recombinante (rhTPO)** y el **factor de desarrollo y crecimiento de los megacariocitos humano, recombinante y pegilado (PEG-rHuMGDF)** (v. a continuación). Hasta la fecha, sin embargo, la FDA sólo ha autorizado para esta indicación la **IL-11 humana recombinante** (**rhIL-11** u **oprelvekina**). Estos agentes tienen el potencial de aumentar la megacariocitopoyesis (producción de trombocitos) de una manera dependiente de la dosis; aunque estos fármacos estimulan algunas células precursoras pluripotenciales y comprometidas, no aumentan de forma importante el hematócrito ni el recuento de leucocitos. Es importante destacar que estos agentes deben ser administrados como profilaxis, ya que hay un retraso de 1-2 semanas desde la administración del fármaco hasta que se produce un aumento clínicamente significativo del recuento de plaquetas.

Trombopoyetina y análogos farmacológicos

La clonación del gen de la trombopoyetina en 1994 llevó al desarrollo de dos análogos de la trombopoyetina. El primero, la rhTPO, es un análogo glucosilado de longitud completa, y el segundo, el PEG-rHuMGDF, está formado por los 163 aminoácidos N-terminales de la trombopoyetina conjugados con PEG. Al igual que la trombopoyetina natural, tanto la rhTPO como el PEG-rHuMGDF se unen al Mpl (el receptor endógeno de la trombopoyetina, llamado así por su función en la leucemia mieloproliferativa murina), y la activación del Mpl es la base para el efecto de estos fármacos. Tanto la rhTPO como el PEG-rHuMGDF se han probado como agentes profilácticos para reducir al mínimo la trombocitopenia inducida por la quimioterapia, ya que ambos pueden producir un aumento de 2 a 10 veces en el recuento plaquetario.

Hay que advertir que la estimulación de la producción de plaquetas podría producir trombosis si las plaquetas que se producen también se activan. Un estudio clínico de pequeño tamaño sobre el PEG-rHuMGDF sugiere que este fármaco es seguro para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a la LMA, aunque las células de la LMA también puede expresar el receptor de la trombopoyetina. Las variantes muy modificadas mediante bioingeniería de la trombopoyetina natural (p. ej., PEG-rHuMGDF) han sido recientemente retiradas del desarrollo clínico, debido a un riesgo excesivo de desarrollar autoanticuerpos anti-TPO, que podrían suprimir la producción natural de trombocitos. Las pruebas con la rhTPO de longitud completa continúan; no existen informes hasta la fecha de anticuerpos neutralizantes en pacientes que reciben este fármaco ligeramente modificado por bioingeniería, que difiere de la trombopoyetina humana nativa sólo en el patrón de glucosilación.

La FDA ha autorizado recientemente dos nuevos agonistas del receptor de la trombopoyetina para el tratamiento de la trombocitopenia debida a púrpura trombocitopenia inmunitaria resistente, una enfermedad autoinmunitaria causada por autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas del propio paciente. Estos fármacos son el **eltrombopag,** un agonista de molécula pequeña del receptor de la trombopoyetina, y el **romiplostim,** una proteína recombinante de fusión IgG_1/péptido Fc que también se une y activa el receptor de la trombopoyetina. Mediante la activación del receptor de la trombopoyetina, ambas moléculas inducen un aumento transitorio en el recuento de trombocitos. Sin embargo, después de la interrupción del tratamiento con estos fármacos puede producirse un empeoramiento de la trombocitopenia, y también se ha comunicado toxicidad de la médula ósea, que se manifiesta como fibrosis de la médula ósea y otros trastornos.

Interleucina 11 (rhIL-11 [oprelvekina])

La IL-11 recombinante humana (rhIL-11), también llamada **oprelvekina,** es el único fármaco actualmente autorizado para la prevención de la trombocitopenia grave en pacientes que reciben quimioterapia mielodepresora. La oprelvekina se produce en *Escherichia coli* y se diferencia de la IL-11 natural sólo en la ausencia del residuo de prolina N-terminal. La rhIL-11 provoca un aumento dependiente de la dosis del recuento de trombocitos y del número de megacariocitos en la médula ósea. El objetivo práctico del tratamiento con oprelvekina es mantener el recuento de trombocitos por encima de 20 000/μl (intervalo normal, 150 000-450 000/μl) con el fin de minimizar el riesgo de sangrado potencialmente mortal. Sin embargo, el uso de rhIL-11 se asocia con importantes efectos adversos, especialmente fatiga y retención de líquidos. También se ha observado fibrilación auricular, por lo que la rhIL-11 debe utilizarse con precaución en cualquier paciente con enfermedad cardíaca subyacente. Las acciones indeseables de la rhIL-11 son el probable resultado de los efectos pleiótropos de este factor en los receptores distribuidos fuera del sistema hematopoyético. No está claro si el beneficio

terapéutico de este fármaco es mayor que el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Fármacos inmunomoduladores con aplicaciones antineoplásicas

Interferones

La investigación clínica ha llevado al uso de los interferones como agentes terapéuticos contra una serie de neoplasias, con un éxito moderado. Sin embargo, los efectos múltiples y superpuestos de estas proteínas han hecho que sea difícil determinar los mecanismos de acción de los fármacos en una determinada situación clínica. La hipótesis es que la inducción de la inmunidad antitumoral dirigida, la diferenciación terminal de las células tumorales en ciclo y los efectos directos citotóxicos tienen una función importante en el tratamiento de diferentes neoplasias malignas. Los interferones también se utilizan para tratar ciertas infecciones víricas y se comentan con detalle en el capítulo 37.

Levamisol

El **levamisol** fue conocido como un agente antihelmíntico durante décadas antes de que se descubriesen sus efectos antineoplásicos. Este fármaco se ha aprobado en combinación con el antimetabolito 5-fluorouracilo (v. cap. 38) para su uso en el tratamiento del cáncer de colon. Aunque su mecanismo de acción sigue siendo desconocido, se cree que levamisol induce a los macrófagos y a las células T para que secreten citocinas (como la IL-1) y otros factores que inhiben el crecimiento tumoral.

Interleucina 2

La IL-2 está autorizada por la FDA para el tratamiento del melanoma. Sin embargo, a dosis terapéuticas, esta citocina tiene una eficacia relativamente baja y una toxicidad relativamente alta. Véase el capítulo 45, para más información sobre la IL-2.

Tretinoína

La **tretinoína**, o ácido *todos*-trans-retinoico (ATRA), es un ligando del receptor del ácido retinoico. El ATRA se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. Esta enfermedad se caracteriza por una translocación t(15;17) en la que una parte del gen *RARα* se fusiona con el gen *PML*, creando una proteína de fusión que induce un bloqueo de la diferenciación y, por tanto, permite el desarrollo de la leucemia. El tratamiento con ATRA estimula la diferenciación de estas células hacia granulocitos más normales. En algunos pacientes, la inducción de diferenciación puede conducir a una sobreproducción de leucocitos potencialmente mortal. El ATRA también puede inducir un síndrome rápidamente progresivo (síndrome ATRA), con fiebre, disnea aguda con infiltrados pulmonares, edema y aumento de peso, y fallo multiorgánico. El tratamiento con altas dosis de glucocorticoides suele ser eficaz para este síndrome.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La producción de células del sistema hematopoyético, glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos o leucocitos (neutrófilos, monocitos, linfocitos y otros tipos celulares) y trombocitos, está controlada por diversas proteínas denominadas factores de crecimiento y citocinas. La quimioterapia antineoplásica, la infiltración maligna de la médula ósea y otras patologías pueden causar deficiencias en estas poblaciones celulares (anemia, neutrocitopenia y/o trombocitopenia). Los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de estas deficiencias son principalmente análogos recombinantes de los factores de crecimiento natural o agonistas de los receptores de los factores de crecimiento. Por tanto, los análogos de la eritropoyetina rhEPO y darbepoetina tratan la anemia; los análogos del G-CSF y GM-CSF filgrastim, PEG-filgrastim y sargramostim tratan la neutrocitopenia, y la rhIL-11 y los agonistas del receptor de trombopoyetina rhTPO, eltrombopag y romiplostim tratan la trombocitopenia. Varios fármacos con funciones en el sistema hematopoyético también se utilizan para tratar la drepanocitosis, una enfermedad autosómica recesiva frecuente producida por una mutación puntual en el gen de la globina β. Estos fármacos (hidroxicarbamida, 5-azacitidina y decitabina) aumentan la expresión de la HbF y con ello restablecen la estructura y la función normal de los eritrocitos. Otros fármacos, como formas recombinantes de las proteínas inmunoestimuladoras, interferones, el levamisol y el ácido retinoico, se utilizan para tratar ciertos tipos de cáncer, aunque su mecanismo preciso de acción sigue siendo desconocido.

Se siguen identificando otros fármacos que activan la hematopoyesis. La evidencia preclínica sugiere que las inyecciones diarias de un análogo de la hormona paratiroidea (PTH 1-34) favorecen el desarrollo de las células sanguíneas, quizá mediante la activación de receptores de estimulación de los osteoblastos vecinos a citoblastos hematopoyéticos. Estas observaciones han llevado a la realización de ensayos clínicos con la PTH para aumentar la producción de citoblastos para el trasplante y para la protección de los citoblastos hematopoyéticos frente a los efectos citotóxicos de la quimioterapia. Los estudios diseñados para separar las funcionalidades superpuestas de las proteínas que regulan la hematopoyesis es probable que proporcionen en el futuro una fuente de intervenciones farmacológicas más selectivas.

Lecturas recomendadas

Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001;84:31–37. *(Revisión de los usos y efectividad de la eritropoyetina humana recombinante.)*

Hankins J, Aygun B. Pharmacotherapy in sickle cell disease—state of the art and future prospects. *Br J Haematol* 2009;145:296–308. *(Revisión del uso de la hidroxicarbamida y la decitabina.)*

Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–1260. *(Describe resultados desfavorables en los pacientes con cánceres de cabeza y cuello que han recibido epoetina β.)*

Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006;354:2034–2045. *(Revisión de los factores de crecimiento hematopoyéticos.)*

Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2009;60:193–206. *(Revisión de los avances recientes en el tratamiento de la trombocitopenia, tales como el uso de la romiplastina y el eltrombopag.)*

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032. *(Ensayos clínicos con fármacos estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.)*

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098. *(Ensayos clínicos con fármacos estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.)*

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205. *(Directrices de la American Society of Clinical Oncology para el uso de los factores de crecimiento mieloide.)*

Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211–1220. *(Evidencia de la eficacia clínica de la darbepoetina.)*

Golan3e_CH44_cast.indd 787

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la hematopoyesis y la inmunomodulación

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
Agentes que estimulan la producción de eritrocitos *Mecanismo: activan el receptor de la eritropoyetina y estimulan la eritropoyesis*				
Eritropoyetina (epoetina α) **Darbepoetina**	Anemia asociada con el cáncer Anemia inducida por la quimioterapia Anemia de la insuficiencia renal crónica	*Arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal, trastornos trombóticos, infarto de miocardio, ictus, disnea, deshidratación, fiebre* Hipertensión arterial, edema, trastornos gastrointestinales, cefalea, fatiga	Hipertensión no controlada y encefalopatía hipertensiva	La darbepoetina tiene más grupos de ácido siálico, lo que le confiere una semivida más larga La administración de epoetina o darbepoetina en pacientes no anémicos o pacientes con anemia leve puede dar lugar a policitemia, hiperviscosidad e ictus o infarto de miocardio El objetivo de hemoglobina en los pacientes con anemia y nefropatía crónica es de 10 g/dl a 12 g/dl *No* están indicados en pacientes que reciben quimioterapia mielodepresora con intención de curar Pueden ser empleadas por los atletas para doparse
AGENTES QUE INDUCEN LA HEMOGLOBINA FETAL *Mecanismo: la 5-azacitidina y la decitabina pueden revertir la metilación del gen de la globina γ, lo que conduce a un aumento de la expresión de la HbF; la hidroxicarbamida puede bloquear la división de los precursores eritroides que expresan HbS, lo que lleva a una mayor expresión de HbF*				
5-Azacitidina	V. cap. 38			
Decitabina	Síndromes mielodisplásicos	*Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, pancitopenia, hemorragias cerebrales, neumonía, edema pulmonar, infecciones* Edema periférico, exantemas, hiperglucemia, trastornos electrolíticos, molestias gastrointestinales, leucocitopenia, artralgias, cefalea, fiebre	Hipersensibilidad a la decitabina	La decitabina y la 5-azacitidina interfieren en la síntesis normal de ADN y pueden suponer un riesgo de cáncer a largo plazo
Hidroxicarbamida	Drepanocitosis Leucemia mielógena crónica resistente al tratamiento Cáncer de cabeza y cuello Melanoma maligno Cáncer de ovario	*Mielodepresión, úlceras en la piel, leucemia secundaria con el uso prolongado*	Depresión grave de la médula ósea Vacuna de rotavirus vivos	El mecanismo del efecto terapéutico en el tratamiento del cáncer parece implicar la inhibición de la ribonucleótido reductasa El mecanismo del efecto terapéutico en la drepanocitosis es incierto

Continúa

18/03/12 20:14

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la hematopoyesis y la inmunomodulación *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
AGENTES QUE ESTIMULAN LA PRODUCCIÓN DE LEUCOCITOS *Mecanismo: factores de crecimiento multilinaje (GM-CSF) o específicos de línea (G-CSF) que estimulan la mielopoyesis. El efecto principal de GM-CSF y G-CSF es aumentar el recuento de neutrófilos; GM-CSF también aumenta el recuento de eosinófilos*				
Filgrastim (rhG-CSF) **PEG-filgrastim**	Neutrocitopenia Recolección de citoblastos en sangre periférica	*Precipitación de crisis drepanocíticas, vasculitis cutánea, síndrome de distrés respiratorio agudo, rotura esplénica* Dolor óseo, enfermedad seudogripal, náuseas y vómitos	Hipersensibilidad a las proteínas derivadas de *E. coli* o al filgrastim	El PEG-filgrastim es una formulación pegilada con una semivida más larga G-CSF y GM-CSF aumentan la actividad microbicida de los neutrófilos, además de estimular su producción
Sargramostim (rhGM-CSF)	Neutrocitopenia Recolección de citoblastos en sangre periférica	*Reacción alérgica, hipotensión, taquicardia, disnea* Dolor óseo, fiebre, artralgias, edemas, y derrame pleural y pericárdico	Quimioterapia o radioterapia concomitantes (o 24 h antes o después) Exceso (>10%) de blastos mieloides leucémicos en la sangre o médula ósea Hipersensibilidad al GM-CSF o los productos derivados de las levaduras	GM-CSF produce un aumento leve de los eosinófilos dependiente de la dosis
AGENTES QUE ESTIMULAN LA PRODUCCIÓN DE TROMBOCITOS *Mecanismo: v. fármaco específico*				
Análogos de la trombopoyetina: **rhTPO** **PEG-rHuMGDF**	Fármacos en investigación para la prevención de la trombocitopenia grave inducida por quimioterapia	En fase de investigación; riesgo teórico de trombosis	En fase de investigación	Tanto rhTPO como PEG-rHuMGDF se unen al receptor endógeno de la trombopoyetina (Mpl) y lo activan rhTPO es un análogo glucosilado de la longitud completa de la trombopoyetina El PEG-rHuMGDF consiste en los 163 aminoácidos N-terminales de la trombopoyetina, conjugados con polietilenglicol
Ertrombopag	Púrpura trombocitopénica idiopática que no responde a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía	*Hepatotoxicidad, hemorragia, trombocitopenia* Náuseas, dolor abdominal superior, xerostomía, artralgias, mialgias, depresión, fatiga, cefalea, síntomas seudogripales, rigidez	Ninguna	El eltrombopag es una agonista de pequeña molécula del receptor de la trombopoyetina Administración oral
Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática que no responde a corticoesteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía	*Hemorragias, trombocitopenia, mielofibrosis* Artralgias, mialgias, cefalea, sensación de mareo, insomnio, parestesias, dispepsia	Ninguna	El romiplostim es una proteína de fusión IgG_1/péptido Fc recombinante que se une al receptor de la trombopoyetina y lo activa Inyección subcutánea una vez por semana
Oprelvekina (rhIL-11)	Prevención de la trombocitopenia grave inducida por quimioterapia	*Retención de líquidos, fibrilación auricular* Candidosis oral, hiperemia conjuntival, fatiga	Hipersensibilidad a la oprelvekina	Difiere de la IL-11 en que carece de residuo N-terminal de prolina La rhIL-11 provoca un aumento dependiente de la dosis del recuento de trombocitos y del número de megacariocitos en la médula ósea

Golan3e_CH44_cast.indd 788 18/03/12 20:14

Golan3e_CH44_cast.indd 789

AGENTES INMUNOMODULADORES CON APLICACIONES ANTINEOPLÁSICAS *Mecanismo: v. fármaco específico*				
Interferones	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 37			
Levamisol	Cáncer de colon (en combinación con 5-fluorouracilo)	*Leucocitopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia, convulsiones, dermatitis exfoliativa* Molestias gastrointestinales, artralgias, mareos	Hipersensibilidad al levamisol	Se cree que induce a los macrófagos y las células T para secretar citocinas (como IL-1) y otros factores que suprimen el crecimiento del tumor
IL-2	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 45			
Tretinoína	Leucemia aguda promielocítica Acné vulgar Arrugas finas de la cara (tópica)	*Síndrome ATRA (fiebre, distrés respiratorio agudo con infiltrados pulmonares, edema y aumento de peso, y fallo multisistémico orgánico), leucocitosis, seudotumor cerebral, fiebre, dolor óseo, arritmias cardíacas* Sequedad importante de piel y mucosas, hiperlipidemia, aumento de enzimas hepáticas, fatiga	Hipersensibilidad a la tretinoína o parabenos	La tretinoína es un ácido *todo*-transretinoico (ATRA) que permite la diferenciación de las células promielocíticas en granulocitos más normales Se utiliza ampliamente para tratar el acné vulgar moderado a grave

18/03/12 20:14

45

Farmacología de la inmunodepresión

April W. Armstrong, Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

INTRODUCCIÓN Y CASO 790-791
FISIOPATOLOGÍA 790
Trasplante 790
Rechazo de órganos sólidos 790
Enfermedad injerto contra huésped 792
Autoinmunidad 792
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 793
Inhibidores de la expresión génica 793
Glucocorticoides 793
Fármacos citotóxicos 794
Antimetabolitos 794
Fármacos alquilantes 796
Inhibidores específicos de la señalización linfocitaria 796
Ciclosporina y tacrolimús 796
Inhibidores de la mTOR 797
Inhibición de citocinas 797
Inhibidores del TNF-α 798
Inhibidores de la IL-12/IL-23p40 799
Inhibidores de la IL-1 799
Antagonistas de los receptores de citocinas 800
Agotamiento de células inmunitarias específicas 800
Anticuerpos policlonales 800
Anticuerpos monoclonales 800
LFA-3 801
Inhibición de la coestimulación 801
Abatacept 801
Bloqueo de la adhesión celular 801
Natalizumab 802
Inhibición de la activación del complemento 802
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 802
Lecturas recomendadas 802

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias y los que hayan recibido un trasplante de órganos o tejidos habitualmente necesitan tratamiento con medicamentos inmunodepresores. Ya hace más de 50 años que se utilizan fármacos inmunodepresores, como corticoesteroides, antimetabolitos y fármacos alquilantes. Estos primeros fármacos ayudaron en el tratamiento de afecciones anteriormente incurables, pero su falta de especificidad produjo muchos efectos adversos graves. En los últimos 20 años, el campo de la inmunodepresión se ha desplazado hacia el uso de inhibidores inmunitarios que afectan a diferentes vías inmunitarias. Este cambio es importante, tanto por la mayor eficacia y menor toxicidad de estos fármacos como porque a medida que se descubren sus mecanismos se obtienen conocimientos sobre el funcionamiento del sistema inmunitario.

FISIOPATOLOGÍA

Trasplante

El primer trasplante realizado con éxito en humanos fue un trasplante de riñón entre gemelos idénticos. No se utilizó inmunodepresión y los sujetos evolucionaron satisfactoriamente. En la actualidad, la mayoría de trasplantes se realizan entre personas no emparentadas. Los tejidos del donante y del receptor expresan diferentes moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), por lo que las células inmunitarias del receptor reconocen los tejidos trasplantados como extraños. Esto es lo que se conoce como **aloinmunidad** y se produce cuando el sistema inmunitario del receptor ataca a un órgano trasplantado. En el caso de los trasplantes de médula ósea o de células madre, puede producirse la **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** cuando los linfocitos del donante atacan a los tejidos del receptor.

Rechazo de órganos sólidos

El rechazo del trasplante de órganos sólidos puede dividirse en tres fases principales de acuerdo con el momento de su inicio. Estas fases, **rechazo hiperagudo, agudo y crónico,** están causadas por mecanismos diferentes y, por tanto, se tratan de forma distinta. En los tres apartados siguientes se examinan cada uno de estos procesos, y en la tabla 45-1 se resumen sus diferencias.

Rechazo hiperagudo

El **rechazo hiperagudo** está mediado por anticuerpos preformados del receptor contra los antígenos del donante. Debido a que estos anticuerpos están presentes en el momento que se implanta el órgano, el rechazo hiperagudo se produce casi inmediatamente tras la reperfusión del órgano trasplantado. De hecho, el cirujano puede observar los cambios en el órgano minutos después de

Golan3e_CH45_cast.indd 790 18/03/12 20:16

CASO

La señora W. tiene 59 años cuando recibe un trasplante de corazón en la primavera de 1990 debido a una insuficiencia cardíaca producida por una insuficiencia mitral grave crónica. Su tratamiento inmunodepresor inicial consiste en ciclosporina, glucocorticoides y azatioprina. Su progreso durante los primeros 3 meses tras el trasplante es excelente, pero la señora W. presenta anorexia y el ecocardiograma muestra una disminución significativa de la fracción de eyección. Se aumenta la dosis de glucocorticoides, mejora la fracción de la eyección y recibe el alta hospitalaria.

Cuatro meses después de la operación, la señora W. ingresa en el hospital con disnea y fatiga. Una biopsia del ventrículo derecho muestra evidencias de rechazo agudo moderado, con áreas localizadas de infiltración linfocítica y necrosis. Se le prescribe un tratamiento de 10 días con OKT3 (un anticuerpo monoclonal contra las células T), que le causa efectos adversos en forma de fiebre, mialgias, náuseas y diarrea. La paciente también declara que «este OKT3 me deja adormilada». La señora W. recibe el alta tras la mejora de su estado cardíaco. No obstante, unos meses más tarde, vuelve de nuevo al hospital con disnea y fatiga. Aunque la biopsia del ventrículo derecho no muestra evidencias de rechazo, se sospecha de su existencia basándose en el historial de la paciente y en los síntomas que presenta. Se realizan pruebas para determinar la presencia de anticuerpos anti-OKT3, y como no se encuentran anticuerpos neutralizantes, se le administra un segundo tratamiento con OKT3, con el que remiten los síntomas.

En diciembre de 2000, la señora W. acude al hospital para su revisión anual rutinaria. Se encuentra bien de salud con un régimen inmunodepresor basal de ciclosporina, azatioprina y glucocorticoides. No ha habido signos de rechazo desde 1990. La angiografía coronaria muestra unas arterias coronarias remarcablemente normales, quizá como resultado del mantenimiento agresivo de la lipidema por parte de sus médicos. No obstante, las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina son elevados, lo que indica la existencia lesión renal. Debido a este problema, se reduce la dosis de ciclosporina de la señora W. y se le comienza a administrar sirolimús. En los 2 años siguientes, su creatininemia permanece estable y puede disfrutar de sus nietos.

Preguntas

1. ¿De qué forma reduce la probabilidad de rechazo cada uno de los fármacos prescritos a la señora W.?
2. ¿Cuál es la causa probable del problema renal de la señora W.? ¿Por qué se redujo la dosis de ciclosporina y se añadió sirolimús a su régimen inmunodepresor?
3. ¿Por qué la señora W. presenta fiebre, mialgias, náuseas y diarrea tras la administración de OKT3?
4. ¿Por qué se analizó la presencia de anticuerpos neutralizantes en la señora W. antes de recibir el segundo tratamiento de OKT3?

que se haya restaurado la circulación. El aspecto sano y rosado del órgano trasplantado pasa rápidamente a cianótico, moteado y flácido. Este cambio tan rápido es el resultado de la activación del complemento por parte de los anticuerpos que se adhieren a las células endoteliales del órgano trasplantado, produciendo como resultado trombosis e isquemia. Lo más habitual es que el rechazo hiperagudo esté mediado por los anticuerpos del receptor que reaccionan con los antígenos de grupo sanguíneo de los órganos del donante (p. ej., donante de grupo AB en un receptor de grupo O). Buscar la coincidencia entre los grupos sanguíneos del donante y el receptor previene el rechazo hiperagudo, por lo que el tratamiento farmacológico no suele ser necesario. El rechazo hiperagudo también se produce en los xenotrasplantes (trasplante de órganos entre especies, como puede ser el trasplante de un corazón de cerdo a un receptor humano), debido a la presencia de anticuerpos humanos preformados que reaccionan contra las proteínas antigénicas y los hidratos de carbono expresados por la especie del donante.

Rechazo agudo

El rechazo agudo tiene componentes celulares y humorales. El **rechazo agudo celular** está mediado por células T citotóxicas, y causa lesiones intersticiales y vasculares. Esta respuesta celular se produce con mayor frecuencia en los primeros meses tras el trasplante. La inmunodepresión de las células T es muy eficaz para prevenir o limitar la activación del sistema inmunitario del receptor por parte del órgano trasplantado, por lo que se evita el rechazo agudo celular. En el **rechazo agudo humoral,** las cé-

TABLA 45-1. Tipos de rechazo inmunitario

	RECHAZO HIPERAGUDO	RECHAZO AGUDO	RECHAZO CRÓNICO
Mecanismo	Anticuerpos preformados del receptor reaccionan con antígenos del donante y activan el complemento	*Celular:* los antígenos del donante activan las células T del receptor *Humoral:* el receptor genera una respuesta con anticuerpos contra los antígenos del donante	Desconocido, pero se cree que está causado por una inflamación crónica producida por las respuestas de las células T activadas ante los antígenos del donante
Tiempo de evolución	De minutos a horas	De semanas a meses	De meses a años
Cómo se suprime	Estudio de compatibilidad del grupo sanguíneo del donante y del receptor	Inmunodepresión	En la actualidad no se puede suprimir

lulas B del receptor se sensibilizan a los antígenos del donante presentes en el órgano trasplantado y producen anticuerpos contra estos aloantígenos en un período de 7 a 10 días. La respuesta de los anticuerpos habitualmente se dirige contra las células endoteliales, por lo que también se conoce como **rechazo agudo vascular.** Como en el caso del rechazo agudo celular, el rechazo agudo humoral habitualmente se evita mediante la inmunodepresión del receptor tras el trasplante. No obstante, incluso con inmunodepresión, pueden producirse episodios de rechazo agudo meses, o hasta años, después del trasplante.

Rechazo crónico

El **rechazo crónico** se cree que es de naturaleza humoral y celular y no se produce hasta meses o años después del trasplante. Debido a que los rechazos hiperagudos y agudos, por lo general, están bien controlados mediante la compatibilidad del donante y el receptor y el tratamiento inmunodepresor, el rechazo crónico es, en la actualidad, la patología potencialmente mortal más habitual asociada con el trasplante de órganos.

Se cree que el rechazo crónico es el resultado de la inflamación crónica causada por la respuesta de las células T activadas ante los antígenos del donante. Las células T activadas liberan citocinas que atraen a los macrófagos hacia el injerto. Estos macrófagos inducen una inflamación crónica que produce una proliferación de la íntima en los vasos y la aparición de tejido cicatricial en el injerto. Los cambios crónicos al final producen una insuficiencia irreversible del órgano. Otros factores no inmunológicos que pueden contribuir a este rechazo son las lesiones por isquemia-reperfusión y las infecciones.

En la actualidad no existen regímenes terapéuticos para eliminar el rechazo crónico. No obstante, se cree que varios tratamientos experimentales podrían tener una posibilidad razonable de reducirlo. Una, especialmente prometedora, es el desarrollo de la tolerancia mediante la eliminación de la coestimulación (v. a continuación).

Enfermedad injerto contra huésped

La leucemia, la inmunodeficiencia primaria y otras afecciones pueden tratarse mediante un trasplante de médula ósea o de células madre periféricas. En este procedimiento, la función hematopoyética e inmunitaria se restaura después de haber erradicado la médula ósea del paciente mediante quimioterapia y/o radioterapia agresivas. La EICH es una complicación importante de los trasplantes alogénicos de médula ósea o de células madre. Es una reacción inflamatoria autoinmunitaria que se produce cuando las células inmunitarias trasplantadas atacan a las células del receptor. La gravedad de la EICH puede variar, desde leve hasta potencialmente mortal, y habitualmente afecta a la piel (exantema), al tracto gastrointestinal (diarrea), a los pulmones (neumonitis) y al hígado (enfermedad venooclusiva). La EICH a menudo puede mejorarse eliminando las células T de la médula ósea del donante antes del trasplante. La EICH de intensidad leve a moderada también puede ser beneficiosa cuando las células inmunitarias del donante atacan a las células tumorales del receptor que hayan sobrevivido a la quimioterapia o radioterapia agresivas. (En el caso de la leucemia, esto se conoce como **efecto injerto contra leucemia** o **EIL**). Por lo tanto, aunque la eliminación de las células T del donante del «injerto» reduce el riesgo de EICH, puede que ésta no sea la mejor estrategia para los trasplantes de médula ósea empleados en tratamientos antineoplásicos.

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunitarias se producen cuando el sistema inmunitario hospedador ataca a sus propios tejidos, confundiendo sus propios antígenos como extraños. El resultado más habitual es una inflamación crónica del tejido o los tejidos que expresan el antígeno.

Las enfermedades autoinmunitarias habitualmente se producen por un fracaso de la autotolerancia, tanto central como periférica. La **tolerancia central** hace referencia a la deleción clonal específica de células T y B autorreactivas durante su desarrollo a partir de sus células precursoras en el timo (células T) y en la médula ósea (células B). La tolerancia central garantiza que la mayoría de las células T y B autorreactivas inmaduras no se desarrollen en clones autorreactivos. Ni el timo ni la médula ósea expresan todos los antígenos del organismo; hay determinadas proteínas que sólo se expresan en tejidos específicos. Por esta razón, la **tolerancia periférica** también es importante. Esta tolerancia es el resultado de la deleción de células T autorreactivas mediante apoptosis mediada por ligandos Fas-Fas, la activación de células T supresoras, o la inducción de la anergia de células T debido a la presentación de un antígeno en ausencia de coestimulación.

Aunque el fracaso de la tolerancia se encuentra en el centro de prácticamente todas las enfermedades autoinmunitarias, el estímulo incitador que produce la pérdida de tolerancia, con frecuencia, es desconocido. Hay factores genéticos que podrían desempeñar un papel, ya que la presencia de determinados subtipos de MHC puede predisponer a las células T a la pérdida de autotolerancia. Por ejemplo, el antígeno de los leucocitos humanos (HLA)-B27 está causalmente relacionado con muchas formas de espondilitis autoinmunitaria. Otras muchas enfermedades autoinmunitarias están vinculadas a *loci* de HLA específicos, lo que defiende la asociación, si no un papel causal, de la predisposición genética a la autoinmunidad. El **mimetismo molecular,** por el que los epítopos de agentes infecciosos son similares a los autoantígenos, también puede provocar el fracaso de la tolerancia y podría ser el mecanismo subyacente en la glomerulonefritis postestreptocócica. También hay hipótesis que plantean que otros procesos, como el fallo de la apoptosis de las células T, la activación de linfocitos policlonales y la exposición a autoantígenos crípticos, podrían provocar la autoinmunidad. Los detalles de estos mecanismos quedan fuera del ámbito de este libro, aunque podemos decir que el resultado de cada uno de ellos es una *pérdida de tolerancia.*

Una vez la autotolerancia se ha visto afectada, la expresión específica de la autoinmunidad puede adoptar una de tres formas generales (tabla 45-2). En algunas enfermedades, la producción de autoanticuerpos contra un antígeno específico causa la opsonización dependiente de anticuerpos de las células en el órgano diana, con la posterior citotoxicidad. Un ejemplo de esto es el síndrome de Goodpasture, causado por autoanticuerpos que atacan al colágeno de tipo IV de la membrana basal glomerular de los riñones. En algunos síndromes de vasculitis autoinmunitarias, los complejos anticuerpo-antígeno circulantes se depositan en los vasos sanguíneos causando inflamación y lesiones en ellos. Dos ejemplos de enfermedades inmunitarias complejas son la crioglobulinemia mixta esencial y el lupus eritematoso sistémico. Por último, las enfermedades mediadas por las células T están causadas por células T citotóxicas que reaccionan con un autoantígeno específico, produciendo la destrucción de los tejidos que expresen ese antígeno. Un ejemplo de ellas es la diabetes mellitus de tipo 1, en la que las células T citotóxicas reaccionan contra autoantígenos de células β del páncreas.

El tratamiento farmacológico para las enfermedades autoinmunitarias todavía no alcanza la especificidad exquisita de los procesos biológicos transgredidos. La mayoría de los fármacos actualmente disponibles causan una inmunodepresión generalizada y no se dirigen a la fisiopatología específica. El mejor conocimiento de las vías que conducen a las enfermedades au-

TABLA 45-2. Ejemplos representativos de enfermedades autoinmunitarias, categorizadas por tipo de lesión tisular

Anticuerpo contra autoantígenos		
SÍNDROME	**AUTOANTÍGENO**	**CONSECUENCIA**
Fiebre reumática aguda	Antígenos de la pared celular estreptocócica que tienen una reacción cruzada con el miocardio	Artritis, miocarditis
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Antígenos del grupo Rh sanguíneo	Destrucción de eritrocitos
Síndrome de Goodpasture	Colágeno de tipo IV de la membrana basal glomerular de los riñones	Glomerulonefritis, hemorragia pulmonar
Púrpura trombocitopénica inmunitaria	GPIIb-IIIa plaquetario	Sangrado excesivo
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Formación de ampollas en la piel
Enfermedades por inmunocomplejos		
SÍNDROME	**AUTOANTÍGENO**	**CONSECUENCIA**
Crioglobulinemia mixta esencial	Complejos IgG-factor reumatoide	Vasculitis sistémica
Lupus eritematoso sistémico	ADN, histonas, ribosomas, RNPnp, RNPcp	Glomerulonefritis, vasculitis, artritis
Enfermedades mediadas por células T		
SÍNDROME	**AUTOANTÍGENO**	**CONSECUENCIA**
Encefalitis autoinmunitaria experimental, esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica de la mielina, glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos	Invasión del cerebro por células T CD4, deficiencias diversas en el SNC
Artritis reumatoide	Desconocido: posiblemente antígenos de la articulación sinovial	Inflamación y destrucción de las articulaciones
Diabetes mellitus de tipo 1	Antígenos de las células β del páncreas	Destrucción de las células β, diabetes mellitus insulinodependiente

ADN, ácido desoxirribonucleico; IgG, inmunoglobulina G; Rh, factor Rhesus, RNPcp, ribonucleoproteína citoplásmica pequeña; RNPnp, ribonucleoproteína nuclear pequeña; SNC, sistema nervioso central.

toinmunitarias debería revelar nuevas dianas farmacológicas que puedan usarse para suprimir la respuesta autoinmunitaria específica antes de que se produzca la enfermedad.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

La supresión farmacológica del sistema inmunitario sigue ocho estrategias mecanicistas (fig. 45-1):

1. Inhibición de la expresión génica para modular las respuestas inflamatorias.
2. Agotamiento de las poblaciones de linfocitos en expansión con fármacos citotóxicos.
3. Inhibición de la señalización de los linfocitos para anular la activación y expansión de linfocitos.
4. Neutralización de las citocinas y de los receptores de citocinas esenciales en la mediación de la respuesta inmunitaria.
5. Agotamiento de determinadas células inmunitarias, normalmente por medio de anticuerpos específicos contra dichas células.
6. Bloqueo de la coestimulación para inducir la anergia.
7. Bloqueo de la adhesión celular para impedir la migración y el asentamiento de células inflamatorias.
8. Inhibición de la inmunidad innata, incluida la activación del complemento.

Inhibidores de la expresión génica

Glucocorticoides

Los **glucocorticoides** tienen amplios efectos antiinflamatorios. La relación íntima entre el cortisol y el sistema inmunitario se trata en el capítulo 28. De forma breve, los glucocorticoides son hormonas esteroideas que ejercen sus acciones fisiológicas uniéndose a su receptor citosólico específico. El complejo glucocorticoide-receptor se traslada al núcleo y se une a los elementos de respuesta a los glucocorticoides en la región promotora de genes específicos, aumentando o disminuyendo la expresión del gen.

Los glucocorticoides tienen efectos metabólicos importantes en prácticamente todas las células del organismo y, en dosis farmacológicas, suprimen la activación y la función de células inmunitarias innatas y adaptativas. Los glucocorticoides reducen la expresión de muchos mediadores inflamatorios, incluidas citocinas clave como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y las interleucinas 1 y 4 (IL-1 e IL-4). El papel de los glucocorticoides en la supresión de la biosíntesis y señalización de eicosanoides se trata en el capítulo 42. El efecto general de la administración de glucocorticoides es profundamente antiinflamatorio e inmunodepresor, lo que explica su uso en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y el rechazo de trasplantes.

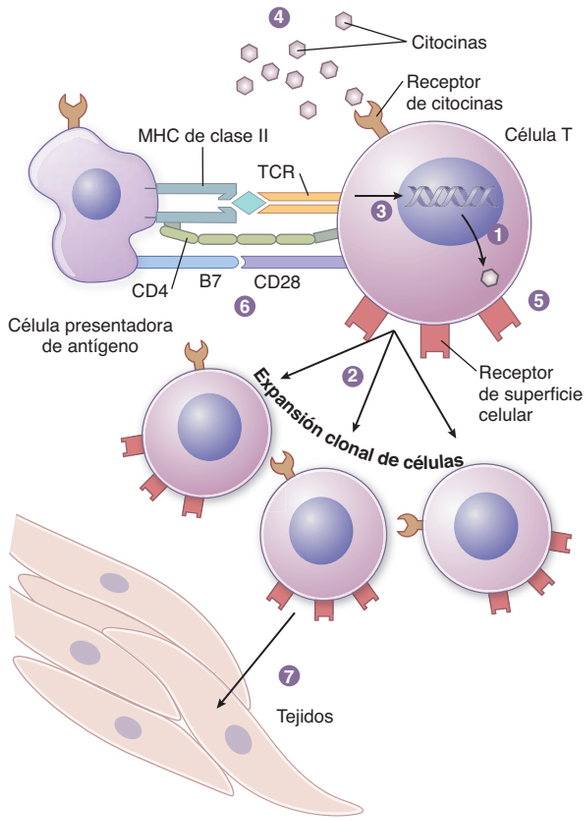


FIGURA 45-1. Descripción general de los mecanismos de inmunodepresión farmacológica. Los mecanismos moleculares por los que las células inmunitarias se activan y actúan proporcionan ocho puntos principales de intervención farmacológica con fármacos inmunodepresores. El bloqueo de la activación de las células T puede conseguirse mediante: la inhibición de la expresión génica (1); el ataque selectivo de las poblaciones de linfocitos que se expanden mediante clonación (2); la inhibición de la señalización intracelular (3); la neutralización de citocinas y de los receptores de citocinas necesarios para la estimulación de las células T (4); el agotamiento selectivo de células T (u otras células inmunitarias) (5); la inhibición de la coestimulación con células presentadoras de antígeno (6), y la inhibición de las interacciones entre los linfocitos y las células diana (7). La supresión de las células inmunitarias innatas y la activación del complemento también bloquean el inicio de las respuestas inmunitarias *(no se muestran en la figura).*

La administración a largo plazo de glucocorticoides tiene importantes efectos adversos. En pacientes que reciben glucocorticoides debe vigilarse muy de cerca la presencia de *diabetes, menor resistencia a las infecciones, osteoporosis, cataratas, aumento del apetito con aumento de peso, hipertensión y sus secuelas, y el enmascaramiento de inflamaciones. La interrupción brusca del tratamiento con glucocorticoides puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda,* debido a que el hipotálamo y la hipófisis necesitan semanas o meses para reestablecer la producción adecuada de ACTH. Durante este tiempo, la enfermedad subyacente puede empeorar debido a la desinhibición del sistema inmunitario. Para evitar complicaciones posteriores, la dosis de glucocorticoides se debe ir reduciendo lentamente al final del tratamiento.

Fármacos citotóxicos

Los fármacos citotóxicos se emplean para provocar inmunodepresión y en quimioterapia antineoplásica. Como inmunodepresores se utilizan habitualmente dos clases de fármacos citotóxicos, los **antimetabolitos** y los **fármacos alquilantes.** Los antimetabolitos son análogos estructurales de metabolitos naturales que inhiben vías esenciales relacionadas con estos metabolitos. Los fármacos alquilantes interfieren en la replicación del ADN y la expresión de genes, al conjugar grupos alquilo con el ADN. El objetivo terapéutico, tanto en la quimioterapia antineoplásica como en la inmunodepresión, es la eliminación de las células no deseables.

Antimetabolitos

Durante muchos años los antimetabolitos han sido el pilar fundamental de los tratamientos inmunodepresores. Sus potentes efectos supresores sobre las células inmunitarias van acompañados de muchos efectos adversos relacionados con su falta de selectividad. Los antimetabolitos más antiguos, como la azatioprina y el metotrexato, afectan a todas las células de división rápida y pueden tener efectos perjudiciales en la mucosa gastrointestinal y la médula ósea. Los antimetabolitos más recientes, como el **micofenolato de mofetilo (MMF)** o la **leflunomida,** causan menos efectos adversos. El MMF también puede ser más selectivo con las células inmunitarias, reduciendo así aún más su toxicidad. Los antimetabolitos habitualmente afectan tanto a la inmunidad mediada por células como a la humoral, haciendo que los pacientes tengan mayor predisposición a las infecciones, que si sólo se viera afectado uno de estos sistemas inmunitarios.

Los antimetabolitos se utilizan con profusión en el tratamiento del cáncer, y sus mecanismos de acción se describen con detalle en el capítulo 38. Aquí nos centraremos en los antimetabolitos empleados para la inmunodepresión y trataremos brevemente los aspectos antiinflamatorios de sus mecanismos de acción.

Azatioprina

La **azatioprina (AZA)** fue el primer fármaco que se empleó para la inmunodepresión tras un trasplante, y sigue siendo uno de los principales tratamientos para esta indicación. Es un profármaco del análogo de purina 6-mercaptopurina (6-MP), que se libera lentamente cuando la AZA reacciona de forma no enzimática con compuestos que tienen grupos sulfihidrilo como el glutatión (fig. 45-2). *La liberación lenta de la 6-MP favorece la inmunodepresión.* Aunque la AZA prolonga la supervivencia de los injertos de órganos, este fármaco es menos eficaz que el MMF en la mejora de la supervivencia a largo plazo de los aloinjertos renales. La AZA y la 6-MP también se emplean como inmunodepresores en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos autoinmunitarios de la piel.

Metotrexato

El **metotrexato (MTX)** es un análogo de los folatos que se viene utilizando desde la década de 1950 para tratar neoplasias malignas. Desde entonces, el MTX también se ha convertido en un fármaco muy versátil en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, entre ellas la artritis reumatoide y la psoriasis. Asimismo, se emplea también en la prevención de la EICH.

El mecanismo por el que el MTX ejerce su efecto antiinflamatorio es incierto debido a que la combinación de MTX y dosis bajas de folatos es tan eficaz como el MTX solo en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque las dosis altas de ácido folínico interfieren en su eficacia. El MTX puede actuar como fármaco antiinflamatorio aumentando las concentraciones de adenosina. La adenosina es un mediador antiinflamatorio endógeno que inhibe la adhesión de neutrófilos, la fagocitosis y la generación de superóxidos. El MTX también causa la apoptosis de células CD4 y CD8 activadas, pero no de las células T en reposo. Hay otros fármacos inmunodepresores, entre los que se incluyen el

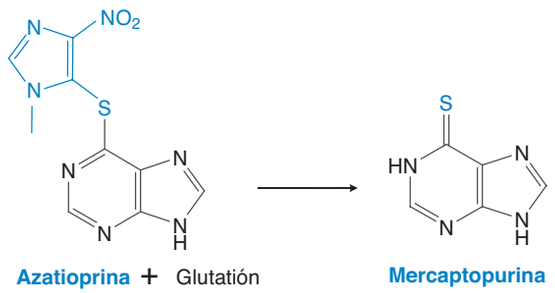


FIGURA 45-2. Formación de mercaptopurina a partir de azatioprina. La azatioprina (AZA) es un profármaco del antimetabolito 6-mercaptopurina. La mercaptopurina se forma por escisión de la AZA en una reacción no enzimática con el glutatión. Aunque la mercaptopurina también puede utilizarse directamente como fármaco citotóxico, la AZA posee una mejor biodisponibilidad oral, una acción más prolongada y es más inmunodepresora que la mercaptopurina.

5-fluorouracilo, la 6-MP y el ácido micofenólico, que también promueven la apoptosis de las células T activadas. El MTX también puede ser un fármaco versátil debido a sus efectos combinados antineutrófilos, anticélulas T y antitumorales.

Ácido micofenólico y micofenolato de mofetilo

El **ácido micofenólico (AMF)** es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), la enzima limitante de la formación de guanosina (v. fig. 38-3). Debido a que el AMF tiene una escasa biodisponibilidad oral, habitualmente se administra en forma de sal sódica o en su forma de profármaco, **micofenolato de mofetilo (MMF),** ambos con una mayor biodisponibilidad oral (fig. 45-3). El MMF se utiliza cada vez más en el tratamiento de enfermedades mediadas por el sistema inmunitario debido a su gran selectividad y su profundo efecto en los linfocitos. El AMF y el MMF actúan principalmente en los linfocitos. Hay dos factores que contribuyen a esta selectividad. El primero, como ya se ha visto en el capítulo 38, es que los linfocitos dependen de la vía de la síntesis *de novo* de las purinas, mientras que la mayoría de otros tejidos dependen en gran medida de la vía de recuperación. Debido a que la IMPDH es necesaria para la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina, pero no para la vía de recuperación, el AMF sólo afecta a células como los linfocitos que dependen de la síntesis *de novo* de purinas. El segundo es que la IMPDH se expresa en dos isoformas: tipos I y II. El AMF inhibe preferiblemente la IMPDH de tipo II, la isoforma expresada principalmente en los linfocitos. Juntos, estos factores confieren al AMF y al MMF una selectividad contra las células T y B, con una toxicidad relativamente baja para otras células.

La inhibición de la IMPDH por el AMF reduce la presencia de guanosina intracelular y aumenta la adenosina intracelular, de lo que se derivan muchos efectos sobre la activación de los linfocitos y en su actividad. El AMF posee un efecto citostático sobre los linfocitos, pero también puede inducir la apoptosis de las células T activadas produciendo la eliminación de clones reactivos de células proliferativas. Debido a que la guanosina es necesaria en algunas reacciones de glucosilación, la reducción de los nucleótidos de guanosina produce como resultado la menor expresión de moléculas de adhesión necesarias para el reclutamiento de diversos tipos de células inmunitarias en lugares de inflamación. Asimismo, debido a que la guanosina es un precursor de la tetrahidrobiopterina (BH4), que regula la sintasa inducible del óxido nítrico (NOSi), la reducción de la presencia de guanosina se traduce en una menor producción de NO por parte los neutrófilos. La NOS endotelial (eNOS), que controla el tono vascular y está regulada por el Ca^{2+} y la calmodulina, no se ve afectada por cambios en las concentraciones de guanosina, lo que demuestra una vez más la considerable selectividad del AMF.

Como se ha mencionado antes, los estudios clínicos en los que se compararon el MMF y la AZA han demostrado que el MMF es más eficaz en la prevención del rechazo agudo en los trasplantes de riñón. Los modelos animales muestran que el rechazo crónico también se reduce de forma más eficaz en receptores tratados con MMF que en los tratados con AZA o ciclosporina. La eficacia del MMF en el tratamiento del rechazo crónico también podría estar relacionada con su inhibición de la proliferación, tanto de linfocitos como de las células de los músculos lisos, característica del rechazo crónico.

El MMF también es eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En la artritis reumatoide, la concentración del factor reumatoide y de inmunoglobulina, y el número de células T, se reducen mediante el tratamiento con MMF. El MMF se utiliza con frecuencia en el tratamiento inicial de la nefritis lúpica. Existen también informes aislados de tratamientos con éxito de la miastenia grave, la psoriasis, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la enfermedad inflamatoria intestinal con MMF.

Los efectos adversos más comunes del MMF son las molestias gastrointestinales que, en función de la dosis, pueden incluir náuseas, diarrea, heces blandas, anorexia y vómitos.

Leflunomida

Los linfocitos activados proliferan y sintetizan grandes cantidades de citocinas y otras moléculas efectoras, y estos procesos requieren una mayor síntesis de ADN y ARN. Por tanto, los fármacos que reducen los depósitos de nucleótidos tienen efectos en estas células activadas. La **leflunomida** es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, que bloquea específicamente la síntesis de uridilato (UMP) mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD). La DHOD es una enzima clave en la síntesis del UMP (fig. 45-4), que es esencial para la síntesis de todas las pirimidinas (v. en cap. 38 una revisión de la síntesis de las pirimidinas). De forma experimental, la leflunomida ha demostrado tener su mayor eficacia real en la reducción de las poblaciones de células B, aunque también se ha observado un efecto significativo en las células T.

La leflunomida en la actualidad está autorizada para su uso en la artritis reumatoide, pero el fármaco también ha demostrado

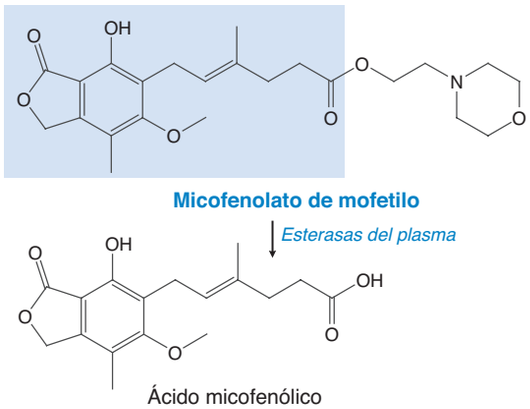
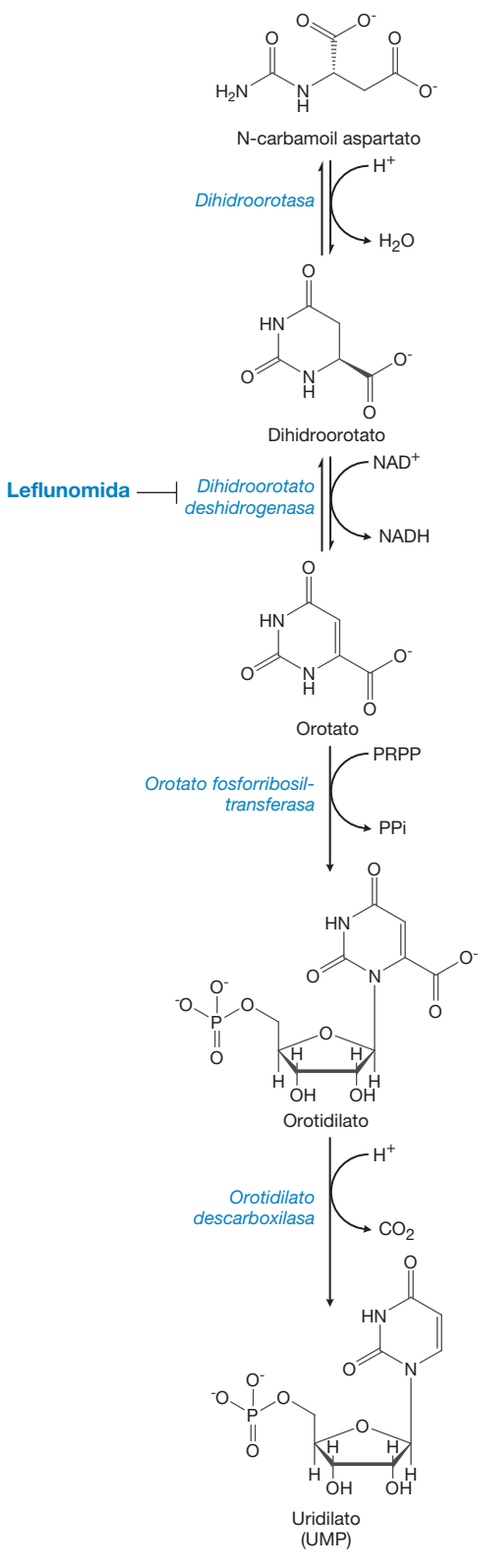


FIGURA 45-3. Ácido micofenólico y micofenolato de mofetilo. El micofenolato de mofetilo (MMF) tiene una mejor biodisponibilidad oral que el ácido micofenólico (AMF). El MMF administrado por vía oral se absorbe en la circulación donde las esterasas del plasma escinden rápidamente el enlace éster para producir AMF. Ambos fármacos inhiben la inosina monofosfato deshidrogenasa de tipo II (IMPDH-II), una enzima crucial para la síntesis *de novo* de la guanosina. Debido a su mayor biodisponibilidad oral, habitualmente se utiliza el MMF (o la sal sódica del AMF).

una eficacia en el tratamiento de otras enfermedades inmunitarias, como el lupus eritematoso y la miastenia grave. La leflunomida prolonga la supervivencia de los injertos trasplantados y limita la EICH en modelos animales.

Los efectos adversos más significativos de la leflunomida son la diarrea y la alopecia reversible. La leflunomida es sometida a una circulación enterohepática significativa, por lo que sus efectos farmacológicos son prolongados. Si es necesario eliminar la leflunomida rápidamente del sistema de un paciente, puede administrarse colestiramina, que, al unirse a los ácidos biliares, interrumpe la circulación enterohepática y causa un «lavado» de la leflunomida.



Fármacos alquilantes

Ciclofosfamida

La **ciclofosfamida (Ci)** es un fármaco altamente tóxico que alquila el ADN. El mecanismo de acción y los usos de la Ci se tratan de forma extensa en el capítulo 38, por lo que aquí sólo nos centraremos en su utilidad en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario. Dado que la Ci tiene un importante efecto supresor de la proliferación de las células B, pero puede incrementar las respuestas de las células T, su empleo en enfermedades inmunitarias está limitado a trastornos de la inmunidad humoral, en particular el lupus eritematoso sistémico. Otro uso en estudio de la Ci es la supresión de la formación de anticuerpos contra injertos de xenotrasplantes. Los efectos adversos de la Ci son graves y generalizados, y entre ellos se incluyen la leucocitopenia, la cardiotoxicidad, la alopecia y un mayor riesgo de cáncer debido a la mutagenia. El riesgo de cáncer de vejiga es especialmente notable debido a que la Ci produce un metabolito carcinógeno, la **acroleína,** que se concentra en la orina. Cuando se administran dosis elevadas de Ci mediante infusión intravenosa, la acroleína puede neutralizarse con la administración conjunta de **mesna** (un compuesto que contiene sulfhidrilo que neutraliza la fracción reactiva de la acroleína).

Inhibidores específicos de la señalización linfocitaria

Ciclosporina y tacrolimús

El descubrimiento en 1976 de que la **ciclosporina** (**CsA,** también conocida como *ciclosporina A*) es un inhibidor específico de la inmunidad mediada por las células T, permitió la generalización de los trasplantes de órganos completos. De hecho, la CsA hizo que el trasplante de corazón se convirtiera en una alternativa legal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal. La CsA es un decapéptido cíclico aislado de un hongo del suelo, el *Tolypocladium inflatum*.

La CsA inhibe la producción de IL-2 en células T activadas. La IL-2 es una citocina que actúa de forma autocrina y paracrina para causar la activación y la proliferación de las células T (fig. 45-5). Las células T activadas aumentan su producción de IL-2 mediante una vía que comienza con la desfosforilación de un factor citoplásmico de transcripción, el **NFAT** *(nuclear factor of activated T cells).* Éste se desfosforila mediante la **calcineurina,** una fosfatasa citoplásmica. Tras la desfosforilación, el NFAT se transloca al núcleo y aumenta la transcripción del gen de la IL-2. La CsA actúa uniéndose a la **ciclofilina** y el complejo CsA-ciclofilina se une a la calcineurina e inhibe su actividad fosfatasa. Al inhibir la desfosforilación del NFAT media-

FIGURA 45-4. Inhibición de la síntesis de pirimidina con leflunomida. La síntesis *de novo* de pirimidinas depende de la oxidación del dihidroorotato en orotato, una reacción catalizada por la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD). La leflunomida inhibe la DHOD y, por tanto, inhibe la síntesis de la pirimidina. Debido a que los linfocitos dependen en la síntesis *de novo* de la pirimidina para su proliferación y expansión clonal, tras la activación de la inmunidad celular, el agotamiento de las reservas de pirimidina inhibe la expansión de los linfocitos. De forma experimental, la leflunomida parece inhibir preferentemente la proliferación de las células B, aunque la razón de esta acción preferencial se desconoce.

da por la calcineurina, la CsA impide la translocación del NFAT al núcleo y, de esta forma, elimina la producción de IL-2.

La CsA está autorizada para su uso en trasplantes de órganos, psoriasis y artritis reumatoide. También se utiliza ocasionalmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias raras que no responden a otros inmunodepresores. La preparación oftálmica de la CsA está autorizada para el tratamiento del ojo seco crónico.

La utilidad de la CsA está limitada por sus efectos adversos graves, entre los que se incluyen *nefrotoxicidad*, *hipertensión*, *hiperlipidemia*, *neurotoxicidad* y *hepatotoxicidad*. La nefrotoxicidad de la ciclosporina es la causa probable de la insuficiencia renal crónica de la señora W. El mecanismo por el que la CsA produce toxicidad es complejo, pero podría incluir la estimulación de la producción del factor transformador del crecimiento β (TGF-β). El TGF-β provoca que las células aumenten su biosíntesis de componentes de la matriz extracelular, produciendo una fibrosis intersticial.

El **tacrolimús** (también conocido como FK506) es un fármaco inmunodepresor más potente que la CsA, que, aunque su estructura se diferencia de la CsA, actúa mediante un mecanismo similar (fig. 45-5). El tacrolimús es un trieno macrocíclico aislado de la bacteria del suelo *Streptomyces tsukubaensis*. El tacrolimús actúa uniéndose a las proteínas fijadoras FK **(FKBP),** y el complejo tacrolimús-FKBP inhibe la calcineurina. El tacrolimús inhibe la producción de IL-3, IL-4, interferón γ (IFN-γ) y TNF-α *in vitro*, y parece inhibir la inmunidad mediada por células, sin suprimir las células B ni la función celular citolítica (NK). El tacrolimús es por lo general entre 50 y 100 veces más potente que la CsA, pero, al igual que ésta, es nefrotóxico.

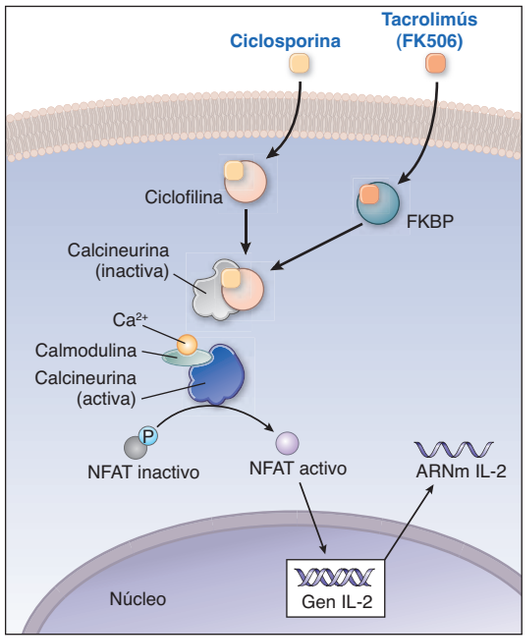


FIGURA 45-5. Mecanismos de acción de la ciclosporina y el tacrolimús. Las acciones de la ciclosporina y el tacrolimús (también conocido como FK506) están mediadas por el bloqueo de la señalización intracelular de las células T. En la señalización normal de las células T *(parte inferior),* la estimulación de las células T aumenta la concentración de calcio intracelular, y la Ca^{2+}/calmodulina activa la desfosforilación del factor de transcripción citoplásmico NFAT *(nuclear factor of activated T cells),* mediada por la calcineurina. El NFAT activado se transloca al núcleo, donde induce la transcripción del gen de la IL-2. La ciclosporina y el tacrolimús cruzan la membrana plasmática y se une a las inmunofilinas citoplásmicas ciclofilina y proteína fijadora FK (FKBP), respectivamente *(parte superior).* Tanto los complejos de ciclosporina-ciclofilina como de tacrolimús-FKBP se unen a la calcineurina, impidiendo la activación de la actividad de la calcineurina fosfatasa por la Ca^{2+}/calmodulina.

El tacrolimús está autorizado como inmunodepresor en trasplantes. Se utiliza una formulación tópica para el tratamiento de la dermatitis atópica y otras enfermedades eccematosas.

Inhibidores de la mTOR

El **sirolimús,** también conocido como *rapamicina,* es un trieno macrocíclico aislado de la bacteria del suelo *Streptomyces hygroscopicus*. Aunque son estructuralmente similares y los dos se utilizan para prevenir y tratar el rechazo de órganos, el tacrolimús y el sirolimús tienen mecanismos de acción diferentes. Los dos se unen a las FKBP, pero el complejo sirolimús-FKBP no inhibe la calcineurina, sino que bloquea la señalización de los receptores de la IL-2, necesaria para la proliferación de las células T (fig. 45-6). El complejo sirolimús-FKBP se une a la diana molecular de la rapamicina (mTOR) y la inhibe. La mTOR es una cinasa serina-treonina que fosforila la cinasa p70 S6 y la proteína PHAS-1 (entre otros sustratos). La cinasa p70 S6 y PHAS-1 regulan la traducción, la primera fosforilando proteínas (incluida la proteína S6 ribosómica) implicadas en la síntesis de proteínas, y la segunda inhibiendo la actividad de un factor (eiF4E) necesario para la traducción. Mediante la inhibición de mTOR, el complejo sirolimús-FKBP inhibe la síntesis de las proteínas y detiene la división celular en la fase G1 (fig. 45-6).

Los principales efectos adversos del sirolimús incluyen hiperlipidemias, leucocitopenia y trombocitopenia. Pero algo digno de mención es que con el sirolimús no se observa la nefrotoxicidad asociada a la CsA y al tacrolimús. Éste fue el motivo de añadir sirolimús al tratamiento inmunodepresor de la señora W. (y para rebajar la dosis de ciclosporina) cuando sufrió nefrotoxicidad a causa de la ciclosporina.

Everolimús y zotarolimús son dos inhibidores de la mTOR estructuralmente relacionados con el sirolimús. El everolimús está autorizado para la prevención del rechazo de trasplantes renales y el tratamiento del carcinoma renal, mientras que el zotarolimús sólo se utiliza en endoprótesis que liberan el fármaco. Estudios recientes han puesto de manifiesto que el sirolimús, el everolimús y el zotarolimús inhiben el complejo mTOR 1, pero son inhibidores relativamente débiles del complejo mTOR 2; se están desarrollando fármacos nuevos que inhiban los dos complejos.

Las **endoprótesis que liberan sirolimús, everolimús y zotarolimús** están autorizadas para su uso en el tratamiento de arteriopatías coronarias. Mediante este sistema único de administración de fármacos, el inhibidor de la mTOR se libera de la endoprótesis durante las primeras semanas tras su colocación, inhibiendo localmente la proliferación de células de músculo liso de la arteria coronaria y, por tanto, reduciendo el proceso de reestenosis en el interior de la endoprótesis, causada por la proliferación de células de músculo liso vascular en la neoíntima.

Inhibición de citocinas

Las citocinas son mediadores de señalización fundamentales de la función inmunitaria. Las citocinas son también pleiotrópicas, es decir, que ejercen diferentes efectos en función de la célula diana y del conjunto de citocinas en el entorno. Por esta razón, los usos farmacológicos de las citocinas o de los inhibidores de las citocinas pueden tener efectos impredecibles. La terapia con anticitocinas se ha estado utilizando en clínica en enfermedades de tipo inmunitario durante más de una década. El primer fármaco anticitocina autorizado para su uso clínico fue el **etanercept,** un fármaco anti-TNF-α desarrollado para la artritis reumatoide. Durante los estudios clínicos iniciales, algunos pacientes con ar-

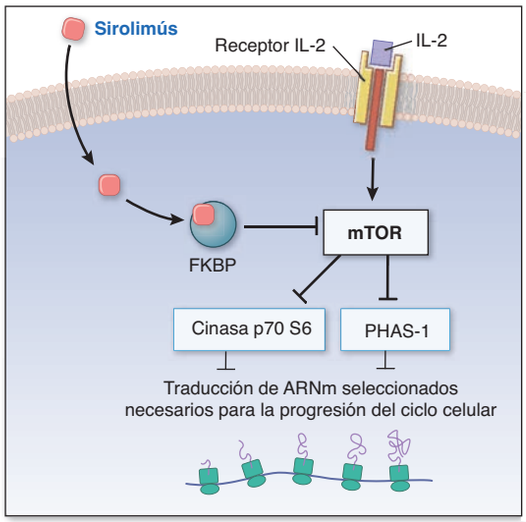


FIGURA 45-6. Mecanismo de acción del sirolimús. La transducción de las señales de los receptores de la IL-2 implica un conjunto complejo de interacciones entre proteínas que producen una mayor traducción de ARNm seleccionados que codifican las proteínas necesarias para la proliferación de las células T. Específicamente, la activación de los receptores de la IL-2 inicia la cascada de señalización intracelular que provoca la fosforilación de la diana molecular de la rapamicina (mTOR). La mTOR es una cinasa que fosforila y, por tanto regula, la actividad de PHAS-1 y de la cinasa p70 S6. La PHAS-1 inhibe la actividad de un factor (eiF4E) necesario para la traducción, y la cinasa p70 S6 fosforila proteínas implicadas en la síntesis de proteínas *(no se muestra en la figura).* El efecto neto de la activación de la mTOR es aumentar la síntesis de proteínas promoviendo de esta forma la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. El sirolimús (también conocido como rapamicina) atraviesa la membrana plasmática y se une a la proteína fijadora FK intracelular (FKBP). El complejo sirolimús-FKBP inhibe la mTOR, por lo que también inhibe la traducción, y determina que las células T se queden en la fase G1. El everolimús y el zotarolimús son análogos del sirolimús que actúan mediante el mismo mecanismo.

tritis reumatoide resistente a los fármacos literalmente se levantaron de la silla de ruedas y comenzaron a caminar después de recibir etanercept. Este efecto espectacular propició una nueva era de terapias biológicas para enfermedades autoinmunitarias y el número de fármacos nuevos que inhiben las citocinas proinflamatorias no deja de crecer a un ritmo vertiginoso.

Inhibidores del TNF-α

El **factor de necrosis tumoral α (TNF-α)** es una citocina fundamental en muchos aspectos de la respuesta antiinflamatoria. Los macrófagos, los mastocitos y las células T_H activadas (especialmente las células T_H1) secretan TNF-α. El TNF-α estimula a los macrófagos para que produzcan metabolitos citotóxicos, por lo que aumenta la actividad citolítica fagocitaria. El TNF-α también estimula la producción de proteínas de fase aguda, posee efectos pirógenos y favorece la contención local de la respuesta inflamatoria. Algunos de estos efectos son indirectos y están mediados por otras citocinas inducidas por el TNF-α.

El TNF-α está implicado en numerosas enfermedades autoinmunitarias. La artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad de Crohn son tres enfermedades en las que la inhibición del TNF-α ha demostrado eficacia terapéutica. La artritis reumatoide ilustra el papel central del TNF-α en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunitarias (fig. 45-7). Aunque se sigue debatiendo cuál es el estímulo inicial de la inflamación de las articulaciones, se cree que los macrófagos en una articulación enferma secretan TNF-α, lo que activa las células endoteliales, otros monocitos y fibroblastos sinoviales. Las células endoteliales activadas aumentan la expresión de moléculas de adhesión, lo que provoca el reclutamiento de células inflamatorias en la articulación. La activación de los monocitos tiene un efecto positivo de retroalimentación en la activación de células T y de fibroblastos sinoviales. Los fibroblastos sinoviales activados secretan interleucinas, que reclutan células inflamatorias adicionales. Con el tiempo, la membrana sinovial se hipertrofia y forma un tejido de granulación que provoca la destrucción del hueso y el cartílago en la articulación, causando la deformidad y el dolor característicos de la artritis reumatoide. Hasta la fecha se han autorizado cinco tratamientos que interfieren en la actividad del TNF-α. El **etanercept** es un dímero soluble del receptor del TNF formado por la unión del dominio extracelular de fijación de ligando del receptor de tipo II del TNF y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G_1 (IgG_1); el **infliximab** es un anticuerpo monoclonal de ratón parcialmente humanizado contra el TNF-α humano; el **adalimumab** es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG_1 contra el TNF-α (fig. 45-8). El **certolizumab pegol** es un fragmento de anticuerpo monoclonal pegilado anti-TNF-α que carece de la porción Fc del anticuerpo; como resultado, a diferencia del infliximab y el adalimumab, no causa citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos ni fija el complemento *in vitro.* El **golimumab** es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG_1 contra el TNF-α con una semivida más larga que los otros fármacos anti-TNF-α.

Aunque todos estos fármacos tienen como diana el TNF-α, el etanercept es, en cierto modo, menos específico porque se une tanto al TNF-α como al TNF-β. Infliximab, adalimumab, cer-

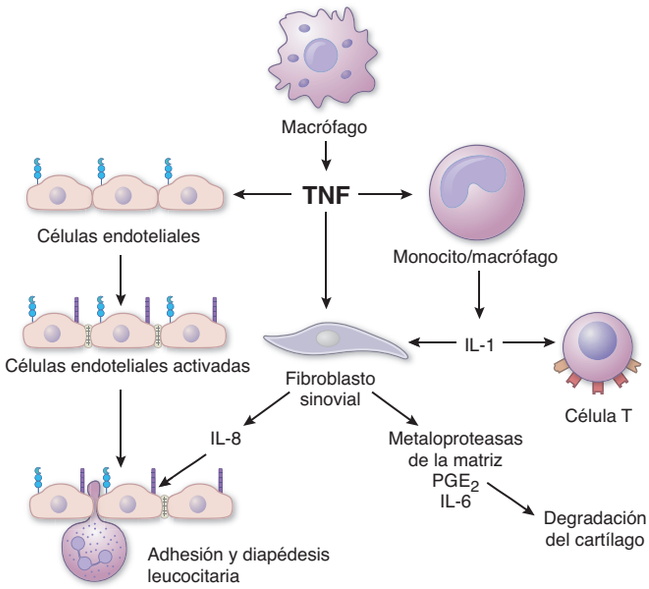


FIGURA 45-7. Propuestas sobre la participación del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. El factor de necrosis tumoral (TNF) es secretado por macrófagos activados en la articulación afectada, donde esta citocina tiene muchos efectos proinflamatorios. Primero, el TNF activa las células endoteliales para que aumenten la expresión de moléculas de adhesión a la superficie celular *(ilustradas como proyecciones de las células endoteliales)* y experimenten otros cambios fenotípicos que promueven la adhesión y la diapédesis de los leucocitos. Segundo, el TNF tiene un efecto retroalimentador positivo en los monocitos y los macrófagos cercanos, promoviendo su secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1). A su vez, la IL-1 activa las células T (entre otras funciones) y la combinación de IL-1 y TNF estimula a los fibroblastos sinoviales para que aumenten la expresión de metaloproteasas de la matriz, prostaglandinas (especialmente PGE_2) y citocinas (como la IL-6) que degradan el cartílago de las articulaciones. Los fibroblastos sinoviales también secretan IL-8, lo que promueve la diapédesis de los neutrófilos.

tolizumab y golimumab son específicos para el TNF-α y no se unen al TNF-β. Las porciones Fc del infliximab, adalimumab y golimumab también podrían tener actividad específica con respecto a la fijación del complemento y unirse a los receptores de las células efectoras. Las acciones efectoras inmunitarias de estos fármacos pueden ser relevantes para sus mecanismos de acción, debido a que el TNF-α se expresa en la superficie de las células, especialmente de los macrófagos, y la forma expresada en la superficie celular se escinde para generar la citosina soluble. Los fármacos anti-TNF-α con funciones efectoras pueden tener efectos biológicos diferentes de los efectos de los fármacos que no se unen a receptores de Fc ni fijan el complemento.

El etanercept está autorizado para su uso en la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis en placas, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante; el infliximab lo está para su uso en la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis en placas y la espondilitis anquilosante; el adalimumab está permitido para su uso en la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, la psoriasis en placas y la enfermedad de Crohn. El certolizumab está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, y el golimumab para su uso en adultos con artritis (en combinación con metotrexato), la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

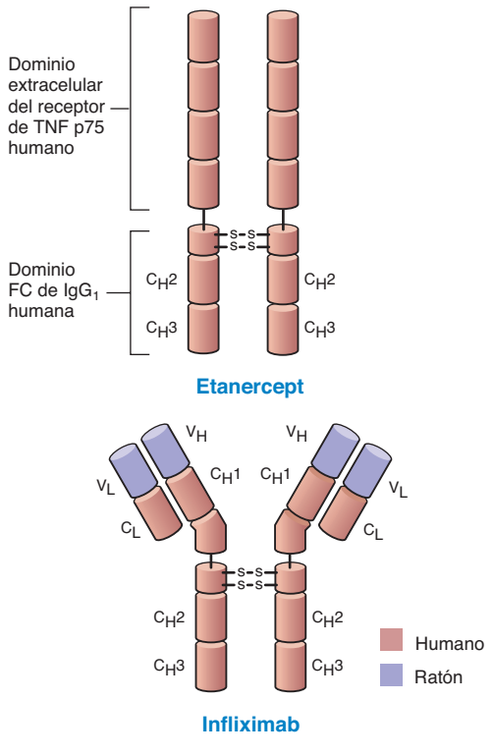


FIGURA 45-8. Fármacos anti-TNF. En la ilustración se muestra la organización de los dominios moleculares del etanercept y el infliximab. El etanercept se compone del dominio extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) humano fusionado con el dominio Fc de la IgG_1 humana. Este receptor «señuelo» se une al TNF-α y al TNF-β circulantes, impidiendo el acceso de estas citocinas a los tejidos diana. El infliximab es un anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado contra el TNF-α. Las regiones de cadena variable pesada (V_H) y cadena variable ligera (V_L) se derivan de las secuencias antihumanas de ratón, mientras que el resto del anticuerpo *(las regiones constantes, marcadas como C_H y C_L)* se compone de secuencias de anticuerpo humano. Esta modificación del anticuerpo monoclonal anti-TNF-α de ratón original reduce el desarrollo de anticuerpos neutralizadores contra el infliximab. Hay otros inhibidores del TNF-α, como el adalimumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano; el certolizumab pegol, un fragmento de anticuerpo monoclonal pegilado, y el golimumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano *(no se muestra en la figura).*

Es importante resaltar que las concentraciones elevadas de TNF-α son probables mediadores de procesos fisiopatológicos subyacentes. No obstante, aunque el tratamiento con un fármaco anti-TNF-α con frecuencia mejora los síntomas de la enfermedad, podría no invertir la fisiopatología subyacente. Por lo tanto, cuando se deja de administrar el fármaco, el mantenimiento de la respuesta clínica es incierto. Etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab son proteínas y se deben administrar de modo parenteral. Los inhibidores oralmente activos del TNF-α y los inhibidores de la enzima de conversión del TNF-α (TACE) se están investigando.

Hay diversos efectos adversos importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de administrar inhibidores del TNF. Todos los pacientes deben someterse a pruebas de cribado de la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento, debido al mayor riesgo de reactivación de una tuberculosis latente. Cualquier paciente que presente una infección mientras toma un inhibidor del TNF-α debe ser evaluado y recibir un tratamiento antibiótico agresivo. La vigilancia epidemiológica también ha sugerido que podría existir un mayor riesgo de enfermedad desmielinizante con el tratamiento anti-TNF-α, aunque todavía no se ha determinado si la relación es causal.

Inhibidores de la IL-12/IL-23p40

Las nuevas terapias biológicas para el tratamiento de las enfermedades mediadas por las células T incluyen anticuerpos contra la IL-12 y la IL-23. Ambas son citocinas implicadas en la activación de los linfocitos citolíticos naturales y la activación y la diferenciación de las células T $CD4^+$. La IL-12, un heterodímero compuesto por subunidades p40 y p35, dirige la diferenciación de células T vírgenes en células T_H1, que secretan IL-2, IFN-γ y TNF-α. La IL-23 también es un heterodímero con la misma subunidad p40 unida covalentemente a una subunidad p19. La IL-23 dirige la diferenciación de células T vírgenes en células T_H17, que secretan IL-17 e IL-22.

El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 de elevada afinidad que se une a la subunidad p40 compartida por la IL-12 y la IL-23. Está autorizado para su uso en la psoriasis, y los ensayos clínicos para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la artritis psoriásica se encuentran en fases avanzadas. Los efectos adversos incluyen un mayor riesgo de contraer infecciones.

Inhibidores de la IL-1

La **interleucina 1 (IL-1)** es una citosina ancestral, expresada tanto en vertebrados como en invertebrados, que sirve de puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Hay dos formas de IL-1, la IL-1α y la IL-1β, que están codificadas en genes diferentes. En los humanos, la IL-1β tiene principalmente un papel inmunitario, mientras que la IL-1α podría estar implicada en el mantenimiento de la función de las células epiteliales. Los datos genéticos humanos y los estudios con antagonistas de la IL-1β apuntan a un papel no redundante de la IL-1β como mediador de la inflamación. Por ello, en adelante, el término «IL-1» hará referencia a la IL-1β.

La IL-1 se genera sobre todo en células mononucleares activadas. Estimula la producción de IL-6, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y estimula la proliferación celular. La modulación de la actividad de la IL-1 *in vivo* se efectúa con un antagonista endógeno de los receptores de la IL-1 (IL-1ra).

La **anakinra,** una forma recombinante de IL-1ra, está autorizada para su uso en la artritis reumatoide. La anakinra posee un efecto modesto sobre el dolor y el edema, pero reduce significativamente las erosiones óseas, posiblemente porque reduce la

producción de osteoclastos y bloquea la liberación de metaloproteinasa inducida por la IL-1 de las células sinoviales. Diversos síndromes raros mediados en parte por un aumento de IL-1, entre los que se incluyen el síndrome de Muckle-Wells y la fiebre de Hibernia, también se han tratado con eficacia con anakinra. Colectivamente estos síndromes se llaman síndromes de fiebre periódica asociados a criopirinas (CAPS, *cryopyrin-associated periodic fever syndromes*). La anakinra puede causar neutrocitopenia y aumentar la susceptibilidad a las infecciones. El aclaramiento rápido de este pequeño péptido recombinante y su mecanismo de unión competitivo podrían explicar la necesidad de inyecciones diarias del fármaco para alcanzar la eficacia deseada.

El **rilonacept** es una proteína de fusión Fc-receptor de IL-1, soluble y recombinante, autorizada para su uso en los CAPS. El rilonacept se une a las dos formas de IL-1 y al IL-1ra endógeno. Posiblemente por su unión al antagonista endógeno de los receptores, una inyección semanal de rilonacept es suficiente para que sea eficaz en el tratamiento de los CAPS.

El **canakinumab** es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 contra la IL-1β, autorizado para su uso en los CAPS. Quizá debido a su especificidad para la IL-1β, el canakinumab puede administrarse una vez al mes y seguir teniendo una eficacia plena. No se ha realizado ningún estudio comparativo de la eficacia de los tres tratamientos anti-IL-1β.

Antagonistas de los receptores de citocinas

Un enfoque alternativo para bloquear la acción de las citocinas inflamatorias es dirigirse a su receptor. Este enfoque se ha intentando con menos frecuencia en el desarrollo de fármacos debido a que puede haber un mayor riesgo de efectos adversos si el anticuerpo tuviera actividad agonista, aunque fuera mínima. El **tocilizumab** es un anticuerpo monoclonal antagonista de los receptores de la IL-6 autorizado para su uso en pacientes con artritis reumatoide que hayan presentado una respuesta inadecuada a los fármacos anti-TNF. El fármaco se administra cada 4 semanas en forma de infusión intravenosa.

Agotamiento de células inmunitarias específicas

Los anticuerpos debidamente dirigidos agotan las células reactivas del sistema inmunitario, por lo que proporcionan un tratamiento eficaz para enfermedades autoinmunitarias y el rechazo de trasplantes. Cuando el sistema inmunitario adaptativo reacciona frente al antígeno, la respuesta inmunitaria resultante incluye la expansión clonal de células específicamente reactivas contra ese antígeno. El tratamiento con anticuerpos exógenos contra moléculas de la superficie celular que se expresan de forma selectiva en las células inmunitarias reactivas puede agotar preferentemente estas células reactivas del sistema inmunitario. Los anticuerpos que se dirigen a los receptores de las superficies celulares expresados de forma selectiva en las células inmunitarias malignas se trata en el capítulo 39.

Anticuerpos policlonales

Globulina antitimocítica

La **globulina antitimocítica** (**ATG,** *antithymocyte globulin*) es una preparación de anticuerpos inducidos al inyectar timocitos humanos a conejos o a caballos. Los anticuerpos del caballo o el conejo son policlonales y pueden tener como diana muchos antígenos de las células T humanas. Dado que la ATG tiene principalmente como diana las células T y provoca un agotamiento profundo de linfocitos, el tratamiento con ATG causa una inmunodepresión general que puede predisponer a las infecciones. La ATG está autorizada para su uso en la prevención o el tratamiento del rechazo de los trasplantes renales, y el material derivado de los caballos también está autorizado para el tratamiento de la anemia aplásica. La ATG se administra por vía intravenosa una vez al día durante un máximo de 28 días.

El tratamiento con ATG con frecuencia se complica con fiebre y cefalea como componentes prominentes del **síndrome de liberación de citocinas.** Este síndrome, habitual de muchos anticuerpos terapéuticos cuya diana son los linfocitos, es el resultado de la activación de las células T y la liberación de sus citocinas antes de que los macrófagos puedan eliminar las células T recubiertas por el anticuerpo. El síndrome de liberación de citocinas se produce habitualmente tras las primeras dosis del tratamiento con ATG y los síntomas se disipan en cuanto se eliminan las células T. No obstante, la administración de dosis sucesivas de ATG también puede verse complicada por el desarrollo de anticuerpos contra epítopos específicos de conejo o caballo en las inmunoglobulinas administradas. La ATG por lo general se administra junto con glucocorticoides, antihistamínicos y un antipirético para mitigar las reacciones a la infusión.

Anticuerpos monoclonales

OKT3

El **OKT3** (muromonab-CD3, anti-CD3) es un anticuerpo monoclonal de ratón contra el CD3 humano, una de las moléculas de señalización de la superficie celular importantes para la activación de los receptores de las células T. El CD3 se expresa específicamente en las células T (tanto en células CD4 como CD8). El tratamiento con OKT3 agota la reserva existente de células T por medio de la activación del complemento mediada por anticuerpos y la eliminación de complejos inmunitarios. El OKT3 está autorizado para su uso en rechazos agudos de trasplante de riñón y se considera como fármaco de segunda línea cuando fracasan la CsA o los glucocorticoides.

Dado que la diana del OKT3 son todas las células T, el tratamiento con este fármaco puede causar una inmunodepresión profunda, aunque temporal, ya que el número de células T vuelve a normalizarse en 1 semana tras la interrupción del tratamiento. También, debido que el OKT3 se une al CD3, y éste es importante para la activación de células T, el tratamiento con OKT3 puede, en ocasiones, activar de forma generalizada las células T provocando un síndrome de liberación de citocinas. En el caso introductorio, la fiebre, las mialgias, las náuseas y la diarrea tras la administración de OKT3, además de las quejas de la señora W. de que «este OKT3 me deja adormilada», es probable que fueran manifestaciones del síndrome de liberación de citocinas.

Otra limitación del OKT3 es que se trata de un anticuerpo de ratón antihumano. Debido a que el anticuerpo de ratón es extraño, el tratamiento con OKT3 puede inducir la producción de anticuerpos contra las regiones específicas de ratón del OKT3. Ésta es la razón por la que se analizó la presencia de anticuerpos neutralizantes anti-OKT3 en la señora W., cuando volvió al hospital a finales de la década de 1990. La presencia de anticuerpos anti-OKT3 reduciría la eficacia del fármaco al secuestrar el OKT3 antes de que pudiera ejercer su efecto deseado. Para abordar este problema clínico, un enfoque es **humanizar** los anticuerpos terapéuticos. En este enfoque, las porciones del anticuerpo que no participan en la unión al antígeno se modifican con las secuencias humanas correspondientes. Los anticuerpos pueden *humanizarse de forma parcial o completa*, en función de la extensión de estos cambios. La humanización limita la probabilidad de producción de anticuerpos humanos contra el anticuerpo terapéutico, aumentando la eficacia clínica del anticuerpo y permitiendo su uso a largo plazo (v. cap. 53). Un enfoque más reciente para la preparación de anticuerpos terapéuticos es preparar el anticuerpo en un animal de experimentación con sistema inmunita-

rio humano o utilizar un sistema de anticuerpos humanos *in vitro*. Esta estrategia genera **anticuerpos totalmente humanos** que no requieren de más manipulación para que sean no inmunógenos.

Anticuerpos monoclonales anti-CD20

El **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico parcialmente humanizado anti-CD20. El CD20 se expresa en la superficie de todas las células B maduras, y la administración de rituximab causa un agotamiento profundo de las células B circulantes. Este fármaco, que originalmente se aprobó para el tratamiento del linfoma no Hodgkin $CD20^+$ (v. cap. 39), posteriormente también se ha autorizado para su uso en la artritis reumatoide resistente a los inhibidores del TNF-α. Hay varios anticuerpos anti-CD20 adicionales en fase de desarrollo clínico; como el **ofatumumab,** un anticuerpo monoclonal totalmente humano anti-CD20 que reconoce un epítopo diferente al del rituximab. El ofatumumab está autorizado para su uso en la leucemia linfocítica crónica.

Anticuerpos monoclonales anti-CD25

El **daclizumab** y el **basiliximab** son anticuerpos monoclonales contra CD25, el receptor de alta afinidad de la IL-2. La IL-2 media en los primeros pasos de la activación de células T. Debido a que el CD25 sólo se expresa en células T activadas, los tratamientos con anticuerpos anti-CD25 se dirigen selectivamente a las células T que se han activado por un estímulo de antígeno-MHC.

El daclizumab se administra de forma profiláctica en los trasplantes de riñón para inhibir el rechazo agudo del órgano. También se emplea como componente de tratamientos inmunodepresores generales tras un trasplante de órganos. El daclizumab habitualmente se administra en un régimen de cinco dosis, con la primera administración después del trasplante y cuatro dosis adicionales en intervalos de 2 semanas. Este tipo de régimen de dosificación, en el que el fármaco se da durante un período de tiempo limitado tras el trasplante, se conoce como **tratamiento de inducción.**

Anticuerpos monoclonales anti-CD52

El **campath-1 (CD52)** es un antígeno expresado en la mayoría de los linfocitos maduros y en algunos precursores de los linfocitos. En un principio se estudió un anticuerpo contra este antígeno en relación con la artritis reumatoide y se encontró que causaba un agotamiento prolongado y sostenido de todas las células T, con frecuencia durante años. La causa del agotamiento sostenido de los linfocitos es desconocida. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 produjo alguna mejoría de los síntomas de la artritis, aunque el agotamiento sostenido de los linfocitos y las preocupaciones acerca de las infecciones fueron un impedimento para realizar más estudios de este anticuerpo en enfermedades autoinmunitarias. Con el nombre genérico de **alemtuzumab,** este anticuerpo monoclonal anti-CD52 ha sido autorizado como adyuvante en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B, una enfermedad en la que es deseable la supresión sostenida de las células leucémicas.

LFA-3

LFA-3 (también llamado **CD58**) es el contrarreceptor del CD2, un antígeno expresado intensamente en la superficie de las células T efectoras de memoria. La interacción del CD2 de las células T con el LFA-3 de las células presentadoras de antígeno promueve un aumento de la proliferación de células T y una mayor citotoxicidad dependiente de las células T. Debido a que la población de células T efectoras de memoria es elevada en pacientes con psoriasis, se probó un fármaco que interrumpía la interacción entre CD2 y LF3 para su uso en la psoriasis.

El **alefacept** es una proteína de fusión de LFA-3 y Fc que interrumpe la señalización del CD2-LF3 al unirse al CD2 de las células T y, por tanto, inhibe la activación de dichas células. Además, la porción Fc del alefacept puede activar las células NK para eliminar las células T efectoras de memoria del sistema inmunitario. En clínica, el alefacept reduce significativamente la gravedad de la psoriasis en placas. Puesto que el CD2 se expresa en otras células implicadas en la inmunidad adquirida, su administración también provoca una reducción dependiente de la dosis de las poblaciones de células CD4 y CD8. Por tanto, su uso está contraindicado en pacientes con VIH, y los pacientes que lo toman pueden tener un mayor riesgo de infecciones graves. El tratamiento con alefacept también puede estar asociado con un mayor riesgo de aparición de neoplasias malignas, en especial cáncer de piel.

Inhibición de la coestimulación

La **coestimulación** hace referencia al paradigma de que las células del sistema inmunitario habitualmente necesitan dos señales para su activación (v. cap. 41). Si se produce una primera señal en ausencia de una segunda, la célula inmunitaria diana puede volverse anérgica en lugar de activarse. Debido a que la inducción de la anergia podría conducir a la aceptación a largo plazo de un injerto de órgano o limitar la extensión de una enfermedad autoinmunitaria, la inhibición de la coestimulación representa una estrategia viable para la inmunodepresión. Hay varios fármacos que inhiben la coestimulación mediante el bloqueo de la segunda señal necesaria para la activación de las células, y hay otros muchos fármacos de este tipo en fase de desarrollo.

Abatacept

El **abatacept** consiste en la fusión de la proteína CTLA-4 con una región constante de la IgG_1. El abatacept forma un complejo con moléculas coestimulantes B7 en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Cuando la célula presentadora de antígeno interactúa con una célula T, se produce la interacción MHC:antígeno-TCR («señal 1»), pero el complejo de B7 con abatacept impide la creación de una señal coestimuladora («señal 2») y la célula T desarrolla anergia y sufre apoptosis. Mediante este mecanismo, el tratamiento con abatacept parece ser eficaz a la hora de reducir poblaciones específicas de células T.

El abatacept está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide resistente al metotrexato o a los inhibidores del TNF-α. En clínica, el abatacept mejora los síntomas de la artritis reumatoide en pacientes que no responden al metotrexato o a los inhibidores del TNF-α. Los principales efectos adversos del abatacept son las exacerbaciones bronquiales en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva preexistente y una mayor predisposición a las infecciones. El abatacept no debe administrarse junto con inhibidores del TNF-α o anakinra, ya que la combinación supone un riesgo inaceptablemente elevado de infecciones.

El **belatacept** es un congénere estructuralmente cercano del abatacept con una mayor afinidad por B7-1 y B7-2. En un extenso ensayo clínico, el belatacept tuvo tanta eficacia como la ciclosporina en la inhibición del rechazo agudo en receptores de trasplante de riñón. En la actualidad el belatacept se está investigando como inmunodepresor para trasplantes de órganos.

Bloqueo de la adhesión celular

El reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias en los lugares donde se produce la inflamación es un elemento esencial de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, siendo las únicas excepciones a esta regla las enfermedades autoinmunitarias puramente humorales, como la miastenia grave. Los fármacos que

inhiben la migración de las células a los lugares de inflamación también pueden inhibir la presentación de antígenos y la citotoxicidad, proporcionando posibles mecanismos de acción beneficiosa.

Natalizumab

Las integrinas α-4 son fundamentales para la adhesión y la migración dirigida de las células. La integrina $\alpha_4\beta_1$ media en las interacciones de las células inmunitarias con las células que expresan la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), mientras que la integrina $\alpha_4\beta_7$ media en las interacciones de células inmunitarias con células que expresan adresina de la mucosa (MAdCAM-1), una molécula de adhesión celular de tipo 1. El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal contra la integrina α_4 que inhibe las interacciones de las células inmunitarias con las células que expresan VCAM-1 y MAdCAM-1.

El natalizumab se aprobó para el tratamiento de las recidivas en la esclerosis múltiple. No obstante, durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización del fármaco varios pacientes tratados con natalizumab sufrieron leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno desmielinizante raro causado por una infección por el virus JC. Este hallazgo provocó la retirada voluntaria del fármaco. Tras una investigación adicional de la Food and Drug Administration, se decidió continuar con las pruebas del natalizumab y agregar una advertencia a la información del producto acerca de esta posible asociación. El natalizumab se autorizó de nuevo para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn.

Inhibición de la activación del complemento

El sistema del complemento media en diversas respuestas inmunitarias innatas (v. cap. 41). El reconocimiento de proteínas o hidratos de carbono extraños provoca la activación secuencial de proteínas del complemento y la posterior formación del **complejo de ataque a la membrana,** una estructura multiproteica que puede causar lisis celular. Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna presentan defectos adquiridos en las proteínas que regulan el complemento, lo que determina la activación inadecuada del complemento y la lisis de eritrocitos mediada por el complemento. El **eculizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado contra C5, una proteína del complemento que media en los últimos pasos de la activación del complemento y activa la formación del complejo de ataque a la membrana. El eculizumab está autorizado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna; reduce significativamente la hemoglobinuria y la necesidad de transfusiones de eritrocitos en pacientes con este trastorno. Las evidencias genéticas indican que la activación del complemento puede tener un papel etiológico en la degeneración macular dependiente de la edad, lo que sugiere que los inhibidores de la cascada del complemento podrían constituir un tratamiento local útil para esta enfermedad.

► CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Hay varios enfoques disponibles para la supresión farmacológica de la inmunidad adaptativa, que van desde los enfoques con una especificidad relativamente baja representados por los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos, hasta los enfoques más específicos representados por los inhibidores de señalización celular y los tratamientos con anticuerpos. Los *glucocorticoides* inducen una supresión profunda de la respuesta inflamatoria y el sistema inmunitario, pero causan muchos efectos adversos, la mayoría de los cuales son debidos a los efectos del fármaco en células ajenas al sistema inmunitario. Se están buscando moduladores de los receptores de los glucocorticoides que conserven los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides pero que tengan menos efectos adversos graves en el metabolismo y la homeostasis mineral ósea. Los *fármacos citotóxicos* tienen como diana la replicación del ADN; aunque las células inmunitarias son muy susceptibles a estos fármacos, también lo son otras células normales como las del epitelio gastrointestinal. El fármaco citotóxico MMF es muy selectivo, tanto porque los linfocitos dependen de la síntesis de purinas *de novo* como porque el ácido micofenólico tiene como diana preferente la isoenzima IMPDH expresada en los linfocitos. Los *inhibidores de la señalización de los linfocitos,* como la ciclosporina, el tacrolimús, el sirolimús y el everolimús, que tienen como diana las vías de transducción de la señal intracelular necesaria para la activación de las células T, también son razonablemente selectivos. Hay en investigación muchos inhibidores nuevos de la señalización intracelular en los linfocitos, y la inhibición de la familia de cinasas Janus parece ser especialmente prometedora. Los *inhibidores de citocinas* interrumpen las señales solubles que median la activación de las células inmunitarias. Los inhibidores del TNF-α, como el etanercept, el infliximab y el adalimumab, son una clase de fármacos en expansión. Otras nuevas dianas prometedoras incluyen las citocinas asociadas con las células T_H17, entre otras. El concepto de prevención de la activación de las células inmunitarias también se ha extendido al *bloqueo de la coestimulación* representado por el fármaco antirreumático abatacept. El *agotamiento específico de las células B* es un tratamiento bien establecido para los linfomas y la artritis reumatoide. El *agotamiento específico de las células T* podría ser beneficioso en el trasplante de órganos: la globulina antitimocítica, el OKT3 y el daclizumab son anticuerpos contra epítopos específicos de las células T. Hay disponibles diversos tratamientos con anticuerpos y moléculas que *bloquean la adhesión* y la migración dirigida de las células inmunitarias, y hay otros fármacos de este tipo en fase de desarrollo.

Las nuevas investigaciones están produciendo ideas novedosas para la manipulación del sistema inmunitario. Por ejemplo, los micro-ARN (miARN) han demostrado tener funciones reguladoras importantes en la inmunidad, y las manipulaciones experimentales de los modelos animales de enfermedad han sugerido que la modulación selectiva de miARN podría permitir un mayor grado de control de la inmunodepresión.

Nota informativa

Lloyd Klickstein es empleado y accionista de Novartis, Inc., que fabrica o distribuye fármacos tratados en este capítulo, como ciclosporina, micofenolato sódico, everolimús, canakinumab y basiliximab.

Lecturas recomendadas

Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005;14(Suppl 1):s2–8. *(Revisión sobre el micofenolato de mofetilo.)*

Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's immunobiology: the immune system in health and disease.* 7th ed. New York: Garland Publishing; 2007. *(Trata sobre la autoinmunidad y la inmunidad en los trasplantes.)*

Lindsay MA. microRNAs and the immune response. *Trends Immunol* 2008;29:343–351. *(Trata la implicación que pueden tener los micro-ARN en la regulación de la inflamación.)*

Nucleotide biosynthesis. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, eds. *Biochemistry.* 6th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2007. *(Revisión de la biosíntesis de nucleótidos.)*

Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781. *(Ensayo clínico demostrativo de que el belatacept no es menos activo que la ciclosporina.)*

Golan3e_CH45_cast.indd 803

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la inmunodepresión

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA *Mecanismo: inhiben la expresión de COX-2; inducen lipocortinas y activan vías antiinflamatorias endógenas*				
Prednisona **Prednisolona** **Metilprednisolona** **Dexametasona**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 28			
FÁRMACOS CITOTÓXICOS *Mecanismo: v. cada fármaco específico*				
Ácido micofenólico **Micofenolato de mofetilo** **Micofenolato de sodio**	Trasplante de órganos sólidos Nefritis lúpica Artritis reumatoide Pénfigo	*Hipertensión, edema periférico, hemorragias gastrointestinales, leucocitopenia, mielodepresión, neutrocitopenia, mayor riesgo de infecciones, linfoma* Trastornos gastrointestinales, cefalea	Hipersensibilidad al ácido micofenólico (AMF) o al micofenolato de mofetilo (MMF) Hipersensibilidad al polisorbato 80 (formulación i.v.)	Inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), la enzima limitante de la formación de guanosina Evitar la administración concomitante de hierro oral porque reduce notablemente la biodisponibilidad del MMF
Leflunomida	Artritis reumatoide	*Hipertensión, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial* Alopecia, diarrea, exantemas	Embarazo	Inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), provocando la inhibición de la síntesis de pirimidinas La leflunomida experimenta circulación enterohepática significativa, por lo que sus efectos farmacológicos son prolongados
Azatioprina **Metotrexato** **Ciclofosfamida**	V. la tabla resumen de fármacos en los capítulos 32 y 38			
INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA SEÑALIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS *Mecanismo: v. cada fármaco específico*				
Ciclosporina	Queratoconjuntivitis seca (ciclosporina tópica)	*Nefrotoxicidad, hipertensión, neurotoxicidad, hepatotoxicidad, infecciones* Hiperplasia gingival, hiperlipidemia, hirsutismo, trastornos gastrointestinales	Infección ocular activa (ciclosporina tópica)	La ciclosporina se une a la ciclofilina y el complejo resultante inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, una proteína de señalización que media en la activación de células T La ciclosporina inhibe la producción de IL-2 en las células T activadas El danazol y otros andrógenos pueden aumentar la concentración de ciclosporina sérica La rifampicina y el hipérico reducen las concentraciones de ciclosporina sérica

Continúa

18/03/12 20:16

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la inmunodepresión *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA SEÑALIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS *(cont.)*				
Tacrolimús	Trasplante de órganos Dermatitis atópica (tacrolimús tópico)	*Nefrotoxicidad, hipertensión, prolongación del intervalo QT, hiperglucemia, linfoma, infecciones* Alopecia, trastornos gastrointestinales, anemia, leucocitosis trombocitopenia, cefalea, insomnio, parestesia, temblores, irritaciones cutáneas (aplicación tópica)	Hipersensibilidad al aceite de ricino hidrogenado (formulación i.v. del tacrolimús)	El tacrolimús se une a la proteína fijadora FK (FKBP) y el complejo tacrolimús-FKBP inhibe la calcineurina El tacrolimús tópico se utiliza de forma generalizada para tratar la dermatitis atópica y otras dermatitis eccematosas El hipérico reduce notablemente las concentraciones de tacrolimús sérico
Sirolimús **Everolimús** **Zotarolimús**	Profilaxis para el rechazo de trasplante de riñón (sirolimús) Carcinona de células renales (everolimús) Arteriopatía coronaria (endoprótesis cardíacas) (sirolimús, everolimús, zotarolimús)	*Hipertensión, edema periférico, infecciones, linfoma, enfermedad pulmonar intersticial, microangiopatía trombótica* Anemia, trombocitopenia, artralgia, astenia, cefalea, reacción de hipersensibilidad, angioedema, hiperlipidemia, toxicidad renal	Hipersensibilidad al sirolimús, everolimús o al zotarolimús	El sirolimús se une a la FKBP, el complejo sirolimús-FKBP inhibe la mTOR, un regulador de la traducción de proteínas; el everolimús y el zotarolimús funcionan mediante mecanismos semejantes Evitar la administración conjunta de sirolimús o everolimús con fármacos que induzcan o inhiban la CYP3A4 Evitar la administración conjunta de everolimús y ciclosporina
INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α *Mecanismo: el etanercept es un dímero soluble del receptor del TNF; infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab son anticuerpos anti-TNF*				
Etanercept	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Psoriasis en placas Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante	*Mielodepresión, insuficiencia cardíaca, neuritis óptica, reactivación de tuberculosis, mayor riesgo de infecciones, enfermedad desmielinizante del SNC, mayor riesgo de linfoma y leucemia* Reacción en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, vómitos	Sepsis Insuficiencia cardíaca	Todos los pacientes deben someterse a pruebas de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor del TNF, debido al mayor riesgo de reactivar una tuberculosis latente Cualquier paciente que presente una infección mientras toma un inhibidor del TNF-α debe ser evaluado y recibir un tratamiento antibiótico agresivo El etanercept es un dímero soluble de los receptores del TNF que se une tanto al TNF-α como al TNF-β, mientras que el infliximab, adalimumab, golimumab y el certolizumab son anticuerpos monoclonales que se unen específicamente al TNF-α
Infliximab **Adalimumab** **Certolizumab** **Golimumab**	Artritis reumatoide (infliximab, adalimumab, golimumab) Artritis idiopática juvenil (adalimumab) Enfermedad de Crohn (infliximab, adalimumab, certolizumab) Colitis ulcerosa (infliximab) Espondilitis anquilosante (infliximab, adalimumab, golimumab) Psoriasis en placas (infliximab, adalimumab) Artritis psoriásica (adalimumab, golimumab)	Similar al etanercept	Hipersensibilidad al infliximab Hasta la fecha no se han hallado contraindicaciones para el adalimumab, el certolizumab ni el golimumab	El infliximab es un anticuerpo de ratón parcialmente humanizado contra el TNF-α humano El adalimumab y el golimumab son anticuerpos totalmente humanos de IgG_1 contra el TNF-α; golimumab tiene una semivida más larga que el adalimumab El certolizumab es un fragmento de anticuerpo pegilado anti-TNF-α

Golan3e_CH45_cast.indd 804 18/03/12 20:16

INHIBIDORES DE LA IL-12/IL-23p40 *Mecanismo: el ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 que se une a la subunidad de la proteína p40 compartida por la IL-12 y la IL-23. Ambas son citocinas implicadas en la activación de los linfocitos citolíticos naturales y en la diferenciación y la activación de las células T $CD4^+$*				
Ustekinumab	Psoriasis en placas	*Mayor riesgo de infecciones, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, puede aumentar el riesgo de malignidad* Nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, cansancio	Ninguna	Tras la dosis inicial de carga, el ustekinumab se administra por vía subcutánea cada 3 meses
INHIBIDORES DE LA IL-1 *La anakinra es un antagonista recombinante de los receptores de la IL-1; el rilonacept es una proteína de fusión soluble entre el receptor de la IL-1 y el dominio Fc; el canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 contra la IL-1β*				
Anakinra	Artritis reumatoide	*Neutrocitopenia, mayor riesgo de infecciones*	Hipersensibilidad a la anakinra o a las proteínas derivadas de *E. coli*	Reduce las erosiones óseas, posiblemente restringiendo la liberación de metaloproteasa de las células sinoviales
Rilonacept **Canakinumab**	Síndromes de fiebre periódica asociados a las criopirinas, incluido el síndrome de fiebre autoinmunitario familiar y el síndrome de Muckle-Wells	*Infecciones graves* Reacción en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior	Ninguna	Evitar la administración en pacientes con infecciones activas, recurrentes o crónicas Evitar la administración de vacunas vivas
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE CITOCINAS *Mecanismo: anticuerpo monoclonal humano recombinante contra los receptores de la IL-6*				
Tocilizumab	Artritis reumatoide	*Infecciones graves, perforación gastrointestinal, anafilaxis* Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión	Ninguna	Evitar la administración de vacunas vivas
AGOTAMIENTO DE CÉLULAS INMUNITARIAS ESPECÍFICAS *Mecanismo: v. cada fármaco específico*				
Globulina antitimocítica	Trasplante de riñón Anemia aplásica	*Síndrome de liberación de citocinas (fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea), hipertensión, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, mayor riesgo de infecciones*	Enfermedad vírica aguda Historial de alergia o anafilaxia a las proteínas de caballo o conejo	Anticuerpos policlonales de caballo o conejo contra epítopos de células T humanas El tratamiento con este fármaco puede provocar una inmunodepresión generalizada con un mayor riesgo de infecciones
OKT3	Trasplante de órganos	Igual que la globulina antitimocítica	Títulos de anticuerpo antirratón superiores a 1:1 000 Insuficiencia cardíaca Convulsiones Embarazo o lactancia Hipertensión sin controlar	Anticuerpo monoclonal de ratón contra la CD3 humana, una molécula importante para la activación de células T mediada por receptores El tratamiento puede traducirse en la inducción de anticuerpos contra regiones del OKT3 específicas del ratón

Continúa

Golan3e_CH45_cast.indd 805 18/03/12 20:16

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología de la inmunodepresión *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
AGOTAMIENTO DE CÉLULAS INMUNITARIAS ESPECÍFICAS *(cont.)*				
Rituximab **Oftatumumab**	Linfoma no Hodgkin de células B (rituximab) Leucemia linfocítica crónica (rituximab, oftatumumab) Artritis reumatoide (rituximab)	*Inmunodepresión importante, reacción a la infusión, leucoencefalopatía multifocal progresiva (rituximab, oftatumumab)* *Síndrome de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas graves (rituximab)* *Neutrocitopenia, trombocitopenia (oftatumumab)* Anomalías hematológicas, reacciones a la infusión	Ninguna	El rituximab es un anticuerpo anti-CD20 parcialmente humanizado, mientras que el oftatumumab es un anticuerpo anti-CD20 totalmente humano
Daclizumab **Basiliximab**	Trasplante de órganos	Igual que la globulina antitimocítica	Hipersensibilidad al daclizumab o al basiliximab	Anticuerpos contra el CD25, el receptor de elevada afinidad de la IL-2
Alemtuzumab	Leucemia linfocítica crónica de células B	Igual que la globulina antitimocítica	Infección sistémica activa Inmunodeficiencia subyacente	Anticuerpo contra el campath-1 (CD52), un antígeno expresado en la mayoría de los linfocitos maduros y en algunos precursores de los linfocitos
Alefacept	Psoriasis	Igual que la globulina antitimocítica	Infección por VIH Recuento bajo de células T CD4	Proteína de fusión de LFA-3 y Fc que interrumpe la señalización del CD2/LFA-3 y, por tanto, inhibe la activación de las células T
INHIBICIÓN DE LA COESTIMULACIÓN *Mecanismo: análogos de la proteína CTLA-4 fusionados con una región constante de la IgG_1; mediante la formación de un complejo con las moléculas B7 de la superficie celular, los fármacos impiden que llegue la señal coestimuladora y la célula T se vuelve anérgica y sufre apoptosis*				
Abatacept	Artritis reumatoide resistente al metotrexato o a los inhibidores del TNF-α	*Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mayor susceptibilidad a infecciones* Náuseas, cefalea, infecciones del tracto urinario	Hipersensibilidad al abatacept	El abatacept no debe administrarse junto con inhibidores del TNF-α o anakinra, debido a un mayor riesgo de infección
Belatacept	Experimental Congénere estructural cercano al abatacept con una mayor afinidad por B7-1 y B7-2			
BLOQUEO DE LA ADHESIÓN CELULAR *Mecanismo: el natalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la integrina α-4 que inhibe la interacción de las células inmunitarias con las células que expresan VCAM-1 y MAdCAM-1*				
Natalizumab	Esclerosis múltiple Enfermedad de Crohn	*Leucoencefalopatía multifocal progresiva, inmunodepresión, depresión, hepatotoxicidad, neumonía* Cefalea, exantema, artralgia, cansancio, infecciones del tracto urinario	Historial de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM) o LPM existente	Pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión
INHIBIDOR DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO *Mecanismo: anticuerpo humanizado contra C5, una proteína del complemento que media en los pasos posteriores de la activación y el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana*				
Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna	*Infecciones* Cefalea, nasofaringitis, dolor de espalda, náuseas	Infección por *Neisseria meningitidis* No estar vacunado contra *N. meningitidis*	Hay que vigilar a los pacientes que dejen el tratamiento con eculizumab en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluyendo la evaluación de la actividad lactato deshidrogenasa sérica

Golan3e_CH45_cast.indd 806 18/03/12 20:16

46

Farmacología integrada de la inflamación: úlcera gastroduodenal

Dalia S. Nagel y Helen M. Shields

INTRODUCCIÓN Y CASO 807-808
FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA 807
Control neurohormonal de la secreción ácida gástrica . . . 807
Fases de la secreción de ácido gástrico 808
Factores protectores 809
FISIOPATOLOGÍA DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL 810
Helicobacter pylori 810
Antiinflamatorios no esteroideos 811
Hipersecreción ácida 811
Otros factores 811
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 812
Fármacos que reducen la secreción de ácido 812
Antagonistas del receptor H_2 812
Inhibidores de la bomba de protones 813
Anticolinérgicos 816
Fármacos que neutralizan el ácido gástrico 816
Fármacos promotores de la defensa mucosa 816
Fármacos protectores 816
Prostaglandinas 816
Fármacos que modifican los factores de riesgo 816
Alimentación, tabaco y alcohol 816
Tratamiento de la infección por H. pylori 817
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 817
Lecturas recomendadas 817

INTRODUCCIÓN

La úlcera gastroduodenal es una discontinuidad de la mucosa del estómago (úlcera gástrica) o del duodeno (úlcera duodenal). En Estados Unidos, 4,5 millones de personas padecen úlcera gastroduodenal activa y cada año se diagnostican 500 000 nuevos casos. La prevalencia de la úlcera gastroduodenal durante la vida es de aproximadamente el 10 %, y el coste anual estimado de los tratamientos supera los 1 000 millones de dólares.

Existen muchos mecanismos fisiopatológicos de la úlcera gastroduodenal y, por tanto, el tratamiento clínico requiere múltiples estrategias farmacológicas. Este capítulo describe la fisiología de la secreción ácida gástrica y la fisiopatología subyacente en la formación de úlceras gastroduodenales. Los fármacos usados en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal se comentan a continuación en relación con la fisiopatología que se ve interrumpida con dichos fármacos.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

Control neurohormonal de la secreción ácida gástrica

Las **células parietales,** situadas en las glándulas oxínticas del fondo y el cuerpo del estómago, secretan ácido clorhídrico en el estómago. Las células parietales transportan de manera activa los iones H^+ a través de sus membranas canaliculares apicales mediante las H^+/K^+-ATPasas (bombas de protones), que intercambian los iones H^+ intracelulares por los iones K^+ extracelulares. Tres secretagogos neurohormonales regulan este proceso: la **histamina,** la **gastrina** y la **acetilcolina (ACh).** Cada uno de estos secretagogos se une y activa unos receptores específicos de la membrana basolateral de la célula parietal, iniciando así los cambios bioquímicos necesarios para el transporte activo de los iones H^+ al exterior de la célula.

La histamina, liberada por **las células similares a las enterocromafines (SEC),** situadas en las glándulas oxínticas y junto a ellas, y por los **mastocitos** en la lámina propia, se une a los **receptores H_2** de histamina en la célula parietal. La activación del receptor H_2 estimula la adenilato ciclasa y aumenta el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular. A su vez, el AMPc activa la proteína cinasa dependiente del AMPc (proteína cinasa A [PKA]). La PKA fosforila y activa las proteínas responsables de la circulación de las tubulovesículas citoplásmicas que contienen H^+/K^+-ATPasa hacia la membrana apical de la célula. La H^+/K^+-ATPasa no bombea los iones H^+ hacia las tubulovesículas debido a que la permeabilidad de la membrana vesicular a los iones K^+ es baja. Tras la fusión de las tubulovesículas con la membrana apical, la disponibilidad de K^+ extracelular permite que la H^+/K^+-ATPasa bombee H^+ desde la célula parietal hacia la luz estomacal. De manera simultánea a la circulación de las tubu-

Golan3e_CH46_cast.indd 807 18/03/12 20:14

CASO

Primer episodio

Tom es un estudiante graduado de 24 años. Tiene buena salud, aunque fuma aproximadamente dos paquetes de cigarrillos y bebe cinco tazas de café al día. Actualmente está estresado debido a la inminente fecha de entrega de su tesis en ciencias informáticas. Durante los últimos 2 meses ha estado tomando dos comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) al día debido a una lesión en la rodilla que sufrió mientras esquiaba durante unas vacaciones invernales.

En las últimas 2 semanas, Tom ha sentido un dolor urente en la parte superior del abdomen, que se presenta entre 1 h y 2 h después de comer. Además, con frecuencia el dolor le despierta aproximadamente a las tres de la mañana. El dolor suele aliviarse comiendo y tomando antiácidos de venta sin receta médica.

Al aumentar la intensidad del dolor, Tom decide visitar a su médico internista, el Dr. Smith, en la University Health Services. El Dr. Smith observa que la exploración abdominal es normal, excepto por epigastrio doloroso a la palpación, y comenta con Tom las opciones diagnósticas, incluida una serie de radiografías de la región gastrointestinal alta y una exploración endoscópica. Tom decide someterse a la endoscopia. Durante la exploración, se identifica una úlcera en la pared posterior de la porción proximal del duodeno. La úlcera tiene 0,5 cm de diámetro. Se realiza una biopsia de la mucosa del antro pilórico para la detección de *Helicobacter pylori*.

A Tom se le diagnostica una úlcera duodenal, motivo por el cual el Dr. Smith le receta omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Al día siguiente, cuando el informe anatomopatológico indica la presencia de una infección por *H. pylori,* el Dr. Smith le receta bismuto, claritromicina y amoxicilina además del IBP. El Dr. Smith recomienda a Tom que deje de fumar y de tomar café y, lo que es más importante, que evite tomar AAS.

Segundo episodio

Tom no tiene problemas médicos durante 10 años tras la curación de su úlcera gastroduodenal. A los 34 años, presenta un síndrome del túnel carpiano y empieza a tomar varios comprimidos de AAS al día para el dolor. Un mes después, Tom presenta un dolor urente en el epigastrio. Tras vomitar «posos de café» y percibir que sus deposiciones son negras, decide visitar a su médico internista. El Dr. Smith descubre mediante endoscopia que Tom tiene una úlcera gástrica y que ha sufrido una hemorragia recientemente. El Dr. Smith explica a Tom que padece una recaída de su úlcera gastroduodenal. La prueba del aliento de Tom es negativa para *H. pylori* y se le dice que el AAS es la causa más probable de dicha recaída. Se le trata con antiácidos y ranitidina, un antagonista del receptor H_2 y se le indica que deje de tomar AAS. El Dr. Smith repasa con Tom qué analgésicos se consideran fármacos antinflamatorios no esteroideos (AINE).

Transcurren 2 semanas. Tom informa al Dr. Smith que el dolor de su muñeca se ha vuelto insoportable y que debe seguir tomando AAS para poder concentrarse en el trabajo. El Dr. Smith le dice que puede tomarlo siempre que cambie su medicación antiulcerosa de un antagonista de H_2 a un IBP.

Preguntas

1. ¿Qué factores de riesgo tenía Tom para la aparición de una úlcera gastroduodenal? ¿Qué papeles desempeñan *H. pylori* y los AINE en esta enfermedad?
2. ¿Por qué se dio a Tom un IBP en su primer episodio de úlcera gastroduodenal? ¿Por qué se le recetó un antagonista del receptor H_2 en su segundo episodio y luego un IBP cuando insistió en usar AAS como analgésico?
3. ¿Por qué se administró claritromicina a Tom en lugar de metronidazol para el tratamiento de su infección por *H. pylori*?

lovesículas citoplásmicas hacia la membrana apical, la activación celular moviliza un canal de potasio de la membrana apical para proporcionar los K^+ extracelulares para este proceso (fig. 46-1).

Las **células G** del antro pilórico segregan la gastrina en el torrente sanguíneo, y los nervios posganglionares con cuerpos celulares situados en la submucosa (plexo de Meissner) liberan ACh. Ambos secretagogos se unen a sus respectivos receptores acoplados a proteínas G en las células parietales y de esta forma activan la fosfolipasa C y aumentan las concentraciones de calcio intracelular (Ca^{2+}). Más allá de la implicación de la fosfolipasa C y el Ca^{2+} intracelular, las vías de señalización por las que la estimulación de las células parietales por la gastrina y la ACh conducen a la activación de la H^+/K^+-ATPasa deben ser dilucidadas en su totalidad. Es probable que la proteína cinasa C esté implicada, aunque su papel sigue siendo controvertido (v. fig. 46-1). Además de su papel relativamente menor en la estimulación directa de las células parietales, la gastrina participa en la estimulación de la liberación de histamina por las células SEC (v. a continuación).

Mientras que la histamina, la gastrina y la ACh aumentan la secreción ácida gástrica en las células parietales, **las células D secretoras de somatostatina** y las **prostaglandinas** limitan la magnitud de la secreción ácida gástrica. La somatostatina reduce la secreción de ácido a través de tres mecanismos: *1)* la inhibición de la liberación de gastrina por las células G mediante un mecanismo paracrino; *2)* la inhibición de la liberación de histamina a partir de las células SEC y los mastocitos, y *3)* la inhibición directa de la secreción de ácido gástrico procedente de las células parietales. La prostaglandina E_2 (PGE_2) incrementa la resistencia de la mucosa frente a las lesiones tisulares mediante: *1)* la reducción de la secreción ácida gástrica, basal y estimulada y *2)* aumentando la secreción de bicarbonato procedente de las células epiteliales, la producción de moco, la renovación celular y el flujo sanguíneo local.

Fases de la secreción de ácido gástrico

Las secreciones gástricas aumentan considerablemente durante una comida. La secreción ácida gástrica tiene tres fases.

La **fase cefálica** incluye las respuestas a la vista, el gusto, el olfato y el pensamiento de la comida. Los experimentos con «comida ficticia» en los que la comida se mastica, pero no se traga, desencadenan un aumento de la secreción de ácido mediada por la estimulación vagal y un aumento de la secreción de gastrina.

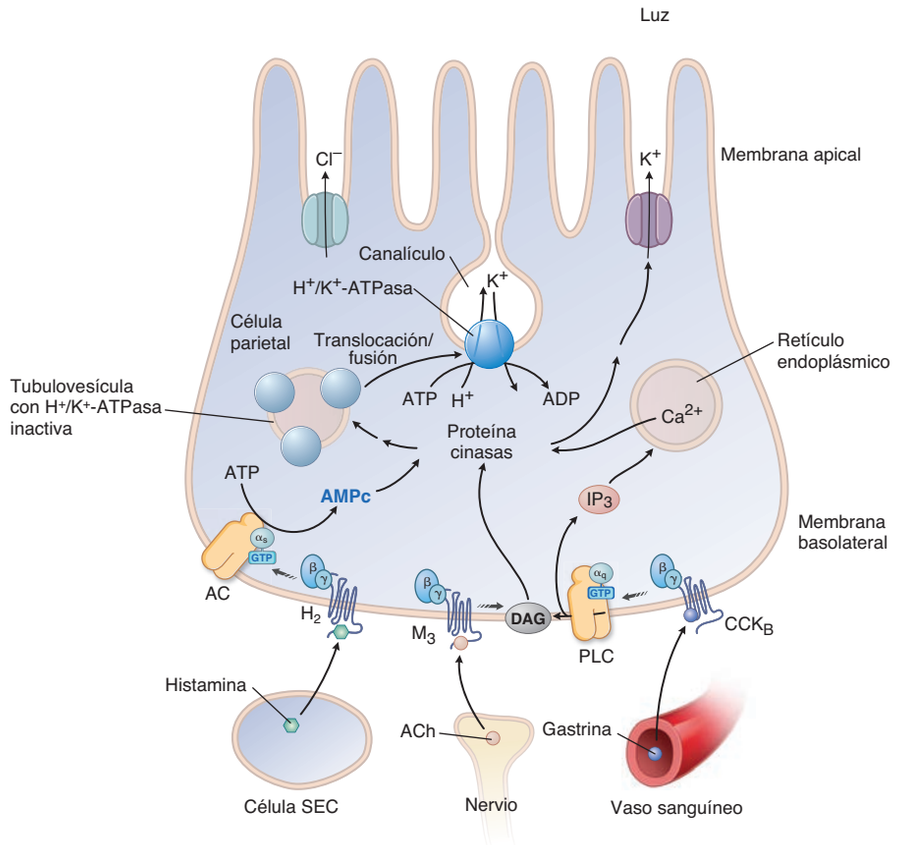


FIGURA 46-1. Control de la secreción de ácido por las células parietales. La estimulación de la secreción de ácido por las células parietales está modulada por las vías paracrina (histamina), neuroendocrina (acetilcolina [ACh]) y endocrina (gastrina), que activan a sus respectivos receptores (H_2, M_3, y CCK_B). La activación del receptor H_2 aumenta el AMPc, lo que activa la proteína cinasa A. La activación de los receptores M_3 y CCK_B estimula la liberación de Ca^{2+} mediante la vía IP_3/DAG mediada por G_q; estas señales también pueden estimular la actividad de la proteína cinasa C. La activación de la proteína cinasa provoca la translocación de las tubulovesículas citoplásmicas que contienen H^+/K^+-ATPasa inactiva hasta la membrana apical. La fusión de las tubulovesículas con la membrana apical activa la H^+/K^+-ATPasa, que bombea iones H^+ a la luz del estómago. Un canal de cloro de la membrana apical acopla la salida de Cl^- con la salida de H^+, y un canal de potasio de la membrana apical recicla el K^+ fuera de la célula. El resultado neto de este proceso es la rápida expulsión del HCl a la luz del estómago. Además de su efecto directo sobre los receptores CCK_B en las células parietales, la gastrina estimula a los receptores CCK_B de las células SEC para que induzcan la liberación de histamina *(no se muestra en la figura).*

La distensión mecánica del estómago y la ingestión de aminoácidos y péptidos estimula la **fase gástrica.** La distensión activa los receptores del estiramiento de la pared del estómago que están unidos a nervios cortos intramurales y a fibras vagales. Los nutrientes luminales, como los aminoácidos, son importantes estimulantes de la liberación de gastrina. La gastrina viaja a través de la sangre hasta la mucosa oxíntica y estimula las células SEC para que liberen histamina. Una retroalimentación negativa importante sobre la secreción ácida en esta fase es la inhibición de la liberación de gastrina por las células G antrales, mediada por la acidez (pH < 3). La secreción ácida también se ve inhibida por la liberación de somatostatina por las células D antrales.

La **fase intestinal** implica la estimulación de la secreción ácida gástrica por las proteínas digeridas en el intestino. La gastrina desempeña un importante papel de mediación también en esta fase.

Factores protectores

Los factores que protegen la mucosa gástrica son el moco gástrico, las prostaglandinas (comentadas con anterioridad en el cap. 42), el bicarbonato gástrico y duodenal, la restitución (reparación) y el flujo sanguíneo. Las células epiteliales del estómago segregan **moco,** que actúa como lubricante que protege a las células de la mucosa frente a abrasiones. Compuesta por glucoproteínas hidrófilas que son viscosas y tienen propiedades gelificantes, la capa mucosa permite la formación de una capa ininterrumpida de agua en la superficie luminal del epitelio. De manera conjunta, el moco y la capa acuosa atenúan el posible daño causado por el entorno ácido de la luz gástrica. Las **prostaglandinas** estimulan la secreción de moco, mientras que los AINE y los anticolinérgicos inhiben su producción. Además, *H. pylori* destruye la capa mucosa (v. a continuación).

El **bicarbonato** protege el epitelio gástrico mediante la neutralización del ácido gástrico. Las células epiteliales segregan bicarbonato en la superficie luminal de la mucosa gástrica, en las criptas gástricas y en la superficie luminal de la mucosa duodenal. La secreción de bicarbonato en el duodeno sirve para neutralizar la entrada en el intestino del ácido procedente del estómago.

La **restitución** hace referencia a la capacidad de la mucosa gástrica de repararse. La lesión se repara mediante la migración de células epiteliales intactas a lo largo de la membrana basal, para cubrir los defectos creados por la esfacelación de las células lesionadas.

El último factor protector es el **flujo sanguíneo.** El flujo sanguíneo que irriga la mucosa gástrica elimina el ácido que se ha difundido a través de la capa mucosa dañada.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL

Una úlcera gastroduodenal es una discontinuidad en el revestimiento interno del estómago o del duodeno. La lesión puede afectar a la mucosa, la mucosa muscular, la submucosa o, en algunos casos, las capas más profundas de la pared muscular. Este deterioro de la integridad de la mucosa puede causar dolor, hemorragias, obstrucción, perforación e incluso la muerte. Las úlceras gastroduodenales están causadas por un desequilibrio entre los factores protectores y los factores perjudiciales en la mucosa gastrointestinal. En este apartado se describen los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la formación de las úlceras. Los dos más habituales son la infección por *H. pylori* y el uso de AINE.

Helicobacter pylori

H. pylori, una bacteria gramnegativa espiriforme, es la causa más frecuente de úlcera gastroduodenal no asociada a los AINE. Se ha encontrado *H. pylori* en el antro pilórico de un número significativo de pacientes con úlceras gastroduodenales y úlceras gástricas, incluido Tom en su primera visita al Dr. Smith en el caso introductorio. La erradicación de *H. pylori* conlleva unas menores tasas de recurrencia y recidiva en los pacientes con úlcera. Este último dato, junto con el hecho de que muchos de los pacientes con úlcera están infectados por *H. pylori,* constituye la principal prueba del papel causal de esta bacteria en la úlcera gastroduodenal.

H. pylori vive en el entorno ácido del estómago. La infección inicial se transmite por vía oral. Tras la ingestión, la bacteria microaerófila usa sus flagelos (entre cuatro y seis) para moverse como un sacacorchos a través de la capa mucosa del estómago. *H. pylori* se une a las moléculas de adhesión situadas en la superficie de las células epiteliales gástricas. En el duodeno, la bacteria se adhiere sólo a zonas que contienen células epiteliales gástricas que han surgido como resultado del excesivo daño del ácido a la mucosa duodenal (metaplasia gástrica). *H. pylori* es capaz de vivir en un entorno tan hostil debido, en parte, a que produce **ureasa,** una enzima que convierte la urea en amoníaco. El amoníaco amortigua el H^+ y forma hidróxido amónico, creando una nube alcalina alrededor de la bacteria que la protege del entorno ácido del estómago.

Los factores de virulencia de *H. pylori* causan lesiones en el hospedador. La ureasa es uno de esos factores perjudiciales, ya que es un antígeno que provoca una importante respuesta inmunitaria. Además, el hidróxido amónico producido por la ureasa causa lesiones en las células epiteliales gástricas. Otros factores virulentos son los lipopolisacáridos (endotoxinas), que son componentes de la membrana exterior de la bacteria, así como la lipasa y la proteasa segregadas por las bacterias y que degradan la mucosa gástrica. La citotoxicidad causada por *H. pylori* también se ha relacionado con dos proteínas asociadas a las citotixonas vacuolizantes, cagA y vacA.

La persistencia de *H. pylori* puede rastrearse, en parte, por la inapropiada respuesta inmunitaria que provoca. En lugar de la respuesta inmunitaria T_H2 normal de la mucosa, que controla las infecciones de la luz mediante un anticuerpo (IgA) secretor, *H. pylori* causa una respuesta T_H1. Las citosinas asociadas con la respuesta T_H1 causan inflamación y lesiones en las células epiteliales.

Diversos mecanismos adicionales caracterizan a la úlcera gastroduodenal causada por *H. pylori* (fig. 46-2). La secreción de ácido se ve aumentada en pacientes con úlceras duodenales asociadas a *H. pylori*. Se cree que esto es debido al aumento de las concentraciones de gastrina circulantes, lo que causa la proliferación de células parietales y un aumento en la producción de ácido. La secreción de gastrina se eleva mediante dos mecanismos: *1)* el amoníaco generado por *H. pylori* produce un entorno alcalino cerca de las células G y, por tanto, estimula la liberación de gastrina, y *2)* el número de células D antrales es inferior al normal en los pacientes infectados por *H. pylori,* lo que causa un descenso de la producción de somatostatina y aumenta la liberación de gastrina. *H. pylori* también reduce la secreción de bicarbonato duodenal y, por tanto, debilita los mecanismos protectores de la mucosa duodenal.

La presencia de infección por *H. pylori* puede detectarse usando la **prueba del aliento con urea-^{13}C,** que se basa en la producción de ureasa por el organismo. En esta prueba, la ureasa convierte la urea-^{13}C ingerida en $^{13}CO_2$ si *H. pylori* está presente en el estómago, y el $^{13}CO_2$ se detecta en el aliento. El test del aliento con urea-^{13}C es, en la actualidad, la mejor prueba diagnóstica de *H. pylori;* otros métodos de detección son el estudio histológico de una biopsia de la mucosa gástrica (como se realizó inicialmente en el caso de Tom), una prueba serológica para anticuerpos de *H. pylori* y una prueba de antígenos en heces.

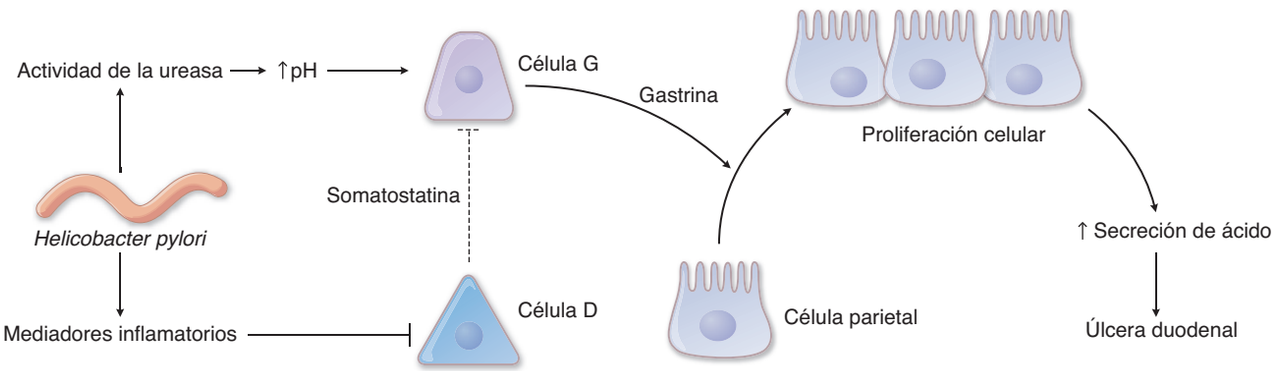


FIGURA 46-2. Papel de *H. pylori* en la úlcera gastroduodenal. En la imagen se ilustran dos de los mecanismos por los que la infección por *H. pylori* predispone a la úlcera gastroduodenal. En primer lugar, los mediadores inflamatorios producidos por *H. pylori* inhiben la secreción de somatostatina por las células D en el antro pilórico. La disminución de la secreción de somatostatina por las células D causa la desinhibición de la liberación de gastrina por las células G. En segundo lugar, el hidróxido amónico producido por la ureasa derivada del *H. pylori* aumenta el pH gástrico, lo que a su vez estimula la secreción de gastrina. La activación de la liberación de gastrina por ambos mecanismos causa la proliferación de células parietales, lo que aumenta la capacidad funcional de la mucosa gástrica de secretar iones H^+ y, por tanto, predispone a la aparición de la úlcera gastroduodenal.

Antiinflamatorios no esteroideos

Más de 100 000 pacientes son hospitalizados cada año por complicaciones gastrointestinales asociadas con los AINE, y las hemorragias gastrointestinales presentan una tasa de mortalidad de entre un 5 % y un 10 % en dichos pacientes. El tubo digestivo es la localización más frecuente de los efectos adversos del uso de AINE.

La lesión gastrointestinal asociada a los AINE es atribuible tanto a las *lesiones tópicas* como a los *efectos sistémicos* de los AINE (fig. 46-3). La mayoría de AINE son ácidos orgánicos débiles. En el medio ácido del estómago, estos fármacos son compuestos neutros que pueden atravesar la membrana plasmática y penetrar en las células epiteliales gástricas. En el medio intracelular neutro, los fármacos vuelven a ionizarse y quedan retenidos. El daño celular resultante es responsable de la lesión gastrointestinal local asociada al uso de AINE.

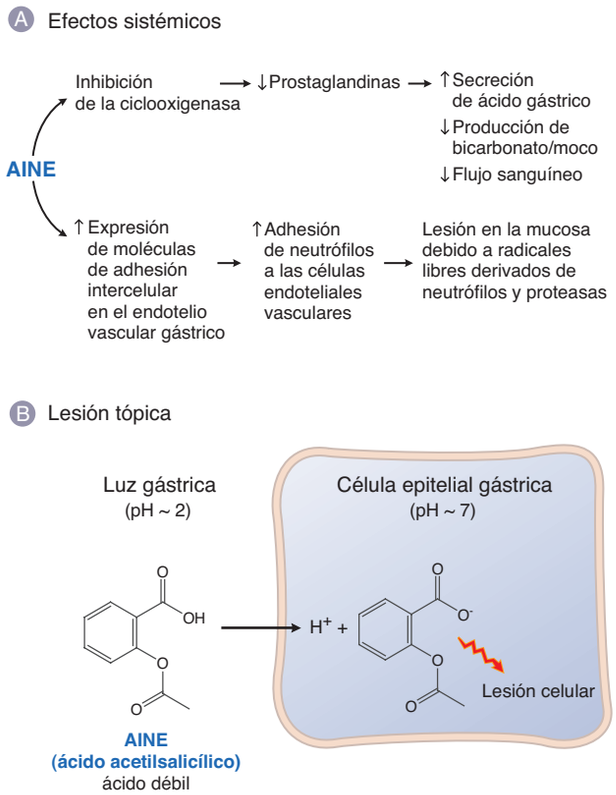


FIGURA 46-3. Papel de los antiinflamatorios no esteroideos en la úlcera gastroduodenal. La úlcera gastroduodenal asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es el resultado tanto de efectos sistémicos como de una lesión tópica. **A)** Efectos sistémicos: los AINE inhiben la ciclooxigenasa y de este modo reducen la producción de prostaglandinas. Puesto que las prostaglandinas activan G_i, y reducen así la producción de AMPc en las células parietales gástricas, la disminución de la producción de prostaglandinas causa un aumento de la secreción de ácido. La disminución de prostaglandinas también reduce la producción de bicarbonato, la producción de moco y el flujo sanguíneo del estómago. Un efecto sistémico adicional supone el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión intercelular en el endotelio vascular del estómago, lo que aumenta la adherencia de neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Los neutrófilos liberan radicales libres y proteasas que causan lesiones en la mucosa. **B)** Efectos tópicos: los AINE causan una lesión tópica mediante la retención de iones. Desde la luz del estómago, el fármaco entra en la célula epitelial gástrica en su forma protonada (sin carga). En el entorno neutro del citoplasma, el AINE se ioniza y queda atrapado en el interior de la célula, causando lesión celular.

Los AINE también causan lesiones sistémicas en el revestimiento gastrointestinal, en gran parte debido a la reducción de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa. Como se describe con detalle en el capítulo 42, dos enzimas del tipo ciclooxigenasas catalizan la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. En general, la ciclooxigenasa 1 (COX-1) se expresa constitutivamente y produce las prostaglandinas gástricas responsables de la integridad de la mucosa, mientras que la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) está inducida por estímulos inflamatorios. La inhibición de la COX-1 mediante AINE puede conllevar la ulceración de la mucosa porque la inhibición de la síntesis de PGE_2 elimina uno de los mecanismos protectores que mantienen la integridad de la mucosa gástrica. Aunque los **AINE selectivos de la COX-2 (coxibs)** pueden presentar un menor riesgo de formación de úlceras que los **AINE no selectivos,** los coxibs parecen estar asociados a un aumento de los infartos de miocardio y de ictus. Varios de los AINE selectivos de la COX-2 se han retirado de manera voluntaria (rofecoxib y valdecoxib), y el uso del tercero se ha limitado voluntariamente (celecoxib). Los efectos cardiovasculares adversos de los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden ser resultado de su supresión de la producción de prostaciclina en las células endoteliales vasculares (catalizada por la COX-1 y la COX-2), lo que permite que el tromboxano producido por las plaquetas (catalizado por la COX-1) ejerza un efecto protrombótico sin encontrar oposición (v. cap. 42).

Aunque existen muchos datos de las lesiones de los AINE causadas por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, existen otros mecanismos sistémicos por los que los AINE pueden causar úlceras. Por ejemplo, los AINE aumentan la expresión de moléculas de adhesión intercelular en el endotelio vascular de la mucosa gástrica, y el aumento de la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular causa la liberación de radicales libres y proteasas que lesionan la mucosa.

Hipersecreción ácida

La hipersecreción de ácido gástrico es un factor causal importante en algunos pacientes con úlcera gastroduodenal. El **síndrome de Zollinger-Ellison** y las **úlceras de Cushing** son dos ejemplos clínicos en los que la hiperacidez causa úlcera gastroduodenal. En el síndrome de Zollinger-Ellison, un tumor secretor de gastrina de las células no β del páncreas endocrino provoca el aumento de la secreción ácida. En las úlceras de Cushing, que se observan en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves, el elevado tono vagal (colinérgico) causa hiperacidez gástrica (v. fig. 46-1).

Otros factores

La pepsina es una enzima digestiva secretada por las células principales gástricas en forma de pepsinógeno, su precursor inactivo. Los estudios han sugerido la participación de la pepsina en la formación de úlceras. El tabaco se asocia con la úlcera gastroduodenal debido a que reduce el flujo sanguíneo y la curación de la mucosa, e inhibe la producción de bicarbonato pancreático. La ingestión de cafeína (aumento de la secreción de ácido), la cirrosis alcohólica, el uso de glucocorticoides y las influencias genéticas también se asocian a la úlcera gastroduodenal. Por último, el estrés psicológico crónico puede, en ocasiones, ser una causa importante de úlcera gastroduodenal. En el caso introductorio, Tom fumaba tabaco, bebía mucho café, tomaba AAS y estaba estresado por acabar su tesis en ciencias informáticas. Estos factores pueden haber contribuido a la aparición de su úlcera.

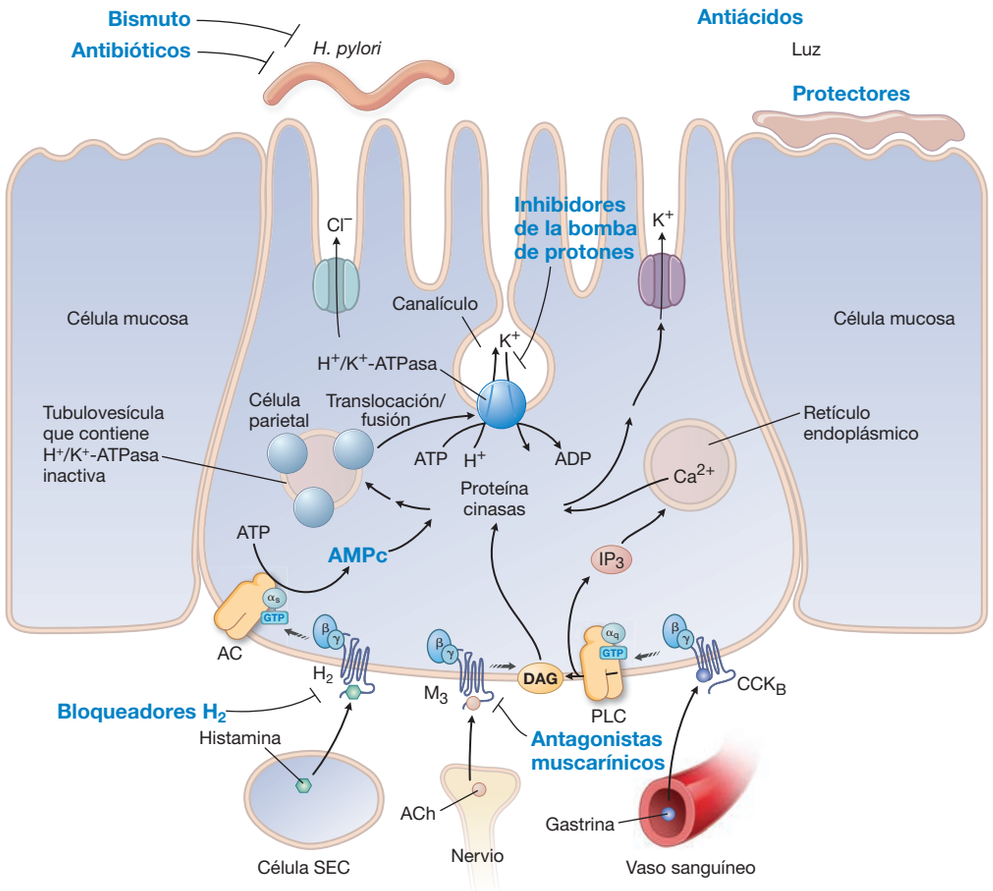


FIGURA 46-4. Puntos de acción de los fármacos usados para tratar la úlcera gastroduodenal. Los antagonistas del receptor H_2 (bloqueadores H_2) inhiben la activación del receptor de la histamina H_2 por la histamina endógena. Los antagonistas muscarínicos inhiben la señalización a través del receptor M_3 muscarínico de la acetilcolina (ACh). Los inhibidores de la bomba de protones reducen la actividad de la H^+/K^+-ATPasa en la membrana canalicular de la célula parietal. Los antiácidos neutralizan el ácido en la luz del estómago. Los fármacos protectores proporcionan una capa protectora sobre la superficie epitelial de la mucosa gástrica. El bismuto y los antibióticos actúan para erradicar *H. pylori* de la capa de moco que cubre la mucosa gástrica. La infección por *H. pylori* es un importante factor de contribución a la patogénesis de la úlcera gastroduodenal.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Diversos mecanismos fisiopatológicos pueden causar úlcera gastroduodenal, y su tratamiento clínico requiere la consideración de múltiples opciones farmacológicas. Los fármacos disponibles pueden dividirse en aquellos que: *1)* reducen la secreción de ácido; *2)* neutralizan el ácido; *3)* estimulan la defensa de la mucosa, y *4)* modifican los factores de riesgo (fig. 46-4).

Fármacos que reducen la secreción de ácido

Antagonistas del receptor H_2

El descubrimiento de los **antagonistas del receptor H_2** por Black y sus colaboradores en la década de 1970 cambió de manera significativa el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Estos investigadores identificaron un segundo receptor de la histamina (el H_1 fue el primero; v. cap. 43) y dilucidaron su papel en la secreción de ácido. Los antagonistas del receptor H_2 (también denominados **bloqueadores H_2**) inhiben de manera reversible y competitiva la unión de la histamina a los receptores H_2, lo que tiene como resultado la supresión de la secreción ácida gástrica. Los antagonistas del receptor H_2 también reducen de forma indirecta la secreción de ácido gástrico provocada por la gastrina y la ACh.

Se dispone de cuatro antagonistas del receptor H_2: **cimetidina, ranitidina, famotidina** y **nizatidina** (fig. 46-5). Los antagonistas del receptor H_2 se absorben rápidamente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un plazo de 1 h a 3 h. La eliminación de los antagonistas del receptor H_2 se consigue tanto por excreción renal como por su metabolización hepática. Por tanto, es importante reducir la dosis de dichos fármacos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Una excepción es la nizatidina, que se elimina principalmente por el riñón.

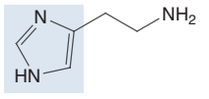
En general, los cuatro fármacos se toleran bien. Los efectos adversos leves ocasionales son diarrea, cefalea, dolor muscular, estreñimiento y cansancio. Los antagonistas del receptor H_2 pueden causar confusión y alucinaciones en algunos pacientes. Sin embargo, estos efectos adversos en el sistema nervioso central son poco frecuentes y suelen estar relacionados con la administración intravenosa del antagonista del receptor H_2. Los efectos adversos adicionales específicos de la cimetidina, el primer antagonista del receptor H_2 que se desarrolló, se comentan a continuación.

Con los antagonistas del receptor H_2 pueden producirse diversas interacciones entre fármacos. Por ejemplo, el ketoconazol, un fármaco que requiere un medio ácido para su absorción gástrica, presenta una absorción reducida en el entorno alcalino creado por los antagonistas del receptor H_2. Como segundo ejem-

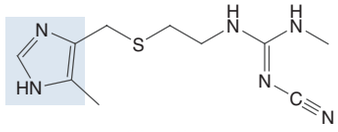
plo, los antagonistas del receptor H_2 compiten por la secreción tubular renal de la procainamida y otros fármacos.

La cimetidina inhibe muchas enzimas del citocromo P450 y, por tanto, puede interferir en el metabolismo hepático de numerosos fármacos. Por ejemplo, la cimetidina puede reducir el metabolismo de la lidocaína, la fenitoína, la quinidina, la teofilina y la warfarina, lo que facilita la acumulación de dichos fármacos hasta concentraciones tóxicas. Parece que la cimetidina inhibe las enzimas del P450 en mayor medida que otros antagonistas del receptor H_2, por lo que si el paciente recibe otros medicamentos es posible que sean preferibles otros antagonistas del receptor H_2.

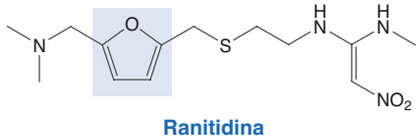
La cimetidina atraviesa la placenta y se secreta en la leche materna; por tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo ni la lactancia. La cimetidina puede tener efectos antiandrógenos debido a su acción como antagonista del receptor de andrógenos, lo que provoca ginecomastia (aumento de las mamas) en hombres y, en raras ocasiones, galactorrea (producción de leche) en mujeres.



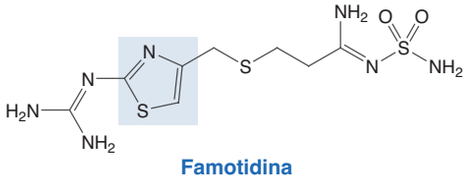
Histamina
(anillo de imidazol)



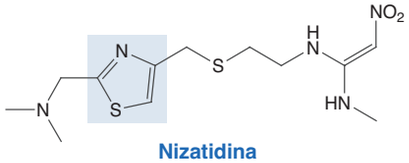
Cimetidina
(anillo de imidazol)



Ranitidina
(anillo de furano)



Famotidina
(anillo de tiazol)

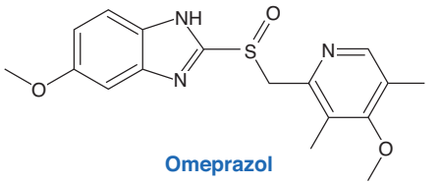


Nizatidina
(anillo de tiazol)

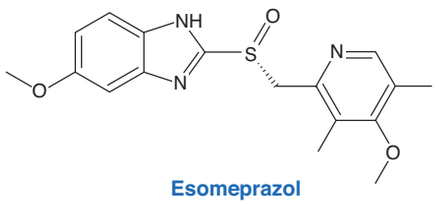
FIGURA 46-5. Antagonistas del receptor de histamina H_2. Los antagonistas del receptor H_2 comparten grupos químicos de la histamina, lo que proporciona una explicación estructural para la inhibición del receptor H_2. Para una descripción más detallada de la estructura de estos fármacos, consultar la leyenda de la figura 43-5.

Inhibidores de la bomba de protones

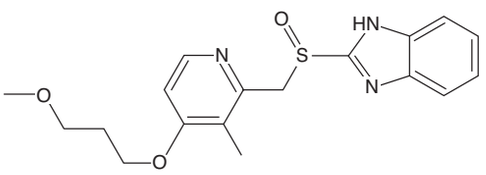
Los **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** bloquean la H^+/K^+-ATPasa (bomba de protones) de las células parietales. En comparación con los antagonistas del receptor H_2, los IBP son superiores en la supresión de la secreción de ácido y la estimulación de la curación de la úlcera gastroduodenal. El **omeprazol** es el prototipo de IBP. También se han desarrollado otros IBP, incluido el **esomeprazol** (el enantiómero [S] del omeprazol), el **rabeprazol,** el **lansoprazol,** el **dexlansoprazol** (el enantiómero [R] del lansoprazol) y el **pantoprazol** (fig. 46-6).



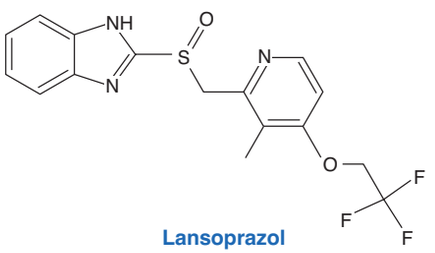
Omeprazol



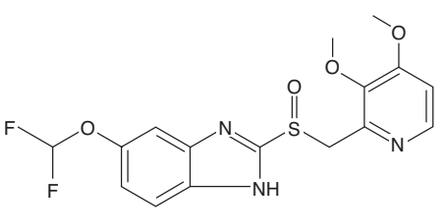
Esomeprazol



Rabeprazol



Lansoprazol



Pantoprazol

FIGURA 46-6. Inhibidores de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones son una familia de profármacos estructuralmente relacionados que se activan mediante el mecanismo mostrado en la figura 46-7. Hay que tener en cuenta que el esomeprazol es el enantiómero (S) del omeprazol, que se formula como una combinación racémica de los enantiómeros R y S. El dexlansoprazol *(no mostrado en la figura)* es el enantiómero R del lansoprazol.

Todos los IBP son profármacos que requieren su activación en el entorno ácido del canalículo de las células parietales. Las formulaciones orales de dichos fármacos tienen un recubrimiento entérico que evita su activación prematura. El profármaco se convierte en su forma de **sulfenamida** activa en el entorno canalicular ácido, y ésta reacciona con un residuo de cisteína sobre la H^+/K^+-ATPasa para formar un enlace covalente disulfuro (fig. 46-7). El enlace covalente del fármaco inhibe la actividad de la bomba de protones de manera irreversible, lo que conduce a una supresión prolongada y casi completa de la secreción de ácido gástrico. A fin de que dicha secreción se reanude, la célula parietal debe sintetizar nuevas moléculas de H^+/K^+-ATPasa, un proceso que requiere aproximadamente 18 h.

Los seis IBP disponibles tienen tasas de absorción y biodisponibilidad oral similares. El rabeprazol y el lansoprazol parecen tener un inicio de acción significativamente más rápido que el omeprazol y el pantoprazol. Las comparaciones de eficacia sugieren que el esomeprazol inhibe la secreción de ácido de manera más eficaz que otros IBP en dosis terapéuticas.

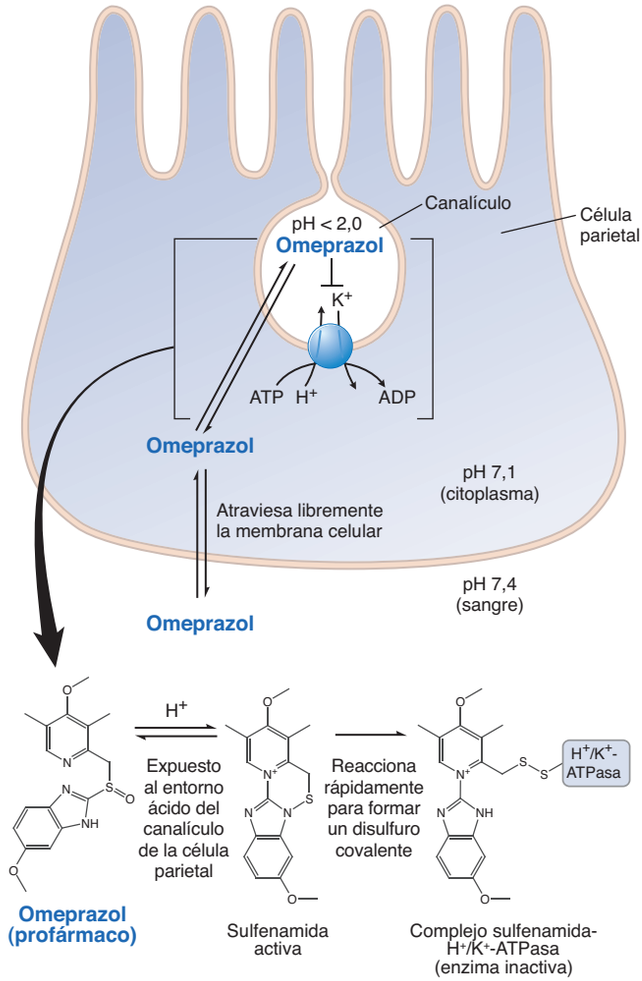


FIGURA 46-7. Mecanismo de acción del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones. La molécula sin carga de omeprazol entra libremente en el citoplasma de la célula parietal (pH 7,1). En el entorno ácido del sistema canalicular de la célula parietal (pH < 2,0), el omeprazol se convierte en su forma de sulfenamida activa. La sulfenamida reacciona con un residuo de cisteína en la H^+/K^+-ATPasa para formar un enlace disulfuro covalente. La modificación covalente de la H^+/K^+-ATPasa inhibe la actividad de la bomba de protones y de este modo impide la secreción de ácido gástrico.

Indicaciones clínicas

Los IBP se usan para tratar las úlceras relacionadas con *H. pylori* y las úlceras hemorrágicas, y para permitir el uso continuado de AINE en un paciente con úlcera gastroduodenal conocida.

Los IBP son el tratamiento preferente de la úlcera gastroduodenal si existe además una infección por *H. pylori*, ya que contribuyen a la erradicación de la infección al inhibir el crecimiento de la bacteria.

También son eficaces en la prevención de las úlceras hemorrágicas recurrentes. La formación de coágulos implica determinados procesos que se alteran en entornos ácidos, y la importante supresión de la secreción ácida gástrica realizada por los IBP ayuda a mantener la integridad de los coágulos en el lecho de la úlcera. Por ejemplo, una infusión intravenosa de omeprazol es capaz de mantener el pH intragástrico por encima de 6,0, lo que ayuda a la agregación plaquetaria y a la estabilidad del coágulo (v. a continuación).

Los IBP son superiores a los antagonistas del receptor H_2 (ranitidina) para la curación de las úlceras gástricas y duodenales relacionadas con los AINE cuando el paciente sigue usando AINE, muy probablemente porque los IBP son más capaces de mantener un aumento constante del pH gástrico.

Diversas consideraciones pueden favorecer el uso de antagonistas del receptor H_2 por encima de los IBP. Los antagonistas del receptor H_2 se usan desde hace más tiempo que los IBP y sus efectos adversos se han estudiado más. Esto puede ser una consideración especialmente importante para las mujeres embarazadas, ya que los antagonistas del receptor H_2 (exceptuando la cimetidina) han demostrado ser seguros en el embarazo, mientras que se tiene menos certeza de la seguridad de los IBP en el embarazo. Además, los antagonistas H_2 son generalmente más baratos que los IBP. En ocasiones, preocupa la posibilidad de que los IBP puedan causar tumores carcinoides gástricos en los tratamientos a largo plazo, aunque esta asociación no se ha observado en los humanos.

En el caso introductorio, a Tom se le administró un IBP porque se descubrió que padecía una infección por *H. pylori* asociada. Para el segundo episodio se le recetó un antagonista del receptor H_2 porque no existía infección por *H. pylori* asociada y el antagonista del receptor H_2 era más económico. Tras saber que Tom debía seguir tomando AAS, el Dr. Smith prescribió un IBP para permitir el uso simultáneo de AINE.

Formulaciones

Cuatro de los seis IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol) están disponibles en formas farmacéuticas intravenosas. Las formulaciones intravenosas de los IBP son clínicamente útiles porque su vía de administración evita el duro entorno ácido del estómago y del duodeno superior. La administración intravenosa permite que mayor cantidad del fármaco llegue a su punto de acción en el canalículo celular parietal sin degradarse. Por ejemplo, el omeprazol presenta una concentración máxima del doble y un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática entre un 66 % y un 83 % mayor cuando la dosis se administra por vía intravenosa en lugar de por vía oral. La Food and Drug Admnistration (FDA) ha autorizado las formulaciones intravenosas de lansoprazol (límite de 7 días), esomeprazol (límite de 10 días) y pantoprazol (límite de 10 días) para el tratamiento de la esofagitis erosiva en pacientes incapaces de tomar medicamentos por vía oral. El pantoprazol intravenoso también está autorizado para el tratamiento del estado de hipersecreción causado por la gastrina asociado al síndrome de Zollinger-Ellison.

La formulación intravenosa debe reservarse para pacientes que requieren una profunda supresión de ácido o que no pueden tomar

medicamentos por vía oral. Los pacientes con esofagitis erosiva o con deterioro de la absorción gastrointestinal son candidatos para el tratamiento con IBP por vía intravenosa. Una indicación apropiada para un IBP intravenoso sería la hemorragia gastrointestinal alta con pruebas endoscópicas de un vaso sanguíneo visible, ya que el ácido gástrico dificulta la formación de coágulos (v. anteriormente). La formulación oral debe reemplazar a la infusión intravenosa una vez que la hemorragia se ha detenido.

Metabolismo y excreción

Los seis inhibidores disponibles de la bomba de protones tienen tasas de metabolización similares. Cinco de estos fármacos son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 en el hígado (específicamente la CYP2C19 y la CYP3A4). El rabeprazol es ampliamente metabolizado a través de una vía de reducción no enzimática. El cuadro 46-1 describe el efecto de las diferencias farmacogenéticas sobre la metabolización mediada por el P450 del omeprazol, el lansoprazol, el esomeprazol y el pantoprazol.

Tras la metabolización hepática de los IBP, los metabolitos se excretan a través del riñón. Por lo general, los pacientes con una nefropatía crónica no requieren un ajuste de la dosis habitual. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben tratarse con dosis inferiores de dichos fármacos. En general, los pacientes ancianos no requieren una reducción de la dosis, incluso aunque el aclaramiento plasmático sea reducido, debido a que la semivida plasmática es corta y no suele producirse su acumulación. Los pacientes ancianos con disfunción renal y hepática concomitantes deben recibir dosis inferiores para evitar el aumento del riesgo de efectos adversos.

Los IBP atraviesan la barrera placentaria. Un reciente metaanálisis de estudios en humanos no detectó ningún aumento de la tasa de malformaciones en los niños nacidos de mujeres que tomaron IBP durante el primer trimestre del embarazo.

Efectos adversos

En general, los IBP se toleran bien. Los efectos adversos pueden ser cefalea, náuseas, alteración del funcionamiento intestinal y dolor abdominal. Un motivo de preocupación es el gran aumento de la gastrina plasmática asociado al uso de IBP. Como el ácido gástrico es un regulador fisiológico de la secreción de gastrina por las células G en el antro pilórico, el descenso de la secreción de ácido causada por el tratamiento con un IBP conlleva un aumento de la liberación de gastrina. Los efectos tróficos de la gastrina pueden causar hiperplasia de las células SEC y de las células parietales de la mucosa gástrica. Aunque las ratas tratadas durante largos períodos con omeprazol presentaron tumores carcinoides gástricos, dichos tumores no se han observado en humanos. Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison suelen presentar hiperplasia de las células SEC y parietales, y algunos presentan tumores carcinoides, pero no se ha observado un aumento de tumores carcinoides en los pacientes con Zollinger-Ellison que toman IBP. La hipergastrinemia puede tener, como efecto de rebote, una hipersecreción de ácido tras el abandono del IBP.

Diversos estudios recientes sugieren que los IBP pueden reducir la eficacia clínica del antiplaquetario clopidogrel. Una explicación de esta posible interacción entre fármacos podría ser que los IBP y el clopidogrel comparten una vía metabólica común mediada por la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450 hepática: la mayoría de los IBP son metabolizados por la CYP2C19 (v. anteriormente), y la misma enzima transforma el clopidogrel (el profármaco) en su forma activa. No obstante, la importancia clínica de la interacción sigue siendo dudosa, ya que los estu-

CUADRO 46-1. Metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones

La respuesta de una persona al tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede variar, desde una notable reducción hasta un pequeño cambio en la secreción de ácido. La farmacogenética del metabolismo de fármacos es el principal factor responsable de esta variación. El omeprazol, el lansoprazol, el esomeprazol, el dexlansoprazol y el pantoprazol se metabolizan ampliamente en el hígado en metabolitos menos activos o inactivos; de estos cinco inhibidores de la bomba de protones (IBP), el omeprazol es el que se metaboliza más ampliamente y el pantoprazol es el que se metaboliza menos. La metabolización de los IBP supone la participación de dos isoenzimas del citocromo P450, la CYP2C19 y la CYP3A4 (también denominadas P450 2C19 y P450 3A4, respectivamente). La CYP2C19 es responsable de la metabolización principal de los IBP, mientras que la CYP3A4 funciona como una vía metabólica secundaria cuando la vía principal a través de la CYP2C19 está saturada. Los estudios han demostrado que las personas tienen diferentes tasas de metabolización y aclaramiento de estos fármacos debido a polimorfismos genéticos en sus isoenzimas CYP2C19.

La reducción de la actividad enzimática se asocia con dos polimorfismos de la CYP2C19 (CYP2C19m1 y CYP2C19m2). Los portadores de dos copias de los polimorfismos son «metabolizadores lentos» de los IBP. Los portadores de una copia de los polimorfismos son «metabolizadores intermedios o rápidos»; su tasa de metabolización del fármaco mediante la CYP2C19 se reduce, pero no en la medida de las personas con dos copias de los polimorfismos. Estos polimorfismos existen con mayor frecuencia en las poblaciones asiáticas: el 20 % de algunas poblaciones asiáticas son metabolizadores lentos, mientras que sólo entre el 2 % y 6 % de las poblaciones caucásicas son metabolizadores lentos.

En comparación con las personas normales («metabolizadores rápidos») y tomando la misma dosis de omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, dexlansoprazol o pantoprazol, los metabolizadores lentos presentan un menor aclaramiento de los IBP, lo que tiene como consecuencia unas concentraciones plasmáticas del fármaco más elevadas y una supresión del ácido más intensa. Afortunadamente, las dosis recomendadas de IBP suelen tener estas diferencias en cuenta, y la mayoría de pacientes logra un grado suficiente de supresión de ácido gástrico independientemente de la variabilidad de la metabolización de dichos fármacos. Sin embargo, las diferencias farmacogenéticas en la metabolización de los IBP pueden tener como resultado posibles interacciones entre fármacos. Hasta hoy, sólo se ha descubierto que el omeprazol interaccione con otros fármacos metabolizados por la CYP2C19. Aunque no suelen producirse interacciones clínicamente significativas, los pacientes que tomen omeprazol de manera concomitante con warfarina, fenitoína, diazepam o carbamazepina deben ser muy conscientes de este hecho. En el futuro, la detección de la presencia de los polimorfismos de la CYP2C19 podría permitir a los médicos determinar qué IBP es el más apropiado para cada paciente y qué dosis favorecería de manera más eficaz la supresión ácida gástrica y a la vez evitaría las interacciones entre fármacos.

dios observacionales han revelado resultados contradictorios y, al menos en un gran ensayo clínico, no se ha descubierto ninguna diferencia significativa entre los resultados clínicos adversos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) de las personas tratadas sólo con clopidogrel y los de las personas tratadas de manera simultánea con clopidogrel y un IBP.

Algunos estudios también sugieren un aumento del riesgo de fractura de cadera en pacientes que toman IBP durante un largo período. Las investigaciones sobre este tema han arrojado datos contradictorios hasta la fecha: algunos estudios sugieren que el tratamiento con un IBP puede reducir la absorción gástrica del calcio insoluble al aumentar el pH gástrico, pero otros estudios sugieren que el omeprazol podría reducir la resorción ósea mediante la inhibición de la H^+/K^+-ATPasa vacuolar osteoclástica.

El uso de IBP durante un ingreso hospitalario ha demostrado aumentar el riesgo de neumonía, infección por *C. difficile* e infecciones entéricas por *Salmonella* y *Escherichia coli* nosocomiales. Este aumento del riesgo puede estar relacionado con la alteración del mecanismo normal de defensa (es decir, el ácido gástrico) por el IBP, lo que permite que los organismos ingeridos escapen a la destrucción producida por el ácido.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos como la **dicicloverina** antagonizan los receptores muscarínicos de la ACh en las células parietales y, por tanto, reducen la secreción de ácido gástrico. Sin embargo, los anticolinérgicos rara vez se usan en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal porque no son tan eficaces como los antagonistas del receptor H_2 o los IBP. Estos fármacos también pueden tener efectos adversos como xerostomía, visión borrosa, arritmia cardíaca y retención urinaria.

Fármacos que neutralizan el ácido gástrico

Los **antiácidos** se usan a demanda para el alivio sintomático de la dispepsia. Estos fármacos neutralizan el ácido clorhídrico reaccionando con el ácido para formar agua y sales. Los antiácidos más ampliamente utilizados son mezclas de **hidróxido de aluminio** e **hidróxido de magnesio.** El ion hidróxido reacciona con los iones de hidrógeno en el estómago para formar agua, mientras que el magnesio y el aluminio reaccionan con el bicarbonato de las secreciones pancreáticas y con los fosfatos de la alimentación para formar sales. Los efectos adversos frecuentes asociados a estos antiácidos son diarrea (magnesio) y estreñimiento (aluminio). Si se toma a la vez antiácidos que contengan aluminio y magnesio, puede evitarse el estreñimiento y la diarrea. Los antiácidos que contienen aluminio pueden unirse al fosfato; la hipofosfatemia resultante puede causar debilidad, malestar general y anorexia. Los pacientes con nefropatías crónicas deben evitar los antiácidos con magnesio porque pueden causar hipermagnesemia.

El **bicarbonato de sodio** reacciona rápidamente con el ácido clorhídrico para formar agua, dióxido de carbono y sal. Los antiácidos que contienen bicarbonato de sodio tienen grandes cantidades de sodio; en pacientes con hipertensión o sobrecarga hídrica, los antiácidos con sodio pueden causar una significativa retención de sodio.

El **carbonato de calcio** es menos soluble que el bicarbonato de sodio; reacciona con el ácido gástrico para producir cloruro de calcio y dióxido de carbono. El carbonato de calcio no sólo es útil como antiácido, sino que sirve como un aporte complementario de calcio para la prevención de la osteoporosis. El alto contenido en calcio de esta formulación de antiácido puede causar estreñimiento.

Fármacos promotores de la defensa mucosa

Los fármacos que promueven la defensa mucosa se utilizan para el alivio sintomático de la úlcera gastroduodenal. Se incluyen los fármacos protectores y las prostaglandinas.

Fármacos protectores

El **sucralfato,** una sal compleja de sulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio, es un fármaco protector usado para aliviar los síntomas de la úlcera gastroduodenal. El sufalcrato tiene escasa capacidad de modificar el pH gástrico. En cambio, en el entorno ácido del estómago, este complejo forma un gel viscoso que se une a proteínas con carga positiva y, de este modo, se adhiere a las células epiteliales gástricas (incluidas las áreas de ulceración). El gel protege la superficie de la luz del estómago frente a la degradación causada por el ácido y la pepsina. Como el sucralfato es poco soluble, se produce una escasa absorción sistémica y ninguna toxicidad sistémica. El estreñimiento es uno de los pocos efectos adversos. Además, el sufalcrato puede unirse a fármacos como los antibióticos quinolónicos, la fenitoína y la warfarina, y limita su absorción.

El **bismuto coloidal** es otro protector usado en la úlcera gastroduodenal. Las sales de bismuto se combinan con las glucoproteínas del moco para formar una barrera que protege a la úlcera frente a daños adicionales causados por el ácido y la pepsina. Los fármacos con bismuto pueden estimular el bicarbonato de la mucosa y la secreción de la PGE_2, y por tanto también protegen a la mucosa frente a la degradación causada por el ácido y la pepsina. Se ha descubierto que el bismuto coloidal impide el crecimiento de *H. pylori*, y se usa con frecuencia como parte de la polifarmacoterapia para la erradicación de las úlceras gastroduodenales asociadas a *H. pylori* (v. a continuación).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas pueden usarse en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal (v. cap. 42), específicamente en el tratamiento de las úlceras causadas por los AINE. Los AINE son ulcerógenos porque inhiben la síntesis de las prostaglandinas y, por tanto, interrumpen las funciones «gastroprotectoras» de la PGE_2, que son reducir: la secreción de ácido gástrico, la estimulación de la secreción de bicarbonato, la producción de moco y el flujo sanguíneo.

El **misoprostol** es un análogo de prostaglandinas usado para prevenir las úlceras gastroduodenales causadas por los AINE. Sus efectos adversos más frecuentes son molestias abdominales y diarrea. En la práctica clínica, estos efectos adversos dificultan con frecuencia el cumplimiento del tratamiento por el paciente. El misoprostol está contraindicado en mujeres que estén (o puedan estar) embarazadas debido a la posibilidad de generar contracciones uterinas que podrían causar el aborto (v. cap. 29).

Factores que modifican los factores de riesgo

Alimentación, tabaco y alcohol

Como sucedía en el caso introductorio, el tratamiento alimentario suele incluir recomendaciones para evitar los productos que contengan cafeína por su capacidad de aumentar la secreción de ácido gástrico. También se aconseja evitar el alcohol y el tabaco. La ingestión excesiva de alcohol es directamente nociva para la mucosa y se asocia con gastritis erosiva y un aumento de la incidencia de úlceras gastroduodenales. Se cree que el tabaco reduce la producción de bicarbonato duodenal y disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa, lo que provoca un retraso en la curación de la úlcera.

Tratamiento de la infección por H. pylori

La erradicación de *H. pylori* puede tener como resultado la curación de las úlceras gastroduodenales asociadas a la bacteria. Para el tratamiento de la infección por *H. pylori* se utilizan antibióticos de amplio espectro, como la **amoxicilina** o la **tetraciclina** combinadas con **metronidazol** o **claritromicina,** junto con citrato de bismuto y un IBP o ranitidina. Los tratamientos habituales implican una **terapia triple** con amoxicilina, claritromicina y un IBP, o una **terapia cuádruple** con tetraciclina, metronidazol, un IBP y bismuto.

H. pylori puede desarrollar resistencia al tratamiento antibiótico. En Estados Unidos se ha notificado resistencia al metronidazol en pacientes con infecciones por *H. pylori*. La resistencia a la claritromicina es menos frecuente. Tres mutaciones puntuales en el punto de unión de la claritromicina en el ARNr 23S (A2143G, A2142G y A2142C) de *H. pylori* parecen ser las responsables de la resistencia a la claritromicina, y la mutación A2143G se ha asociado a una tasa de erradicación bacteriana muy baja. Recientemente se ha sugerido el levofloxacino como fármaco alternativo en los tratamientos de segunda línea en pacientes con resistencia a la claritromicina. En el caso introductorio, a Tom se le administró claritromicina en lugar de metronidazol porque la primera suele asociarse con menor frecuencia a la resistencia a los fármacos.

Los efectos adversos del tratamiento de la infección por *H. pylori* son reacciones de hipersensibilidad a los análogos de la penicilina, náuseas, cefalea y diarrea provocada por antibióticos causada por la superinfección con *Clostridium difficile*. Estos efectos, junto con los complicados calendarios de administración asociados con las terapias triples y cuádruples, pueden acarrear la falta de cumplimiento del tratamiento. La resistencia de *H. pylori* es una preocupación cada vez mayor, y los tratamientos con antibióticos deberán evolucionar a fin de superar el desafío.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La úlcera gastroduodenal es responsable de una tasa significativa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos. Debido a que con frecuencia en la enfermedad está implicado más de un mecanismo fisiopatológico, pueden ser necesarios múltiples fármacos para su profilaxis y su tratamiento (v. fig. 46-4). Los fármacos activos contra la úlcera gastroduodenal reducen la secreción de ácido, promueven la defensa mucosa y modifican los factores de riesgo. El uso de IBP por vía intravenosa y la detección de polimorfismos del citocromo P450 pueden permitir la mejora y la personalización del tratamiento farmacológico para pacientes de riesgo. La mejora del tratamiento de la infección por *H. pylori* tiene el potencial de reducir la incidencia global de la úlcera gastroduodenal. Los inhibidores de la COX-2 no han cumplido las expectativas debido a los efectos cardiovasculares adversos. Queda por ver si pueden desarrollarse nuevos AINE que no estimulen la formación de úlceras gastroduodenales y tengan un perfil aceptable de efectos adversos cardiovasculares.

Las futuras vías de investigación se centrarán en desentrañar y comprender los posibles efectos adversos que se han atribuido recientemente a los IBP. Dada la prominencia de esta clase de fármacos en la práctica médica actual, deberán analizarse detenidamente las interacciones con los antiplaquetarios de tipo tienopiridina (clopidogrel y prasugrel), los efectos sobre la formación y la resorción óseas, el riesgo de infecciones nosocomiales y el riesgo de infecciones entéricas.

Lecturas recomendadas

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917. *(Discute la interacción potencial entre omeprazol y clopidogrel.)*

Chan FKL, Lau JYW. Treatment of peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:1111–1137. *(Revisión clínica del tratamiento de la úlcera gastroduodenal.)*

de Argila CM. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005;65 (Suppl 1):97–104. *(Revisión del metabolismo de los IBP y de las interacciones farmacológicas.)*

De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94–100. *(Discute los genotipos resistentes a la claritromicina en* H. pylori.*)*

Forte JG, Zhu L. Apical recycling of the gastric parietal cell H,K-ATPase. *Annu Rev Physiol* 2010;72:273–296. *(Revisión detallada de la vía de reciclaje de la membrana, responsable de la translocación de las tubulovesículas citoplásmicas y su fusión con la membrana apical de las células parietales gástricas.)*

Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301:2120–2128. *(Datos epidemiológicos que sugieren una asociación entre los IBP y el desarrollo de una neumonía.)*

Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298:C1–C10. *(Revisión detallada de la fisiología de la célula parietal y el transporte iónico, centrándose en los transportadores iónicos de las membranas apical y basolateral.)*

McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009;104:S5–S9. *(Fisiología de los IBP y absorción de nutrientes.)*

Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–2953. *(Datos epidemiológicos que sugieren una asociación entre los IBP y la fractura de cadera.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología integrada de la inflamación: úlcera gastroduodenal

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_2 *Mecanismo: reducción de la secreción ácida mediante la inhibición de la unión de la histamina a los receptores H_2 en las células parietales*				
Cimetidina	Úlcera gastroduodenal Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) Hipersecreción de ácido gástrico	*Enterocolitis necrotizante en el feto y el recién nacido, agranulocitosis, trastornos psicóticos* Cefalea, mareo, artralgia, mialgia, estreñimiento, diarrea, ginecomastia, galactorrea, pérdida de la libido	Hipersensibilidad a la cimetidina	La cimetidina inhibe el metabolismo de ciertos fármacos a través del citocromo P450, como la teofilina, warfarina, fenitoína, lidocaína y quinidina, retrasando su eliminación e incrementando sus concentraciones plasmáticas y las de otros fármacos
Ranitidina **Famotidina** **Nizatidina**	Úlcera gastroduodenal ERGE Esofagitis erosiva Hipersecreción de ácido gástrico	*Enterocolitis necrotizante en el feto y el recién nacido, pancreatitis* Cefalea, mareo, artralgia, mialgia, estreñimiento, diarrea	Hipersensibilidad a ranitidina, famotidina o nizatidina	La ranitidina puede administrarse por vía i.v. para tratar las enfermedades hipersecretoras o para tratar a pacientes que no toleran la formulación oral La biodisponibilidad de la nizatidina es superior a la de otros antagonistas del receptor H_2
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES *Mecanismo: reducción de la secreción de ácido mediante la inhibición irreversible de la H^+/K^+-ATPasa en las células parietales*				
Omeprazol **Esomeprazol** **Lansoprazol** **Dexlansoprazol** **Pantoprazol** **Rabeprazol**	Úlcera gastroduodenal ERGE Esofagitis erosiva Hipersecreción ácida gástrica Infección del tubo gastrointestinal por *H. pylori*	*Pancreatitis, hepatotoxicidad, nefritis intersticial, posible interferencia con los efectos antiplaquetarios del clopidogrel, posible aumento del riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, neumonía e infecciones entéricas nosocomiales por* Clostridium difficile, Salmonella *y* Escherichia coli, *entre otras* Cefalea, diarrea, exantema, molestias gastrointestinales, anorexia, astenia, dolor de espalda	Hipersensibilidad al omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol o rabeprazol	Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se metabolizan en el hígado por la CYP2C19 y la CYP3A4 El pantoprazol puede administrarse por vía i.v. como tratamiento alternativo en pacientes que no toleran el pantoprazol por vía oral Interacción farmacológica con ketoconazol o itraconazol debido al entorno ácido requerido para la absorción de dichos azoles
ANTIÁCIDOS *Mecanismo: neutralización del ácido gástrico*				
Hidróxido de aluminio	Alivio sintomático de la dispepsia asociada a úlcera gastroduodenal, gastritis, ERGE o hernia de hiato	*Agotamiento de fosfatos (debilidad grave, malestar, anorexia)* Estreñimiento, osteomalacia en pacientes con insuficiencia renal	Hipersensibilidad al hidróxido de aluminio	Los antiácidos pueden aumentar o reducir la velocidad o la magnitud de la absorción de fármacos administrados por vía oral de manera simultánea al modificar el tiempo de tránsito o al unirse a dicho fármaco
Hidróxido de magnesio	Alivio sintomático de la dispepsia asociada con úlcera gastroduodenal, gastritis, ERGE o hernia de hiato	Diarrea, hipermagnesemia (en pacientes con insuficiencia renal)	Hipersensibilidad al hidróxido de magnesio	Los mismos que el hidróxido de aluminio

Golan3e_CH46_cast.indd 818 18/03/12 20:14

Bicarbonato de sodio	Alivio sintomático de la dispepsia Acidosis metabólica Alcalinización urinaria Litiasis renal de ácido úrico Diarrea	Calambres abdominales, flatulencia, alcalosis, vómitos	Alcalosis respiratoria Hipocalcemia Hipocloremia	Los mismos que el hidróxido de aluminio Además, retención de sodio significativa en pacientes con hipertensión o sobrecarga de líquidos
Carbonato de calcio	Alivio sintomático de la dispepsia Osteoporosis	Hipercalcemia, náuseas, vómitos anorexia	Insuficiencia renal grave	Los mismos que el hidróxido de aluminio Además, puede producirse hipercalcemia en pacientes con insuficiencia renal
FÁRMACOS PROTECTORES DE LA MUCOSA *Mecanismo: recubrimiento de la mucosa gástrica con una capa protectora*				
Sucralfato	Úlcera gastroduodenal Úlcera gástrica ERGE	*Acumulación de aluminio y toxicidad (especialmente en pacientes con insuficiencia renal)* Estreñimiento	Hipersensibilidad a sucralfato	Reduce la eficacia de las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino) debido a su quelación y reducción de la absorción
Bismuto coloidal	Úlcera gastroduodenal Úlcera gástrica ERGE Diarrea con calambres abdominales asociados Infección por *H. pylori*	Oscurecimiento de la lengua y/o las heces, náuseas, vómitos	Alergia conocida al ácido acetilsalicílico u otros salicilatos	Con frecuencia se usa como componente de un tratamiento con múltiples fármacos para la erradicación de *H. pylori* porque el bismuto impide el crecimiento de este organismo Reduce la absorción de tetraciclina, probablemente mediante su quelación o la reducción de su solubilidad como resultado de un aumento del pH gástrico La intoxicación aguda por bismuto se manifiesta mediante alteraciones gastrointestinales, estomatitis, coloración de las membranas mucosas y posible lesión renal y hepática
PROSTAGLANDINAS *Mecanismo: reducción de la secreción de ácido gástrico estimulado y basal; mejora la secreción de bicarbonato, la producción de moco y el flujo sanguíneo*				
Misoprostol	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 42			
ANTICOLINÉRGICOS *Mecanismo: reducción de la secreción de ácido mediante la inhibición de la unión de la acetilcolina (ACh) a los receptores muscarínicos de la ACh en las células parietales*				
Dicicloverina	Síndrome del colon irritable Úlcera gastroduodenal	Xerostomía, visión borrosa, taquicardia, retención de orina, estreñimiento	Edad inferior a 6 meses Lactancia Obstrucción gastrointestinal Glaucoma Miastenia grave Uropatía obstructiva Esofagitis por reflujo Colitis ulcerosa grave o megacolon tóxico	No es tan eficaz como los antagonistas del receptor H_2 o los IBP para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal

Golan3e_CH46_cast.indd 819 18/03/12 20:14

47

Farmacología integrada de la inflamación: asma

Joshua M. Galanter y Stephen Lazarus

INTRODUCCIÓN Y CASO 820-821
FISIOLOGÍA DEL TONO DE LA MUSCULATURA LISA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA 820
Fisiología de la contracción de la musculatura lisa de las vías respiratorias 820
La función inmunitaria en las vías respiratorias 822
FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA 822
El asma como enfermedad broncoconstrictora 824
El asma como enfermedad inflamatoria 824
Células T_H2 y el origen del asma 824
Células plasmáticas, IgE, mastocitos y leucotrienos 826
Eosinófilos 826
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 827
Broncodilatadores 827
Anticolinérgicos 827
Agonistas adrenérgicos β 828
Metilxantinas 829
Magnesio 829
Fármacos antiinflamatorios 829
Corticoesteroides 830
Cromolinas 830
Fármacos modificadores de la vía de los leucotrienos 831
Anticuerpos anti-IgE 831
Administración de medicamentos 832
Tratamiento clínico del asma 832
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 832
Lecturas recomendadas 833

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por una notable inflamación de dichas vías y una variabilidad exagerada de su calibre debido a una hiperrespuesta de la musculatura lisa bronquial. El asma tiene diversos síntomas, entre ellos la disnea y la sibilancia, así como la producción de moco y tos, sobre todo por la noche. El asma es tanto una enfermedad obstructiva de los pulmones como una enfermedad inflamatoria; el componente obstructivo se caracteriza por una broncoconstricción, mientras que el componente inflamatorio está marcado por edema de las vías respiratorias, hiperplasia de las células caliciformes, secreción mucosa y filtración y liberación de citocinas por parte de las células inmunitarias e inflamatorias. Aunque la obstrucción de las vías respiratorias es generalmente reversible, el asma puede producir, tras un tiempo, una remodelación de las vías respiratorias y un deterioro permanente de la función pulmonar.

Los fármacos utilizados para tratar el asma actúan de una de las dos formas siguientes: relajando la musculatura lisa bronquial o previniendo y tratando la inflamación. En este capítulo se considera que el asma es tanto una enfermedad broncoconstrictora como inflamatoria. Tras analizar el control fisiológico del tono bronquial y la función de las vías inmunitarias en las vías respiratorias, el capítulo se centra en la fisiopatología del asma. Posteriormente, se analizan los tratamientos actuales, incluida la farmacología de los broncodilatadores y de los fármacos antiinflamatorios de las vías respiratorias.

FISIOLOGÍA DEL TONO DE LA MUSCULATURA LISA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

El asma implica una disfunción de las vías que regulan tanto el tono de la musculatura lisa como la función inmunitaria de las vías respiratorias. Por ello, es importante revisar la fisiología normal de estos sistemas antes de entrar a tratar la fisiopatología del asma.

Fisiología de la contracción de la musculatura lisa de las vías respiratorias

Tal como se analizó en el capítulo 8, el sistema nervioso autónomo es el encargado de regular las respuestas involuntarias de la musculatura lisa. En las vías respiratorias, el tono **simpático** (adrenérgico) provoca broncodilatación y el tono **parasimpático** (colinérgico) broncoconstricción. El tono de la musculatura lisa bronquial también se regula mediante fibras **no adrenérgicas no colinérgicas (NANC)** que inervan el árbol respiratorio.

La inervación adrenérgica del pulmón se concentra principalmente en los vasos sanguíneos pulmonares y en las glándulas sub-

Golan3e_CH47_cast.indd 820 18/03/12 20:16

CASO

Y. es un hombre de 51 años con un largo historial de asma y alergias, que fue diagnosticado por primera vez a los 6 años. El asma había sido controlada con éxito durante muchos años mediante un tratamiento de inhalación de fluticasona (un corticoesteroide inhalado) dos veces al día y, en ocasiones, de salbutamol (un agonista adrenérgico β) siempre que notaba dificultad para respirar y sibilancias. Durante el último año, el señor Y. ha notado que los síntomas han empeorado y ha tenido ataques de asma más frecuentes, así como disnea, sibilancias y presión en el pecho cuando corría para tomar el autobús. Asimismo, la tos ha aumentado, sobre todo por la noche, y ha tenido que empezar a usar salbutamol varias veces al día.

Un día de verano caluroso y brumoso, el señor Y. comenzó a toser mucho, a tener sibilancias y disnea en reposo. Realizaba dos inhalaciones de salbutamol, pero esto prácticamente no le aliviaba. Llamó a su médico, pero le costaba incluso terminar las frases, por lo que éste le aconsejó que fuera inmediatamente al servicio de urgencias.

Al acudir a urgencias, se le administró inmediatamente salbutamol mediante un nebulizador y una dosis alta de metilprednisolona (un corticoesteroide). Aunque se sintió mejor, aún notaba opresión en el pecho y, al examinarlo, los sonidos respiratorios eran apagados. Afortunadamente, gracias a la administración continua de salbutamol nebulizado y a un tratamiento con ipratropio inhalado (un agente anticolinérgico), el señor Y. empezó a sentirse mejor durante las horas siguientes. Fue hospitalizado durante 2 días y lo enviaron a su casa con una dosis gradualmente reducida de prednisona, un corticoesteroide oral.

Al acudir a la cita de seguimiento con su neumólogo, el señor Y. le expresó su preocupación por el empeoramiento del asma, ya que, aunque la crisis pasó, seguía teniendo síntomas de asma frecuentes, y los exámenes y las pruebas de función pulmonar sugerían que su función pulmonar se había reducido de forma importante. Su neumólogo le preguntó por el seguimiento del tratamiento y hablaron sobre la forma correcta de utilizar los inhaladores; entre otras cosas, sobre la utilización de un separador con el inhalador de fluticasona y la necesidad de que el señor Y. se enjuagara la boca después de utilizarlo. Además, el neumólogo del Sr. Y. aumentó la intensidad del tratamiento farmacológico añadiendo salmeterol, un agonista β de larga duración y montelukast, un antagonista de los receptores de los cisteinil leucotrienos.

Tres meses más tarde, el señor Y. informó de que sus síntomas iniciales habían mejorado, aunque, en ese tiempo, tuvo una exacerbación del asma que requirió tratamiento con prednisona. Como su asma seguía sin estar totalmente controlada y las pruebas de laboratorio revelaban cifras elevadas de IgE, el neumólogo recomendó a su paciente que iniciara un tratamiento con omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE. El señor Y. recibió dos inyecciones al mes de omalizumab y las exacerbaciones del asma fueron menos frecuentes.

Preguntas

1. ¿Por qué desarrolló asma el señor Y.?
2. ¿Por qué al principio se trató al señor Y. con un corticoesteroide inhalado (fluticasona), dos veces al día, y un agonista adrenérgico β (salbutamol), a demanda?
3. ¿Por qué era preferible mantener al señor Y. con un tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides inhalados (fluticasona) en vez de con corticoesteroides sistémicos? ¿Por qué fue necesario administrarle corticoesteroides sistémicos (metilprednisolona por vía intravenosa y prednisona por vía oral) para tratar las exacerbaciones del asma?
4. ¿Cómo previene el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, las exacerbaciones del asma?

mucosas. La inervación adrenérgica del músculo liso bronquial es escasa. No obstante, las células de la musculatura lisa de la vía respiratoria tienen **receptores adrenérgicos β_2** (y, en menor medida, receptores adrenérgicos β_1) que responden a las catecolaminas circulantes. Los receptores adrenérgicos β_2 son activados por la **adrenalina,** que es secretada por la médula suprarrenal y provoca broncodilatación. La adrenalina exógena **(epinefrina)** fue uno de los primeros tratamientos farmacológicos para el asma y todavía está presente en algunos medicamentos que pueden comprarse sin receta. Los más nuevos y selectivos agonistas adrenérgicos β_2, como el **salbutamol** utilizado por el señor Y., son considerados en la actualidad broncodilatadores de primera línea para el tratamiento de los síntomas asmáticos agudos.

El nervio vago aporta la inervación parasimpática de los pulmones. Las células de la musculatura lisa de la vía respiratoria tienen **receptores muscarínicos,** sobre todo el subtipo excitatorio de receptor muscarínico M_3. Las neuronas posganglionares parasimpáticas liberan acetilcolina, que estimula estos receptores muscarínicos y provoca broncoconstricción. Las neuronas parasimpáticas desempeñan un papel importante en el mantenimiento del tono de la musculatura lisa de la vía respiratoria, y los **agentes anticolinérgicos** pueden provocar broncorrelajación. Estos fármacos se emplean principalmente en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (v. cuadro 47-1), pero también pueden utilizarse para el tratamiento de la exacerbación del asma aguda (como en el caso del señor Y.) o cuando los agonistas adrenérgicos β están contraindicados.

Las fibras NANC de la vía respiratoria están, principalmente, bajo el control del sistema parasimpático. Estas fibras pueden ser estimuladoras (cuando provocan broncoconstricción) o inhibidoras (cuando provocan broncodilatación). Las fibras NANC no liberan noradrenalina ni acetilcolina, pero sí neuropéptidos. La **neurocinina A, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, la bradicinina, la taquicinina y el neuropéptido Y** son broncoconstrictores liberados por las fibras NANC, mientras que el **óxido nítrico (NO) y el polipéptido intestinal vasoactivo** se liberan para provocar broncorrelajación. Aunque aún no se han desarrollado fármacos que utilicen el sistema NANC, el NO es un marcador de la intensidad de la inflamación de las vías respiratorias, y su medición se ha utilizado para valorar la gravedad del asma y seleccionar un tratamiento en consecuencia.

CUADRO 47-1. Farmacología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Con la denominación de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** se describe una serie de trastornos que dan lugar a una enfermedad pulmonar obstructiva. Al contrario que el asma, la EPOC no suele ser reversible. Ésta es provocada por una respuesta inflamatoria anómala a la inhalación de una sustancia ambiental agresiva. En el 90 % de los casos, esta agresión a los pulmones la provoca el humo del tabaco. Desde el punto de vista clínico, la EPOC se divide en dos enfermedades que suelen solaparse: el **enfisema** y la **bronquitis crónica.** El enfisema pulmonar se caracteriza por la dilatación de los alvéolos provocada por la destrucción de las paredes alveolares y por una pérdida de la recuperación elástica pulmonar, mientras que la bronquitis crónica es un diagnóstico clínico realizado basándose en una tos crónica mantenida durante 3 meses o más, a lo largo de 2 años consecutivos, y que no puede ser atribuida a otra causa.

Como se ha explicado anteriormente, la EPOC es provocada por una respuesta anómala a la inhalación del humo del tabaco o de otros agentes tóxicos. Al contrario de lo que ocurre con el asma, donde las principales células inflamatorias son los linfocitos T $CD4^+$, los linfocitos B, los mastocitos y los eosinófilos, la respuesta inflamatoria al humo del tabaco es principalmente neutrofílica y monocítica. El humo que produce el tabaco estimula a los macrófagos alveolares residentes para que produzcan quimiocinas que atraen a los neutrófilos. Estos neutrófilos y los macrófagos residentes liberan proteinasas, sobre todo **metaloproteinasas de la matriz.** Las proteinasas degradan la elastina, que permite la recuperación elástica del alvéolo, así como otras proteínas que componen la matriz que sostiene el parénquima pulmonar. Posteriormente, las células alveolares mueren, debido a que no pueden anclarse sobre la degradada matriz y a las acciones tóxicas de las células inflamatorias y de la agresión ambiental. Como resultado, los alvéolos se degradan y se fusionan, formando el agrandamiento característico de los espacios aéreos típicos del enfisema. También hay una mayor producción de moco y fibrosis, aunque los mecanismos que subyacen a estos fenómenos patológicos no se han caracterizado adecuadamente.

Aunque es tentador pensar que la inflamación en la EPOC puede controlarse mediante la inhalación de corticoesteroides, los esteroides aportan, desafortunadamente, un beneficio limitado al tratamiento de esta enfermedad. La falta de eficacia de los esteroides puede deberse al hecho de que las células inflamatorias responsables de la EPOC son macrófagos y neutrófilos, que responden menos que los linfocitos y los eosinófilos a la acción de los corticoesteroides. Es más, la actividad de la histona desacetilasa está disminuida en la EPOC, por lo que la inhibición de factores de transcripción proinflamatorios es limitada. Varios estudios han analizado los efectos de la inhalación de corticoesteroides en la función pulmonar de enfermos con EPOC, pero ninguno ha encontrado ningún beneficio estadísticamente importante. No obstante, sí se ha descubierto que la inhalación de corticoesteroides reduce la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones agudas de la EPOC. Por tanto, aunque los corticoesteroides no suelen recomendarse para tratar la EPOC, pueden ser beneficiosos para pacientes que desarrollan exacerbaciones graves y frecuentes.

Como los cisteinil leucotrienos, los mastocitos y la IgE no desempeñan ningún papel en la fisiopatología de la EPOC, los tratamientos específicos para el asma que tienen como dianas estas vías no son útiles en la EPOC. Resulta interesante que, pese a que el **leucotrieno B_4 (LTB_4)** es un factor quimiotáctico potente para los neutrófilos, los estudios clínicos sobre el antagonismo del LTB_4 no han mostrado ningún beneficio hasta la fecha.

Los broncodilatadores producen sólo una modesta mejora en el flujo respiratorio de los pacientes con EPOC. No obstante, incluso una pequeña mejora en el flujo de aire puede mejorar significativamente los síntomas en pacientes con EPOC, sobre todo en aquellos cuyos pulmones se hayan hiperinsuflado. El asma cursa con crisis agudas cada cierto tiempo, mientras que la mayoría de los pacientes que sufren la EPOC tienen dificultad crónica para respirar, que empeora al realizar esfuerzos. Por tanto, para la EPOC, los fármacos sintomáticos (aliviadores) de acción corta son menos beneficiosos que los de acción prolongada. Tanto los agonistas adrenérgicos β como los fármacos anticolinérgicos inhalados provocan broncodilatación en la EPOC. No obstante, muchos pacientes con EPOC tienen una arteriopatía coronaria concomitante, por lo que, para este grupo de pacientes, los fármacos anticolinérgicos pueden ser preferibles. Existen pruebas de que los efectos broncodilatadores de los fármacos agonistas β y anticolinérgicos (y de la teofilina) son aditivos, por lo que los pacientes con EPOC grave pueden beneficiarse de una combinación de tratamientos, como formoterol y tiotropio.

La función inmunitaria en las vías respiratorias

Tal como se describe en el capítulo 41, los **linfocitos T** desempeñan un papel fundamental en el control de la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T se clasifican en células **T_C $CD8^+$ (citotóxicas),** que son las mediadoras de la inmunidad adaptativa celular y **células T_H $CD4^+$ (cooperadoras),** que regulan las respuestas inmunitarias adaptativas. Las células T_H se subclasifican en células **T_H1** y **T_H2** basándose en las citocinas que producen. Las células T_H1, que producen sobre todo **interferón γ (IFN-γ)**, **interleucina (IL) 2** y **factor de necrosis tumoral α (TNF-α),** favorecen una respuesta inmunitaria celular que implica a los linfocitos T. Por otra parte, las células T_H2 producen **IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10** e **IL-13** y favorecen una respuesta inmunitaria humoral que implica la producción de anticuerpos por parte de las células B. Dado que las citocinas producidas por la activación de las células T_H1 y T_H2 se inhiben mutuamente, cualquier estímulo inmunitario desencadena de manera predominante una u otra respuesta (fig. 47-1).

Todo el mundo inhala continuamente aeroalérgenos ambientales, como pelo de gato, polen, ácaros del polvo, y toda una serie de antígenos. Estos alérgenos son fagocitados por las células presentadoras de antígenos que recubren las vías respiratorias. Las células T_H reconocen a los antígenos como extraños y generan una cantidad pequeña de anticuerpos IgG y una respuesta de baja intensidad de los linfocitos T_H1 mediada principalmente por el IFN-γ. No obstante, en el asma suele haber una respuesta exagerada de los linfocitos T_H2, lo que genera la inflamación de las vías respiratorias y la hiperrespuesta bronquial (v. fig. 47-1).

► FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

El asma es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación de las vías respiratorias, hiperrespuesta de la musculatura

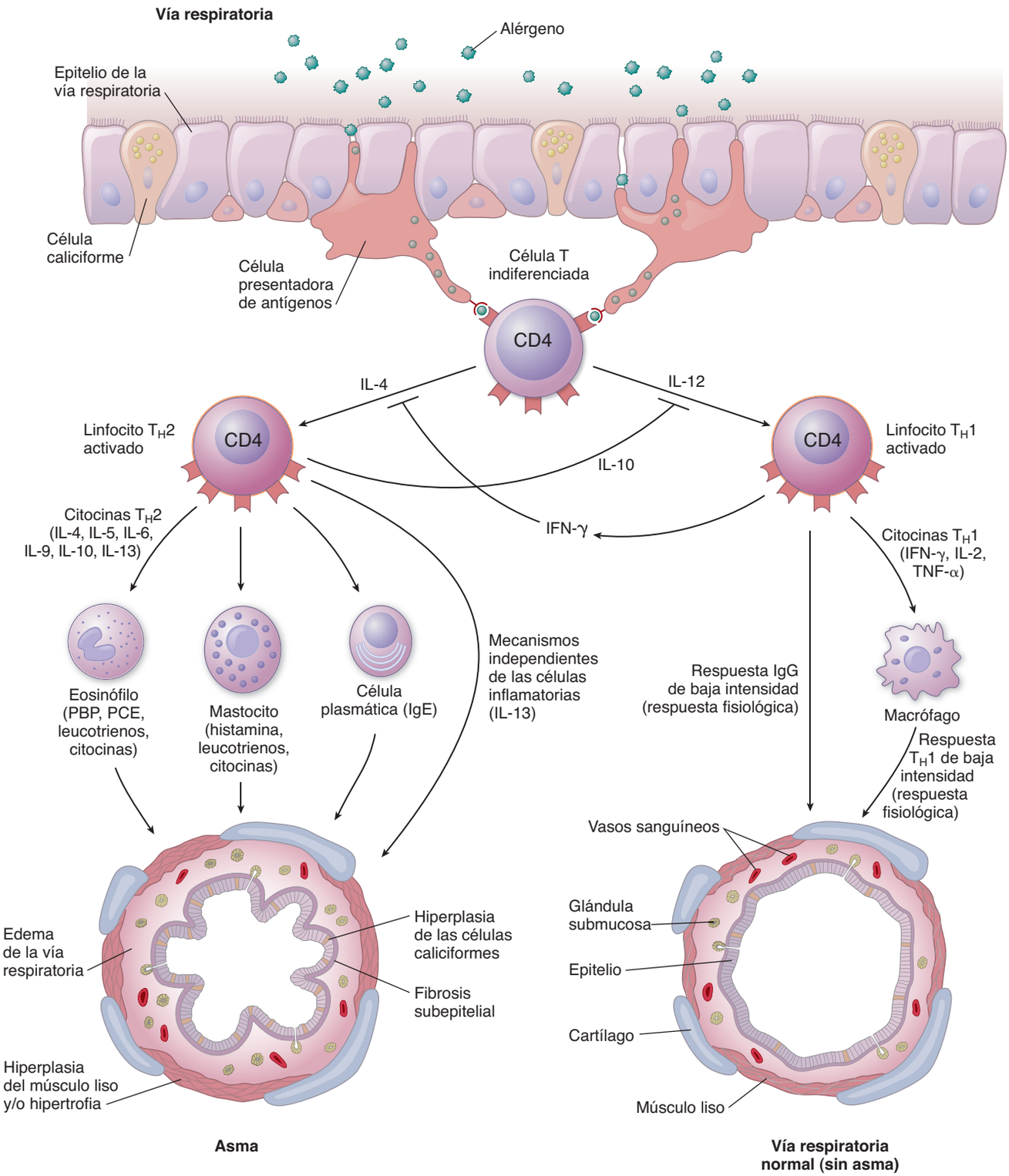


FIGURA 47-1. Orígenes de la respuesta inmunitaria asmática. En personas no atópicas, los antígenos derivados de los alérgenos son presentados por células dendríticas presentadoras de antígenos con el fin de generar una respuesta fisiológica T_H1 de baja intensidad. Esta respuesta no provoca inflamación de las vías respiratorias ni broncoconstricción *(parte derecha de la figura).* El interferón γ (IFN-γ), producido por los linfocitos T_H1 activados, da lugar a una respuesta T_H2. En las personas con predisposición a sufrir asma, los antígenos derivados de los alérgenos presentados a las células T $CD4^+$ inmaduras hacen que estas células se diferencien como linfocitos T_H2 activados. Los linfocitos T_H2 liberan citocinas que reclutan a otras células inflamatorias, como eosinófilos, mastocitos y células B productoras de IgE. Todas juntas, estas células producen una respuesta inflamatoria en la vía respiratoria. Las células T_H2 activadas también inducen directamente una respuesta asmática, en parte mediante la liberación de IL-13. El resultado global –hiperrespuesta de las vías respiratorias, producción de moco por parte de las células caliciformes, edema de la vía respiratoria, fibrosis subepitelial y broncoconstricción– constituye la respuesta asmática *(parte izquierda de la figura).* PBP, proteína básica principal; PCE, proteína catiónica eosinófila.

lisa de las vías respiratorias y broncoconstricción sintomática. Dado que la característica clínica principal del asma es la broncoconstricción, un acercamiento simplista que pretenda comprender la enfermedad se centraría en la contracción de la musculatura lisa de las vías respiratorias. No obstante, a un nivel fundamental, el asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias y el tratamiento de la inflamación subyacente es crucial para mantener su funcionamiento normal. Por ello, como se especifica más adelante, el tratamiento del asma emplea fármacos tanto broncodilatadores como antiinflamatorios.

El asma como enfermedad broncoconstrictora

La tendencia de las vías respiratorias asmáticas a estrecharse en respuesta a una gran variedad de estímulos como alérgenos, irritantes ambientales, ejercicio, aire frío e infecciones, se denomina **hiperrespuesta.** Dos características de la hiperrespuesta de las vías respiratorias diferencian la respuesta asmática a los estímulos de la respuesta no asmática: la **hipersensibilidad** y la **hiperreactividad.** La hipersensibilidad produce una respuesta normal con estímulos anormalmente bajos; es decir, las vías respiratorias de los asmáticos se estrechan ante los estímulos que no suelen provocar ninguna respuesta en las personas normales. La hiperreactividad consiste en una respuesta exagerada ante estímulos normales; es decir las vías respiratorias de los asmáticos responden con demasiado vigor. En la figura 47-2, la hipersensibilidad desplaza hacia la izquierda la curva de respuesta a los estímulos, mientras que la hiperreactividad experimenta un desplazamiento hacia arriba. La respuesta asmática completa representa la combinación de la hipersensibilidad y la hiperreactividad.

Las causas de la hiperrespuesta de las vías respiratorias en el asma no han sido totalmente dilucidadas. La respuesta hiperreactiva puede explicarse por las alteraciones de la masa de la musculatura lisa de las vías respiratorias debido al aumento de tamaño (hipertrofia) y del número (hiperplasia) de miocitos que tiene lugar como respuesta a la inflamación (v. fig. 47-1). La respuesta hipersensible se debe a las alteraciones del acoplamiento de excitación-contracción de la musculatura lisa. Entre los posibles mecanismos de alteración del acoplamiento en casos de asma podemos encontrar una respuesta mayor de los canales de liberación de calcio intracelular, mayor sensibilización al calcio, y cambios en la expresión de los canales iónicos, receptores y segundos mensajeros.

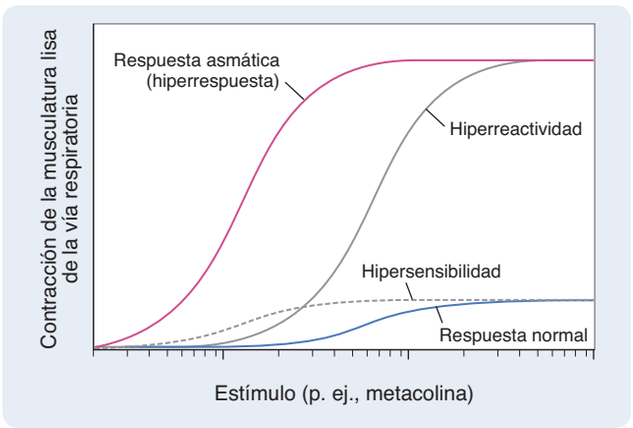


FIGURA 47-2. Hiperrespuesta de las vías respiratorias en el asma. Las personas sin asma reaccionan ante un estímulo con una respuesta de baja intensidad que produce una pequeña contracción de la musculatura lisa en exposiciones elevadas (respuesta normal). Las vías respiratorias de un paciente asmático responden con contracciones exageradas de la musculatura lisa (broncoconstricción) ante un ligero estímulo (hiperrespuesta). Los dos componentes de la hiperrespuesta son hipersensibilidad (respuesta normal ante estímulos de intensidad anormalmente baja) e hiperreactividad (respuesta exagerada ante estímulos de intensidad normal).

El asma como enfermedad inflamatoria

Pese a que los primeros síntomas (sibilancias y disnea) de la mayoría de los pacientes asmáticos son debidos a una broncoconstricción, la causa subyacente del asma es una inflamación alérgica de las vías respiratorias. El proceso inflamatorio se manifiesta histológicamente como edema de las vías respiratorias, hiperplasia de las células caliciformes, fibrosis subepitelial, hipersecreción mucosa, e infiltración por una variedad de células inflamatorias, como linfocitos T_H2, células presentadoras de antígenos, células plasmáticas, mastocitos, neutrófilos y eosinófilos (v. fig. 47-1). La inflamación de las vías respiratorias puede dar lugar a una tos crónica en los asmáticos, incluso en aquellos que no han desarrollado broncoconstricción sintomática (este diagnóstico se conoce como **asma con predominio de tos**). Muchos mediadores inflamatorios y citocinas rigen la interacción entre las distintas células inmunitarias. Los medicamentos antiinflamatorios, sobre todo los corticoesteroides, son básicos en el tratamiento farmacológico del asma. A medida que la compleja fisiopatología del asma se vaya dilucidando, se irán desarrollando tratamientos más específicos.

Células T_H2 y origen del asma

Pese a que las causas concretas del asma no se conocen con exactitud, una de las teorías sugiere que el asma (y otras enfermedades alérgicas) surge como resultado de un desequilibrio inmunitario que favorece a los linfocitos T_H2 en detrimento de los linfocitos T_H1. Los linfocitos T_H2 contribuyen al asma mediante tres mecanismos. En primer lugar, en los pacientes con predisposición hereditaria a la **atopia** (del griego, «fuera de lugar»), un alérgeno puede desencadenar una respuesta de **hipersensibilidad de tipo I.** En personas normales (no atópicas), el alérgeno es fagocitado por las células presentadoras de antígenos, lo que estimula una respuesta T_H1 de baja intensidad y la producción apropiada de anticuerpos IgG dirigidos contra el alérgeno. No obstante, en personas atópicas, el mismo alérgeno provoca una potente respuesta T_H2 a través de la liberación de IL-4, lo que hace que los linfocitos B produzcan cantidades desproporcionadas de anticuerpos IgE dirigidos contra el alérgeno (v. fig. 47-1). Los anticuerpos IgE se unen a receptores IgE de alta afinidad en los mastocitos, y las sucesivas uniones a los receptores IgE debidas a nuevas exposiciones al alérgeno provocan la desgranulación de los mastocitos y desencadenan una reacción alérgica (fig. 47-2, v. a continuación). En segundo lugar, las células T_H2 pueden inducir directamente una reacción de **hipersensibilidad de tipo IV** mediante la producción de IL-13 (y, en menor medida, de IL-4). En las vías respiratorias, la IL-13 provoca hiperplasia de las células caliciformes, mayor producción de moco, e hiperplasia y/o hipertrofia de la musculatura lisa (v. fig. 47-1). En tercer lugar, los linfocitos T_H2 reclutan eosinófilos mediante la producción de IL-5, así como de GM-CSF (factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos-macrófagos) e IL-4. Estas citocinas (sobre todo la IL-5) provocan una proliferación y liberación de eosinófilos de la médula ósea y promueven la supervivencia de éstos en la circulación y en los tejidos. Como ocurre con muchos pacientes con asma, el señor Y. tenía una elevada concentración de eosinófilos circulantes y valores elevados de IgE sérica.

¿Qué provoca el desequilibrio entre los linfocitos T_H1 y T_H2 en pacientes con asma? Aunque las razones exactas aún no se han aclarado totalmente, lo más probable es que estén relacionadas

con efectos ambientales en personas genéticamente predispuestas. Existen estudios epidemiológicos que han descubierto que la exposición a la tuberculosis y a virus como el sarampión y la hepatitis A previenen el desarrollo de asma. Tener hermanos mayores y/o relacionarse con otros niños al asistir a una guardería (ambos casos asociados a una exposición mayor a agentes infecciosos) también se asocia con una incidencia menor de asma. Vivir en un ambiente rural (donde existe un contacto importante con endotoxinas bacterianas) también proporciona protección. Una importante teoría sugiere que el «estilo de vida occidental», incluida una exposición menor, en los primeros años, a los microbios que engendran respuestas de linfocitos T_H1, contribuye al desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas en personas susceptibles. Pese a que esta «hipótesis de la higiene» puede que sea demasiado simplista para explicar los orígenes de una enfermedad tan compleja como el asma, constituye un modelo útil para enfocar la enfermedad y proporciona una posible explicación al gran aumento de la incidencia del asma en el hemisferio occidental. Es

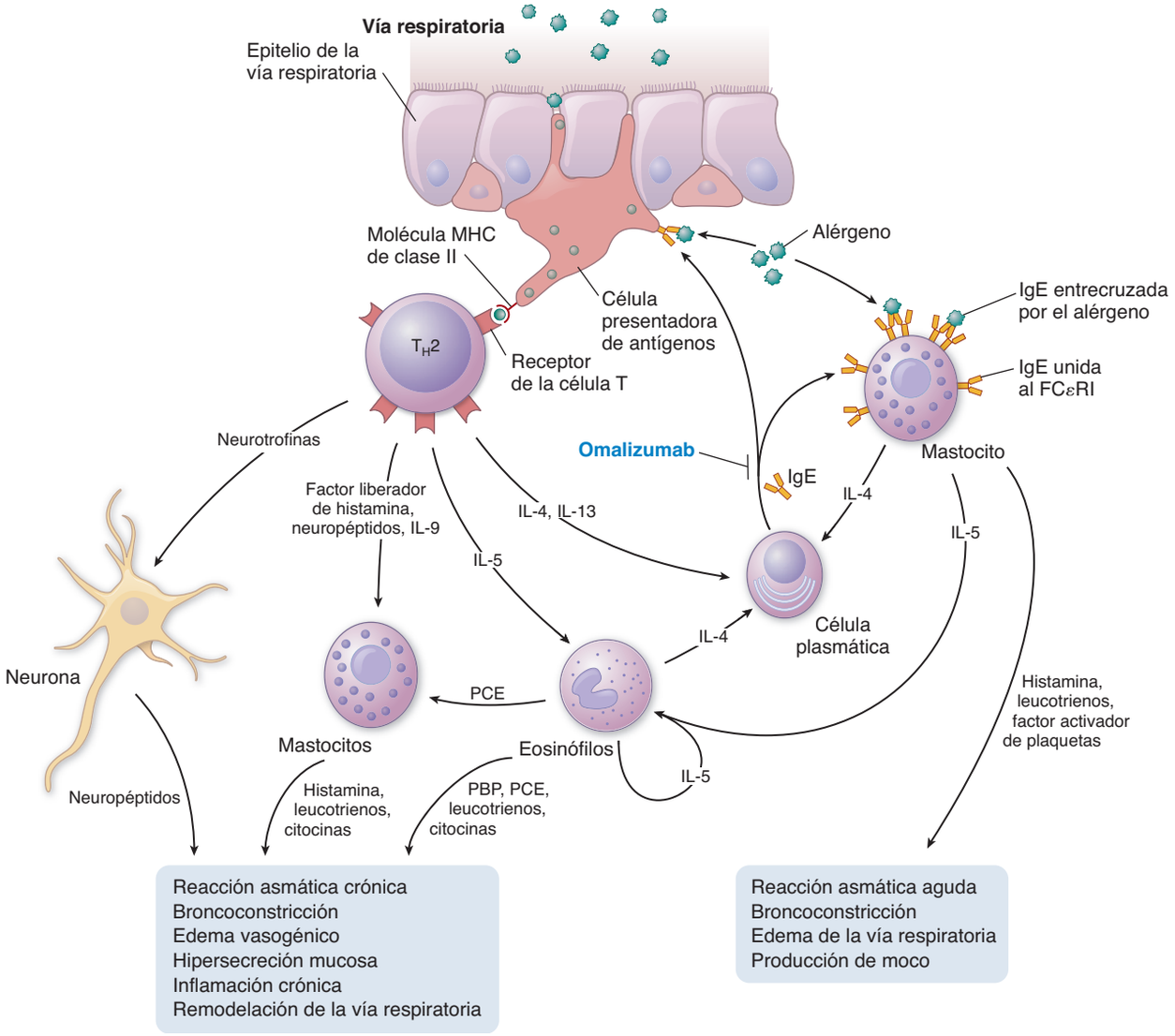


FIGURA 47-3. La respuesta alérgica en el asma. El asma produce respuestas inflamatorias crónicas y agudas en las vías respiratorias. Las células presentadoras de antígenos fagocitan y procesan los alérgenos, presentando los antígenos a las células T $CD4^+$. Estas células se diferencian en linfocitos T_H2 productores de citocinas. Las células T_H2 activadas liberan IL-4, IL-13 e IL-5, que reclutan células B y eosinófilos. Las células B se diferencian en células plasmáticas productoras de IgE. La IgE se une a los receptores de FCεRI en los mastocitos y las células presentadoras de antígenos. En una nueva exposición al alérgeno, la IgE unida al FCεRI está entrecruzada, lo que induce al mastocito a desgranularse y liberar mediadores de la inflamación preformados y recién sintetizados, como histamina, cisteninil leucotrienos, factor activador de plaquetas, así como otras citocinas. Estas citocinas provocan una inflamación aguda de la vía respiratoria y producen síntomas asmáticos agudos («ataque» de asma o exacerbación). De modo crónico, las células T_H2 activadas y los mastocitos producen IL-5 circulante que recluta eosinófilos, y las células T_H2 liberan productos que estimulan los mastocitos locales y las neuronas. Juntos, los mediadores de la inflamación y las enzimas catabólicas producidas por los eosinófilos, mastocitos y neuronas provocan una inflamación crónica de la vía respiratoria y dan lugar a una remodelación de ésta.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el dominio FCεRI de unión de la IgE. Al evitar que la IgE se una a su receptor IgE (FCεRI) en los mastocitos o en las células presentadoras de antígenos, ante una reexposición al alérgeno, el omaluzimab inhibe la desgranulación de los mastocitos, modulando la reacción asmática aguda. El omalizumab también disminuye la expresión del dominio FCεRI en las células presentadoras de antígenos, lo que disminuye el procesamiento del antígeno y su presentación a los linfocitos $CD4^+$. Al haber menos células T inmaduras que son inducidas por los alérgenos a diferenciarse en linfocitos T_H2, la reacción asmática crónica también se atenúa. PBP, proteína básica principal; PCE, proteína catiónica eosinófila.

imposible saber exactamente qué provocó el asma del señor Y.; no obstante, el hecho de que tuviera rinitis alérgica y valores elevados de IgE sugiere que tenía una predisposición atópica provocada por alérgenos ambientales.

Células plasmáticas, IgE, mastocitos y leucotrienos

Como ya se ha mencionado, la respuesta de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE es un mecanismo por el cual los alérgenos provocan los síntomas patológicos y clínicos del asma (v. fig. 47-3). La respuesta alérgica se inicia cuando una célula dendrítica fagocita un alérgeno inhalado. La célula dendrítica presenta el alérgeno procesado a las células T_H2 y las activa. Las células T_H2 activadas se unen a los linfocitos B y los activan a través de los receptores CD40 de la superficie de la célula B. Las células T_H2 activadas también generan IL-4 e IL-13, lo que induce la transformación de las células B en células plasmáticas productoras de IgE.

La IgE circula brevemente en el torrente sanguíneo antes de unirse a los receptores IgE de alta afinidad **(FCεRI)** en los mastocitos. En una reexposición, el alérgeno se une a la IgE unida al mastocito y entrecruza los receptores FCεRI, activando así al mastocito. El mastocito activado se desgranula, liberando los mediadores de la inflamación preformados. Entre estas moléculas se encuentra la **histamina,** enzimas proteolíticas y ciertas citocinas (como el **factor activador de plaquetas**). El mastocito activado también libera **ácido araquidónico** de su membrana plasmática y produce **leucotrienos** y **prostaglandina D_2** (fig. 47-4).

De forma inmediata, la desgranulación de los mastocitos produce broncoconstricción e inflamación de las vías respiratorias. La histamina liberada por los mastocitos promueve efusión capilar, lo que produce edema de las vías respiratorias. Los mastocitos también liberan **leucotrieno C_4 (LTC_4),** que posteriormente se convierte en **LTD_4** y **LTE_4** (v. cap. 42). Estos tres leucotrienos, llamados **cisteinil leucotrienos,** son centrales para la fisiopatología del asma, ya que inducen una notable broncoconstricción. *El LTD_4 es 1 000 veces más potente que la histamina a la hora de producir broncoconstricción*. Los leucotrienos también provocan hipersecreción mucosa, efusión capilar y edema vasogénico, además de reclutar más células inflamatorias. El efecto de los leucotrienos, aunque tiene un inicio más lento, es más poderoso y duradero que el de los mediadores preformados. Dado su efecto retardado pero potente, los leucotrienos recibieron el nombre de **sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A)** antes de que se identificaran sus verdaderas estructuras.

Los mastocitos reclutan otras células inflamatorias a través de la liberación de citocinas. Esto produce una reacción retardada que se desarrolla pasadas de 4 h a 6 h tras la exposición al alérgeno (v. fig. 47-3). Los mastocitos también liberan **triptasa,** una proteasa que activa los receptores de las células epiteliales y endoteliales, lo que induce la expresión de moléculas de adhesión que atraen a los eosinófilos y basófilos. La triptasa también es un mitógeno del músculo liso que provoca hiperplasia de las células de la musculatura lisa de las vías respiratorias y contribuye a la hiperrespuesta de estas vías. La producción de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN-γ y TNF-α por parte de los mastocitos contribuye a la inflamación crónica y a la reacción asmática crónica. Finalmente, los mastocitos liberan proteasas y proteoglucanos que actúan sobre las estructuras de sostén de las vías respiratorias y producen cambios crónicos en éstas (lo que también se denomina **remodelación de las vías respiratorias**). Al contrario de lo que ocurre con el componente reversible de la broncoconstricción que caracteriza a la reacción asmática aguda, la remodelación de las vías respiratorias inducida por la inflamación crónica puede provocar un deterioro irreversible en la función pulmonar.

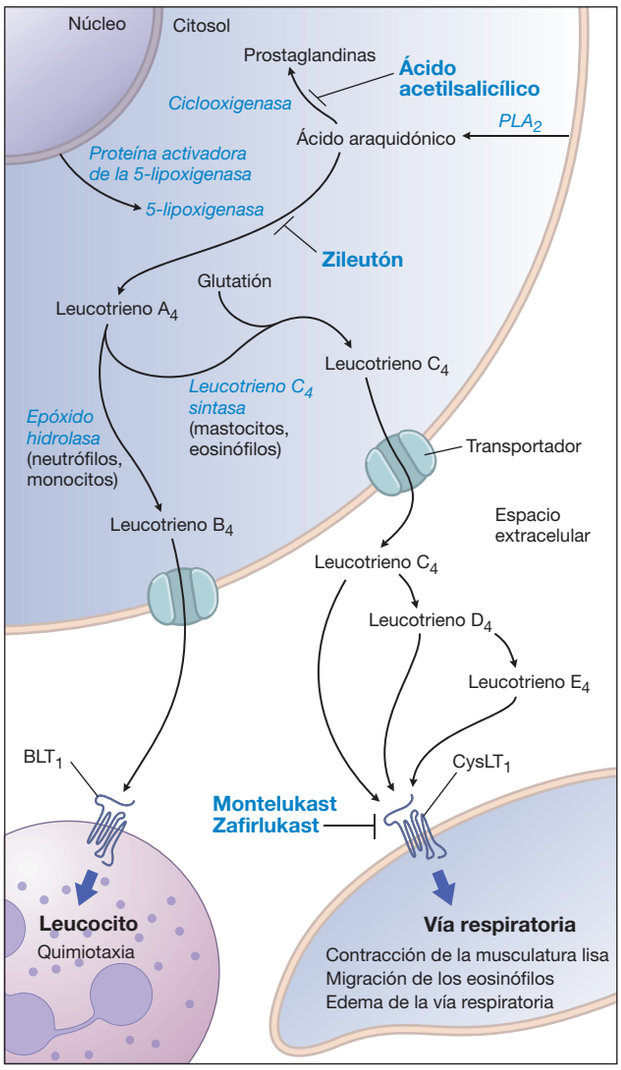


FIGURA 47-4. Vía de los leucotrienos en el asma. Los leucotrienos están entre los broncoconstrictores conocidos más potentes, y son mediadores importantes de la inflamación en la vía respiratoria. Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos o la unión de los leucotrienos a sus receptores se emplean en el tratamiento del asma. Los leucotrienos se forman cuando el ácido araquidónico se libera desde la cara interna de la membrana plasmática por la acción de la fosfolipasa A_2 (PLA_2). El ácido araquidónico se convierte en leucotrieno A_4 (LTA_4) por la acción de la 5-lipoxigenasa. Ésta es activada por la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) unida a la membrana. El LTA_4 se convierte en leucotrieno C_4 (LTC_4) por la acción de la sintasa del LTC_4 en los mastocitos y eosinófilos, y es transportado fuera de la célula. El LTC_4 se convierte en leucotrieno D_4 y, posteriormente, en leucotrieno E_4; estos tres cisteinil leucotrienos se unen a los receptores $CysLT_1$ expresados en las células de la musculatura lisa de la vía respiratoria, lo que produce broncoconstricción y edema de la vía respiratoria. El LTA_4 se convierte en leucotrieno B_4 (LTB_4) por la epóxido hidrolasa en los neutrófilos y monocitos. El LTB_4 es transportado fuera de la célula y se une a los receptores BLT_1 expresados en los leucocitos, lo que induce el reclutamiento y la quimiotaxia de los leucocitos. La vía de los leucotrienos puede ser inhibida con zileutón, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, o con montelukast y zafirlukast, antagonistas de los receptores $CysLT_1$.

Eosinófilos

El papel fisiológico principal de los eosinófilos es la defensa contra las infecciones parasitarias. Los eosinófilos se originan en la médula ósea y se estimulan mediante las IL-4, IL-5 y el GM-CSF producidos por los linfocitos T_H2 y los mastocitos. Los eosinófilos migran desde el torrente sanguíneo a las vías respi-

ratorias uniéndose a moléculas de adhesión específicas, sobre todo a las VCAM-1 y desplazándose mediante los gradientes de quimiocinas hasta las zonas inflamadas. Una vez reclutados en las vías respiratorias, los eosinófilos desempeñan un papel complejo y multifuncional en el asma. Los eosinófilos activados segregan gránulos citotóxicos que provocan lesión en el tejido local y también: la remodelación de las vías respiratorias, que los mediadores lipídicos y neuromoduladores afecten al tono de las vías respiratorias, y que las citocinas y quimiocinas recluten otras células inflamatorias.

Los gránulos tóxicos de los eosinófilos contienen una serie de proteínas catiónicas –entre las cuales se encuentra la **proteína básica principal (PBP),** la **proteína catiónica eosinófila (PCE),** la **peroxidasa de eosinófilos** y una **neurotoxina derivada de eosinófilos**– que lesionan directamente el epitelio bronquial. Por ejemplo, la PCE daña la integridad de las membranas de las células diana al formar poros selectivos de iones insensibles al voltaje. Por otro lado, la peroxidasa de eosinófilos cataliza la producción de especies del oxígeno altamente reactivas que oxidan las proteínas de las células diana y provocan apoptosis.

Los eosinófilos también producen **metaloproteinasas de la matriz,** que contribuyen a la remodelación de las vías respiratorias.

Los eosinófilos contribuyen directa e indirectamente a la hiperrespuesta de las vías respiratorias. La PBP y la PCE afectan al tono de la musculatura lisa y producen hiperrespuesta al aumentar las concentraciones de calcio intracelular y dañar los receptores muscarínicos M_2 inhibidores, lo que aumenta el tono vagal. Los cisteinil leucotrienos derivados de los eosinófilos y los neuropéptidos (como la sustancia P) aumentan la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la hipersecreción mucosa y la contracción de la musculatura lisa de las vías respiratorias.

Finalmente, los eosinófilos son células inmunomoduladoras que pueden ampliar la respuesta inmunitaria en el asma. Los eosinófilos aumentan la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y, por tanto, reclutan otras células inflamatorias. Por otra parte, los eosinófilos también son células presentadoras de antígenos capaces de activar los linfocitos T.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Los fármacos utilizados para tratar el asma se dividen en dos amplias categorías: **sintomáticos** (que alivian la crisis asmática) y **controladores** (también llamados **preventivos**). Esta distinción subraya la utilización clínica de dichos fármacos y ayuda a los pacientes a comprender y a cumplir el tratamiento prescrito. Este esquema de clasificación también está relacionado con los mecanismos de acción de los fármacos antiasmáticos. *Por lo general, los broncodilatadores, que alivian la broncoconstricción de la musculatura lisa, se utilizan como sintomáticos, mientras que los medicamentos antiinflamatorios, que reducen la inflamación de las vías respiratorias, se emplean como controladores.* También hay pruebas de que ciertos fármacos –como las **metilxantinas,** por ejemplo– tienen efectos broncodilatadores y antiinflamatorios a la vez. Al principio del caso introductorio, el señor Y. utilizaba un corticoesteroide inhalado (fluticasona) como controlador, combinado con salbutamol (un agonista β_2 de acción corta) como sintomático.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores afectan al tono de la musculatura lisa al actuar sobre los receptores del sistema nervioso y como vías de señalización. La activación simpática (mediada principalmente por los receptores adrenérgicos β_2) provoca broncodilatación, mientras que la estimulación parasimpática (mediada por los receptores acetilcolínicos muscarínicos) provoca broncoconstricción. Dado que los simpaticomiméticos provocan una relajación rápida de la musculatura lisa de las vías respiratorias, los agonistas adrenérgicos β_2 son particularmente eficaces en el alivio de los síntomas agudos del asma.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos fueron los primeros fármacos utilizados para tratar el asma en la medicina occidental. Ya en 1896, el libro de Stedman *Twentieth Century Practice of Modern Medical Science* sugería que los ataques de asma podían tratarse fumando «cigarrillos para el asma» que contuvieran **estramonio** extraído de la planta *Datura stramonium.* Los ingredientes activos del estramonio eran alcaloides de belladona anticolinérgicos. Hasta hoy, las exacerbaciones de asma que no responden a los agonistas adrenérgicos β_2, o aquellos casos en los que los agonistas β estén contraindicados (como en pacientes con isquemia cardíaca o arritmia), pueden tratarse con **bromuro de ipratropio.**

El bromuro de ipratropio es una sal de amonio cuaternario derivada de la **atropina.** Dado que el epitelio respiratorio absorbe en gran medida la atropina inhalada, esto provoca diversos efectos anticolinérgicos sistémicos, como taquicardia, náuseas, sequedad bucal, estreñimiento y retención urinaria. Al contrario de lo que ocurre con la atropina, el ipratropio se absorbe en cantidades no significativas, por lo que estos efectos adversos sistémicos se minimizan. No obstante, el ipratropio inhalado puede provocar sequedad bucal y trastornos gastrointestinales al depositarse en la boca y ser absorbido oralmente de forma involuntaria. Si el ipratropio nebulizado entrara de forma involuntaria en el ojo, puede producir midriasis (dilatación de la pupila) y aumentar la presión intraocular, lo que daría lugar a un glaucoma de ángulo cerrado.

El **tiotropio** es un fármaco anticolinérgico de acción prolongada que se utiliza comúnmente para tratar la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC;** v. cuadro 47-1). Al igual que el ipratropio, el tiotropio es una sal de amonio cuaternario que produce menos efectos sistémicos, ya que no se absorbe sistémicamente al inhalarlo.

La atropina, el ipratropio y el tiotropio son antagonistas competitivos de los receptores acetilcolínicos muscarínicos. De los cuatro subtipos de receptores muscarínicos expresados en el pulmón (M_1, M_2, M_3 y M_4), el receptor excitatorio M_3 es el más importante para la contracción de la musculatura lisa y secreción de las glándulas mucosas en las vías respiratorias. El ipratropio y el tiotropio antagonizan el efecto de la acetilcolina endógena en los receptores M_3, lo que produce broncorrelajación y disminución de la secreción mucosa. La acción del tiotropio es prolongada, con una semivida de 5 días a 6 días, sobre todo debido a su lenta disociación de los receptores M_1 y M_2.

El ipratropio y el tiotropio se usan principalmente para tratar la EPOC, en la que el principal componente broncoconstrictor reversible es producido por el tono neural colinérgico. En el asma crónica, la estimulación colinérgica sólo desempeña un papel secundario como causante de la broncoconstricción, aunque una mayor estimulación vagal por la noche puede contribuir de forma importante a los síntomas nocturnos. La Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ningún fármaco anticolinérgico para el asma, pero existen estudios que sugieren usos terapéuticos del ipratropio en tratamientos de exacerbaciones agudas de asma y como tratamiento sintomático para pacientes que no pueden tolerar agonistas adrenérgicos β o para los cuales esté contraindicado el tratamiento con simpaticomiméticos debido a enfermedades cardíacas isquémicas o taquiarritmia.

Agonistas adrenérgicos β

Dado que la estimulación adrenérgica β_2 de la musculatura lisa de las vías respiratorias produce relajación, se deduce que la administración sistémica o con aerosol de fármacos que estimulen a los receptores adrenérgicos β_2 constituiría un tratamiento eficaz contra el asma. Uno de los primeros tratamientos del asma incluía la administración subcutánea de **adrenalina (epinefrina).** A mediados del siglo XX, la epinefrina se administró como fórmula inhalada, que sigue disponible hasta la fecha. La **efedrina (Ma-Huang),** un agonista adrenérgico no selectivo, ha sido utilizada como remedio para el asma durante siglos en la medicina tradicional china.

La epinefrina es un agonista adrenérgico no selectivo que se une a los receptores adrenérgicos α, β_1 y β_2 (v. cap. 10). La epinefrina provoca estimulación cardíaca a través de los receptores β_1, lo que produce taquicardia, palpitaciones y posibles arritmias, así como vasoconstricción periférica a través de los receptores α, lo que causa hipertensión.

La **isoprenalina** tiene una estructura similar a la epinefrina. Mientras que la epinefrina estimula los receptores adrenérgicos α y β, la isoprenalina estimula sólo a los segundos. La isoprenalina estimula tanto los receptores β_1 como los β_2, lo que provoca tanto broncodilatación como estimulación cardíaca, pero al no estimular a los receptores α, no provoca vasoconstricción periférica. La isoprenalina no se utiliza mucho en la práctica actual, dado que hay fármacos que son más selectivos para los receptores β_2.

Los primeros fármacos en ofrecer selectividad β_2 relativa fueron la **isoetarina** y la **orciprenalina,** aunque ambos fármacos tenían efectos β_1 moderados. Los nuevos fármacos **terbutalina, salbutamol, pirbuterol** y **bitolterol** se unen a los receptores adrenérgicos β_2 con una fuerza 200 a 400 veces superior que a los receptores β_1, por lo que provocan muchos menos efectos cardíacos que los agonistas adrenérgicos menos selectivos. El salbutamol fue el primero de los fármacos altamente selectivos β_2 disponibles mediante inhalación, lo que redujo aún más los efectos sistémicos. Los agonistas selectivos β_2 modernos inhalados fueron los primeros fármacos que permitieron un tratamiento regular del asma con un perfil de efectos adversos aceptable. No obstante, tomados en dosis altas, sobre todo si se administran por vía oral, incluso estos fármacos pueden provocar estimulación cardíaca. Además, dado que los receptores adrenérgicos β_2 se expresan en el músculo esquelético periférico, la activación de estos receptores por parte de los fármacos selectivos β_2 puede provocar temblores.

El salbutamol es una mezcla racémica de dos esteroisómeros, R-salbutamol (o **levosalbutamol**) y S-salbutamol. El levosalbutamol, que ya está disponible como enantiómero puro, se une con más fuerza a los receptores β_2 y es más selectivo β_2. En contraste, el isómero S produce hiperrespuesta de las vías respiratorias en modelos animales, aunque en la práctica clínica este efecto no ha sido significativo. Aunque el salbutamol racémico y el levosalbutamol producen respuestas y efectos adversos similares en la mayoría de los pacientes, un subgrupo de pacientes puede ser más sensible a los efectos β_1 del S-salbutamol y pueden experimentar una reducción de la taquicardia y las palpitaciones al tomar levosalbutamol.

Los receptores adrenérgicos β están acoplados a la proteína G estimuladora G_s (v. cap. 10). La subunidad α de la G_s activa la adenilato ciclasa, lo que cataliza la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En los pulmones, el AMPc provoca una disminución de la concentración de calcio intracelular y, a través de la activación de la proteína cinasa A, inactiva la cinasa de la cadena ligera de miosina y activa la fosforilasa de la cadena ligera de miosina (fig. 47-5). Además, los agonistas β_2 abren canales de potasio de gran conductividad activados por calcio (K_{Ca}) y, por tanto, hiperpolarizan las células de la musculatura lisa de las vías respiratorias. La combinación de la disminución de calcio intracelular, el aumento de la conductividad de potasio de la membrana y una menor fosforilación de la cadena ligera de miosina produce relajación de la musculatura lisa y broncodilatación.

Existe variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes a los agonistas β_2. Parte de esta variabilidad puede estar producida por variantes en el gen del receptor adrenérgico β_2. Los investigadores que han estudiado el efecto de los **polimorfismos de nucleótido simple** (**SNP,** *single nucleotide polymorphisms*) en el gen han hallado una variante genética común asociada a una mayor predisposición al asma nocturna. Los sujetos homocigotos para esta variante genética que reciben dosis regulares y programadas de salbutamol desarrollan una disminución de su índice de flujo espiratorio máximo (una medida de la broncoconstricción), mientras que los sujetos sin el polimorfismo desarrollan mayores índices de flujo espiratorio máximo con el uso programado de salbutamol. Aunque la farmacogenética de los receptores adrenérgicos β_2 es complicada y ha generado asociaciones inconsistentes, es probable que algunas de las variaciones en la respuesta a los fármacos se deban a influencias genéticas.

La mayoría de los agonistas adrenérgicos β_2 tienen un inicio rápido de acción (de 15 min a 30 min), alcanzan su máximo efecto al cabo de 30 min a 60 min y su acción dura de 4 h a 6 h, aproximadamente. Esta cronología de la acción farmacológica hace que los agonistas β_2 sean buenos candidatos para aliviar los ataques agudos de asma (inhaladores de rescate). No obstante, esta característica también hace que los agonistas β_2 sean malos candidatos para controlar el asma nocturna y para prevenir los ataques, aunque pueden utilizarse profilácticamente antes de que el paciente sea expuesto a un desencadenante conocido, como la práctica de ejercicio. Existen varios fármacos nuevos, como el **formoterol** (y su enantiómero puro, el **arformoterol,** aprobado sólo para la EPOC) y el **salmeterol,** conocidos como **agonistas β**

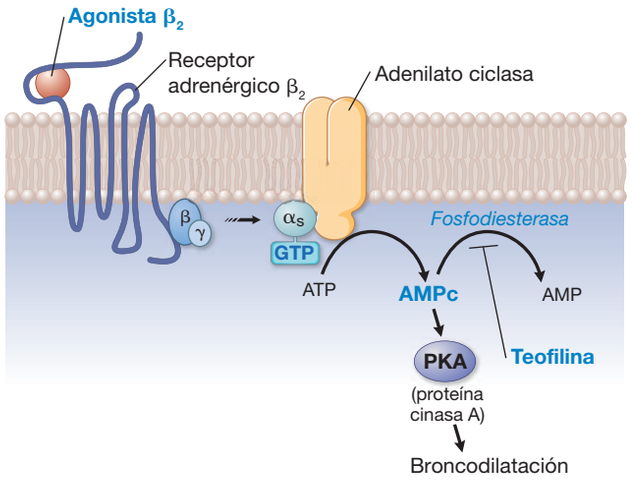


FIGURA 47-5. Mecanismos de los agonistas β_2 y de la teofilina. En las células de la musculatura lisa de la vía respiratoria, la activación de la proteína cinasa A por parte del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) da lugar a la fosforilación de una serie de proteínas intracelulares y, por tanto, a la relajación de la musculatura lisa y a la broncodilatación. Cualquier tratamiento que aumente el nivel de AMPc intracelular es susceptible de producir broncodilatación. En la práctica, esto puede conseguirse de una de las dos formas siguientes: aumentando la producción de AMPc o inhibiendo la degradación de AMPc. La producción de AMPc se estimula con la activación, mediada por agonistas β_2, de receptores adrenérgicos β_2, que son receptores acoplados a la proteína G. La teofilina impide la degradación de AMPc al inhibir la fosfodiesterasa.

de acción prolongada (LABA, *long-acting beta-agonists*). Los LABA se concibieron con cadenas laterales lipofílicas que resisten la degradación. Así, los efectos de estos fármacos tienen una duración de 12 h a 24 h, lo que los hace buenos candidatos para prevenir la broncoconstricción. Aunque el formoterol y el salmeterol son buenos controladores del asma, estos fármacos no tratan la inflamación subyacente. De hecho, el uso regular de formoterol y salmeterol puede asociarse a un aumento de los fallecimientos por asma. Aunque los mecanismos exactos de esta observación se desconocen, puede que ocurran porque los agonistas β de acción prolongada pueden mejorar los síntomas crónicos del asma sin afectar al riesgo subyacente de una exacerbación grave del asma. Como los pacientes pueden sentirse mejor al tomar agonistas β de acción prolongada, pueden recibir dosis menores de corticoesteroides inhalados o puede que no los inhalen en absoluto. Dado que los corticoesteroides inhalados reducen el riesgo de una exacerbación del asma (v. más adelante), la reducción o el abandono de estos corticoesteroides puede aumentar el riesgo de los pacientes de ser hospitalizados a causa del asma y de sufrir un ataque mortal de asma. Por esta razón, el comité consultor de la FDA ha recomendado que el formoterol y el salmeterol se utilicen sólo en combinación con un corticoesteroide inhalado.

Dado que el salmeterol comienza a actuar más lentamente que el salbutamol, no debe usarse para tratar ataques de asma. El formoterol comienza a actuar rápidamente y puede utilizarse como inhalador de emergencia, aunque en Estados Unidos aún no está autorizado para esta indicación. Se ha utilizado una estrategia consistente en combinar formoterol con un corticoesteroide inhalado (budesónida) para que los pacientes con asma leve lo utilicen según sus necesidades. Cada vez que el paciente utiliza esta combinación, el formoterol le proporciona un importante alivio de los síntomas, pero también recibe una dosis de corticoesteroide inhalado que le ayuda a disipar la inflamación subyacente.

Metilxantinas

Dos metilxantinas, la **teofilina** y la **aminofilina,** se utilizan ocasionalmente en el tratamiento del asma. El mecanismo de acción de estos fármacos es complejo, pero su principal efecto broncodilatador parece deberse a una inhibición inespecífica de isoenzimas fosfodiesterasa. La inhibición de los tipos III y IV de la fosfodiesterasa evita la degradación del AMPc en las células de la musculatura lisa de las vías respiratorias, lo que produce relajación de la musculatura lisa mediante los mecanismos celulares y moleculares detallados anteriormente (es decir, disminución de calcio intracelular, incremento de la conductividad de potasio de la membrana y una menor fosforilación de la cadena ligera de miosina). Como se muestra en la figura 47-5, el efecto broncodilatador de las metilxantinas es el resultado de la perturbación de la misma vía iniciada por los agonistas β_2, aunque las metilxantinas actúan en un punto posterior a la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2.

Las metilxantinas también inhiben las isoenzimas fosfodiesterasa en las células inflamatorias. La inhibición en linfocitos T y eosinófilos de la fosfodiesterasa de tipo IV produce un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Mediante este mecanismo, la teofilina puede controlar el asma crónica de forma más efectiva de lo que se esperaría únicamente por su efecto broncodilatador. Algunos de los efectos adversos de las metilxantinas, como arritmias cardíacas, náuseas y vómitos, también están mediados por la inhibición de la fosfodiesterasa, aunque aún falta por aclarar cuáles son las isoenzimas responsables.

La teofilina está relacionada estructuralmente con la **cafeína,** de la que sólo se diferencia por un grupo metilo, y tanto la cafeína como la teofilina son antagonistas de los receptores de adenosina. Los receptores de adenosina se expresan en las células de la musculatura lisa de las vías respiratorias y en los mastocitos, y el antagonismo de estos receptores podría desempeñar un papel importante a la hora de prevenir tanto la broncoconstricción como la inflamación. De hecho, el café se ha utilizado para tratar el asma. No obstante, experimentos con antagonistas específicos de los receptores de adenosina que no inhiben la fosfodiesterasa han provocado poca broncodilatación, lo que sugiere que la inhibición de la fosfodiesterasa es el mecanismo de acción principal de las metilxantinas. Sin embargo, el antagonismo del receptor de adenosina es responsable de muchos de los efectos secundarios de la teofilina, entre ellos un aumento de la ventilación durante la hipoxia, una mayor resistencia de los músculos diafragmáticos, y una disminución de la liberación de mediadores –normalmente estimulada por la adenosina– en los mastocitos. Además, algunos efectos secundarios de la teofilina, como la taquicardia, la agitación psicomotora, la secreción de ácido gástrico y la diuresis, son producidos por el antagonismo sobre el receptor de adenosina.

Dado que las metilxantinas no son selectivas y tienen múltiples mecanismos de acción, provocan múltiples efectos adversos y tienen un índice terapéutico relativamente reducido. Es más, hay una variabilidad interindividual importante en la capacidad de metabolizar la teofilina por parte de la isoenzima P450 CYP3A, y el uso de teofilina puede ser causa de interacciones entre fármacos con inhibidores de la CYP3A, como la cimetidina y los antimicóticos azólicos. A dosis supraterapéuticas, la teofilina produce náuseas, diarrea, vómitos, cefaleas, irritabilidad e insomnio. A dosis aún mayores, puede provocar convulsiones, encefalopatía tóxica, hipertermia, lesión cerebral, hiperglucemia, hipopotasemia, hipotensión, arritmias cardíacas e incluso la muerte. Por esta razón, el uso de teofilina en el tratamiento del asma crónico ha disminuido. La teofilina todavía se emplea, con un control sistemático de sus concentraciones plasmáticas, cuando los agonistas adrenérgicos β y los corticoesteroides no son efectivos o están contraindicados.

Magnesio

Los iones de magnesio inhiben el transporte de calcio a las células de la musculatura lisa y pueden interferir en las reacciones de fosforilación intracelular que inducen la contracción de dicha musculatura. Por esta razón, el **sulfato de magnesio** se utiliza comúnmente como tocolítico para provocar la relajación uterina y retrasar el parto prematuro. El magnesio tiene efectos similares en la musculatura lisa de las vías respiratorias, y se ha utilizado de forma experimental en exacerbaciones agudas de asma. Aunque el resultado de los estudios clínicos ha sido variable, dos metaanálisis sugieren que existe un beneficio en la utilización de sulfato de magnesio para pacientes que acuden al servicio de urgencias hospitalario por exacerbaciones graves de asma. El magnesio no se utilizó en el caso introductorio, pero podría haber sido una opción de tratamiento cuando el señor Y. acudió al servicio de urgencias.

Fármacos antiinflamatorios

Como se ha explicado anteriormente, la inflamación alérgica de las vías respiratorias constituye la base fisiopatológica del asma. Para controlar el asma persistente y prevenir las exacerbaciones agudas de asma, el tratamiento de todas las formas de la enfermedad, salvo los casos más leves, debe incluir, por lo general, antiinflamatorios. Los corticoesteroides han sido un pilar fundamental durante mucho tiempo en el tratamiento del asma, aunque los importantes efectos adversos de los corticoesteroides administrados por vía sistémica suponían un problema constante hasta que se desarrollaron las

fórmulas inhaladas. Existen tres clases de fármacos adicionales con mecanismos de acción antiinflamatorios que se utilizan para el tratamiento del asma: cromolinas, modificadores de la vía de los leucotrienos y un anticuerpo anti-IgE monoclonal humanizado.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides inhalados son el tratamiento preventivo principal de la mayoría de los pacientes con asma. Dado que los corticoesteroides inhalados producen concentraciones locales superiores de fármacos en las vías respiratorias que una dosis equivalente de corticoesteroides administrados por vía sistémica, puede administrarse una dosis total más baja, lo que reduce la posibilidad de sufrir efectos sistémicos importantes.

Los corticoesteroides alteran la transcripción de muchos genes. En general aumentan la transcripción de los genes que codifican el receptor adrenérgico β_2 y una serie de proteínas antiinflamatorias como IL-10, IL-12, y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Los corticoesteroides disminuyen la transcripción de genes que codifican muchas proteínas proinflamatorias (y de otro tipo), como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF-α, GM-CSF, SCF, moléculas de adhesión endotelial, quimiocinas, sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), ciclooxigenasa (COX), fosfolipasa A_2, endotelina 1, y receptor NK_1-2. Tal como ya se ha descrito, la IL-4 es importante a la hora de inducir la producción de IgE en las células B, mientras que la IL-5 es un importante reclutador de eosinófilos (v. fig. 47-3). *Por tanto, la inhibición de la IL-4 y la IL-5 reduce de forma importante la respuesta inflamatoria en el asma*. Es más, los corticoesteroides reducen la apoptosis en una serie de células inflamatorias, sobre todo en eosinófilos y linfocitos T_H2. Los corticoesteroides no afectan directamente a los mastocitos, probablemente porque la mayoría de los mediadores de los mastocitos están preformados; no obstante, los mastocitos son inhibidos indirectamente con el tiempo a medida que la respuesta global inflamatoria se debilita.

Los corticoesteroides reducen el número de células inflamatorias en las vías respiratorias y disminuyen la lesión epitelial de dichas vías. Asimismo, se reduce la permeabilidad vascular, lo que disminuye el edema de las vías respiratorias. Además, aunque los esteroides no afectan directamente a la función contráctil de la musculatura lisa de las vías respiratorias, con el tiempo, la reducción de la inflamación conlleva una reducción de la hiperrespuesta de dichas vías. El resultado neto es que los corticoesteroides invierten muchos de los síntomas del asma. Desafortunadamente, los esteroides simplemente suprimen la cascada inflamatoria y no curan el asma, por lo que deben tomarse de forma crónica. Además, los esteroides no pueden invertir la remodelación de las vías respiratorias provocada por un asma de larga duración mal controlado. Pese a ello, dado que los efectos de estos fármacos son de tan largo alcance, los corticoesteroides inhalados constituyen uno de los fármacos más importantes para la mayoría de los casos de asma.

La mayoría de los efectos sistémicos pueden mitigarse, si no eliminarse, administrando los corticoesteroides directamente a las vías respiratorias, es decir, por inhalación. Aunque todos los corticoesteroides son activos en el asma cuando se administran sistémicamente, al sustituir la posición 17α se aumenta su absorción tópica, lo que permite que dichos fármacos tengan actividad cuando se administran por inhalación (v. fig. 28-7). Entre los esteroides inhalados disponibles en la actualidad podemos encontrar **beclometasona, triamcinolona, fluticasona, budesónida, flunisolida, mometasona** y **ciclesonida.** Aunque sólo del 10 % al 20 % de la dosis administrada llega a las vías respiratorias por inhalación (el resto es depositado en la orofaringe y es deglutido, a no ser que se enjuague la boca tras utilizar el inhalador), en las vías respiratorias se alcanza una concentración mucho mayor del fármaco de la que se conseguiría mediante la administración sistémica de una dosis similar. Si lo comparamos con una administración sistémica, la administración por inhalación permite una reducción de cien veces la dosis requerida para alcanzar un efecto antiinflamatorio similar. Además, los esteroides más modernos (salvo la beclometasona y la triamcinolona) son objeto de un metabolismo de primer paso en el hígado, por lo que gran parte de la dosis ingerida involuntariamente no llega a la circulación sistémica. La ciclesonida, el corticoesteroide inhalado autorizado más recientemente, es un éster profármaco que se transforma en su principio activo, la desisobutiril-ciclesonida, por las carboxiesterasas y colinesterasas expresadas en el epitelio superior e inferior de las vías respiratorias, limitando así los efectos adversos locales orofaríngeos y sistémicos.

La combinación de dosis más bajas y del metabolismo de primer paso hepático limita la incidencia de efectos adversos de los corticoesteroides inhalados. No obstante, en dosis suficientemente elevadas, se absorbe bastante fármaco a través del tracto gastrointestinal y del epitelio pulmonar como para provocar efectos sistémicos si se usan de forma prolongada, como osteopenia u osteoporosis en adultos y retrasos en el crecimiento en niños. Asimismo, los esteroides inhalados pueden provocar efectos adversos locales, como candidosis orofaríngea, debido al depósito orofaríngeo, y voz ronca, debido al depósito laríngeo. Estos efectos pueden prevenirse utilizando un espaciador de gran volumen para atrapar las numerosas gotitas de esteroides que se depositarían en la orofaringe, y enjuagando la boca posteriormente.

No obstante, algunas veces los corticoesteroides inhalados son inadecuados, y los corticoesteroides sistémicos como la prednisona deben utilizarse como tratamiento de corta duración para exacerbaciones agudas o como tratamiento de larga duración cuando el asma no puede controlarse con otros medicamentos. Por ejemplo, los esteroides sistémicos fueron necesarios para  controlar los síntomas del señor Y. durante los ataques agudos de asma. Los corticoesteroides sistémicos tienen un efecto antiinflamatorio más amplio que los inhalados. Sin embargo, también tienen efectos adversos mucho más importantes, tal como se analiza en el capítulo 28. Por ello, la utilización de corticoesteroides sistémicos suele limitarse a los asmáticos con una enfermedad aguda grave o crónica que no puede controlarse de ninguna otra manera.

Cromolinas

Roger Altounyan era un médico con una respuesta asmática predecible al pelo de cobaya. En la década de 1960, el Dr. Altounyan hizo pruebas con una serie de componentes sintéticos basándose en un remedio popular y tradicional egipcio por su capacidad para reducir su respuesta a los extractos de pelo de cobaya. Estas pruebas le llevaron a descubrir una nueva clase de componentes, de los cuales dos –el **cromoglicato disódico** (también conocido como **cromolina**) y el **nedocromilo**– han llegado a formar parte de la práctica clínica.

Los estudios mostraron que el cromoglicato disódico inhibe la respuesta alérgica inmediata al desafío del antígeno, pero no alivia la respuesta alérgica una vez iniciada. Estudios posteriores descubrieron que el cromoglicato disódico reduce la actividad de los mastocitos, previniendo la liberación de sus mediadores inflamatorios al producirse un desafío antigénico. Por ello, este fármaco suele considerarse como un «fármaco estabilizador de los mastocitos». No obstante, esta visión es un poco simplista, ya que también se inhibe la liberación de mediadores de los eosinófilos, neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos. El mecanismo de acción molecular subyacente todavía no se ha dilucidado por completo, pero puede implicar la inhibición del transporte de ion cloruro,

lo que a su vez afecta a la activación de la liberación de calcio y evita la liberación de mediadores de los gránulos intracelulares.

Dado que previene la respuesta alérgica aguda en pacientes susceptibles, el cromoglicato disódico desempeña un papel en el tratamiento profiláctico de pacientes con asma alérgica asociado a desencadenantes específicos. También ha resultado útil en pacientes con asma inducida por la práctica de ejercicio, ya que puede tomarse justo antes de realizar ejercicio. La experiencia clínica ha demostrado que el cromoglicato disódico es más efectivo en niños y jóvenes adultos que en pacientes de más edad.

El cromoglicato disódico tiene un perfil de seguridad mayor que otros antiasmáticos, sobre todo dada su baja absorción sistémica. El fármaco se administra por inhalación; menos de un 10 % del fármaco que llega a las vías respiratorias inferiores se absorbe sistémicamente, y menos de un 1 % del que alcanza el tracto gastrointestinal es absorbido. Desafortunadamente, su utilidad clínica es limitada debido a que el cromoglicato disódico es menos efectivo que los corticoesteroides inhalados, sobre todo en casos de asma moderada o grave, y además debe administrarse cuatro veces al día.

Fármacos modificadores de la vía de los leucotrienos

El papel central de los leucotrienos en la patogenia del asma sugiere que la inhibición de algunos pasos en la vía de los leucotrienos podría servir como tratamiento de la enfermedad. Esta estrategia se ha empleado de dos formas hasta la fecha, y se está desarrollando una tercera. La vía de los leucotrienos se inicia cuando la enzima 5-lipoxigenasa transforma el ácido araquidónico en leucotrieno A_4 (LTA_4). La inhibición de la 5-lipoxigenasa por parte del fármaco **zileutón** reduce la biosíntesis del LTA_4 y sus derivados activos, los cisteinil leucotrienos (v. fig. 47-4). En pasos posteriores, los fármacos **montelukast** y **zafirlukast** inhiben la unión de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 al receptor de cisteinil leucotrienos ($CysLT_1$) (v. fig. 47-4). Finalmente, la inhibición de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa **(proteína activadora de la 5-lipoxigenasa o FLAP)** se está investigando activamente, aunque no existe ningún fármaco autorizado actualmente que actúe mediante este mecanismo.

Los inhibidores de la vía de los leucotrienos tienen dos efectos clínicos principales. En pacientes con asma moderada o grave y con una disfunción inicial de la función pulmonar, el zileutón, el montelukast y el zafirlukast producen una mejora inmediata, aunque reducida, de la función pulmonar. Este efecto es probablemente debido a que se contrarresta la anormalmente excesiva contracción del tono bronquial basal, debida a la estimulación que los cisteinil leucotrienos producen sobre los receptores $CysLT_1$. La administración crónica de los fármacos modificadores de los leucotrienos consigue reducir la frecuencia de las exacerbaciones y mejorar el control del asma –como demuestra la reducción de los síntomas y un menor uso de agonistas β inhalados– incluso en pacientes cuyo asma es leve y sólo tienen síntomas episódicos. No obstante, comparados con los efectos de los corticoesteroides inhalados, el efecto de los modificadores de la vía de los leucotrienos en la función pulmonar y en el control de los síntomas es limitado. Dado que la vía de los leucotrienos es sólo uno de los diversos procesos responsables de la respuesta inflamatoria en el asma, no sorprende que los modificadores de la vía de los leucotrienos sean menos eficaces que los corticoesteroides inhalados, que tienen efectos antiinflamatorios de mayor alcance.

Los fármacos modificadores de los leucotrienos son particularmente útiles para tratar los efectos de la **enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (AAS)** (o asma sensible al AAS). Se cree que este trastorno resulta de la estimulación de la vía de los leucotrienos que tiene lugar cuando se reduce la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2), que disminuye la vía de la 5-lipoxigenasa. El AAS y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la vía de la ciclooxigenasa y disminuyen la síntesis de prostaglandinas, incluida la PGE_2. Los pacientes con asma sensible al AAS tienen una respuesta exagerada de leucotrienos debida al AAS, y la inhibición de la vía de los leucotrienos por parte de fármacos modificadores de leucotrienos constituye un tratamiento efectivo.

Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de los fármacos utilizados para tratar el asma, los fármacos modificadores de leucotrienos están todos disponibles en forma de comprimidos para su administración por vía oral, en vez de fórmulas inhaladas. Pese a que las fórmulas inhaladas suelen disminuir los efectos adversos al administrar el medicamento directamente al órgano en cuestión, los modificadores de leucotrienos administrados oralmente tienen varias ventajas. En primer lugar, muchos pacientes, sobre todo los niños, encuentran más fácil tomar un comprimido que utilizar un inhalador, por lo que la adherencia al tratamiento es mayor. En segundo lugar, como los inhaladores suelen utilizarse de forma inadecuada, existen mayores posibilidades de que la dosis deseada del comprimido se administre correctamente. Por último, como los medicamentos que se administran por vía oral se absorben sistémicamente, éstos pueden utilizarse para tratar otras enfermedades alérgicas existentes como la rinitis alérgica.

Los tres fármacos modificadores de leucotrienos son bien tolerados y tienen pocos efectos extrapulmonares, sobre todo si se los compara con los corticoesteroides orales. El zileutón tiene un 4 % de incidencia de hepatotoxicidad, por lo que se requieren pruebas periódicas de la función hepática. Los antagonistas de receptores de leucotrienos son considerados seguros, por lo general, pero se han asociado al síndrome de Churg-Strauss en raras ocasiones. El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis granulomatosa grave que afecta a las arterias y venas pequeñas de los pulmones, corazón, riñones, páncreas, bazo y piel. Dado que el síndrome de Churg-Strauss se asocia de forma independiente con el asma y con la eosinofilia, no está claro si las reacciones registradas son un efecto concreto del fármaco o un desenmascaramiento del síndrome que ya existía debido a la reducción del uso de corticoesteroides, posible gracias a la adición de antagonistas receptores de leucotrienos al tratamiento.

Anticuerpos anti-IgE

Dada la importancia de las respuestas alérgicas mediadas por IgE en el asma, se deduce que la inactivación o eliminación de los anticuerpos IgE de la circulación podría mitigar la respuesta aguda al alérgeno inhalado. El **omalizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón que se une al dominio de unión  de alta afinidad del receptor IgE (FCεRI). El omalizumab reduce la cantidad de IgE circulante y bloquea la IgE restante para que no se una al FCεRI de los mastocitos (v. fig. 47-3). Dado que el omalizumab no establece entrecruzamientos con la IgE ligada al FCεRI, no suele inducirse anafilaxia. Es más, el omalizumab afecta a las respuestas asmáticas, en sus fases tanto tempranas como tardías, provocadas por alérgenos inhalados. En respuesta a los niveles inferiores de IgE circulante, se reduce el número de receptores FCεRI en los mastocitos, basófilos y células dendríticas. La disminución de receptores reduce la estimulación de linfocitos T_H2 y mitiga la respuesta asmática en su última fase, mucho más que la mitigación que cabría esperar únicamente por la desaparición de la IgE circulante. Estos mecanismos reducen la frecuencia de exacerbaciones de asma en pacientes tratados con omalizumab.

Al ser un anticuerpo, el omalizumab debe administrarse por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas. Debido a su elevado coste y

al inconveniente de su administración por vía parenteral, su uso se ha limitado a casos graves de asma. También reduce la dosis de esteroides que se necesitan para controlar la enfermedad, así como la frecuencia de las exacerbaciones en casos de asma moderada (como la del señor Y.). Pese al hecho de que se trata de un anticuerpo humanizado, en el que el 95 % de la secuencia de aminoácidos del ratón ha sido reemplazado por la secuencia humana correspondiente, en raras ocasiones el omalizumab es reconocido como un antígeno y desencadena una respuesta inmunitaria, por lo que los pacientes deben ser controlados de cerca durante varias horas tras su administración.

Administración de medicamentos

Muchos de los efectos adversos de los fármacos que se utilizan para tratar el asma, sobre todo los corticoesteroides y los agonistas β, pueden minimizarse al administrar el medicamento directamente a las vías respiratorias. Existen tres métodos principales de administración de los medicamentos inhalados: **inhaladores dosificadores, inhaladores de polvo seco** y **nebulizadores.** En un inhalador dosificador, un gas comprimido propulsa una dosis fija de fármaco que sale del aparato al activar el dispensador. Anteriormente, se utilizaba un clorofluorocarburo (CFC) para hacer de propulsor. No obstante, debido a los efectos medioambientales de los CFC en la capa de ozono, estos gases han sido sustituidos por propulsores hidrofluoroalcanos (HFA). Aunque los dispensadores son fáciles de utilizar, se requiere una coordinación entre la inhalación y la activación del dispensador, lo que no ocurre con los inhaladores de polvo seco, en los que la inspiración crea un flujo turbulento en el aparato que produce un aerosol y esparce un polvo seco. A algunos pacientes los inhaladores de polvo seco les parecen más fáciles de utilizar que los inhaladores dosificadores, pero a otros les irrita el polvo o no pueden generar una fuerza de inspiración lo suficientemente potente como para activar el aparato. Los nebulizadores pasan un gas comprimido, como el oxígeno, a través de una formulación líquida del fármaco para convertirlo en una neblina que es inhalada. Aunque los nebulizadores no son tan portátiles como los otros aparatos, pueden utilizarse en un hospital o en casa para tratar exacerbaciones asmáticas agudas y son más fáciles de usar para administrar el tratamiento mediante inhalación. Por esta razón, los niños que no puedan utilizar inhaladores dosificadores pueden ser tratados con un nebulizador.

Tratamiento clínico del asma

El tratamiento del asma debe basarse en la gravedad de la enfermedad. El consenso general dice que debe utilizarse la dosis más pequeña de medicación necesaria para controlar los síntomas. De forma práctica, esto implica ajustar la dosis de medicación para conseguir un control adecuado y luego reducirla a la dosis eficaz más baja. Para facilitar el tratamiento ambulatorio del asma se aconseja una actuación terapéutica gradual. Este enfoque divide el asma en dos ámbitos: *1)* deterioro, una medida de los síntomas del asma en curso y *2)* riesgo, una medida de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. Los pacientes son clasificados en una de las cuatro categorías clínicas según su deterioro y riesgo (tabla 47-1). Por ejemplo, en pacientes con asma intermitente leve sin deterioro de la función pulmonar, con síntomas no más de dos veces por semana, que se levantan por la noche debido al asma no más de dos veces al mes, que utilizan su medicación de urgencia infrecuentemente y que no tienen ninguna exacerbación que requiera corticoesteroides sistémicos o tienen una al año, dichos pacientes pueden ser tratados de forma satisfactoria con agonistas β inhalados a demanda para aliviar los síntomas o antes de exponerse a desencadenantes conocidos del asma, y requieren poca o ninguna medicación pautada de control. Los pacientes con síntomas más frecuentes o graves, o con deterioro de la función pulmonar, deben ser tratados con un tratamiento preventivo regular, como corticoesteroides inhalados con dosis escalonadas, dependiendo de la gravedad de los síntomas. Pueden añadirse otros fármacos, como agonistas β de acción prolongada o fármacos modificadores de los leucotrienos, para mejorar el control. La adherencia al tratamiento puede mejorarse con preparados que combinan dos fármacos, como un corticoesteroide y un agonista β de acción prolongada (ambos inhalados, como la fórmula de fluticasona/salmeterol que se le dio al final al señor Y.), porque se reduce el número necesario de inhaladores.

Como en el caso del señor Y., el tratamiento del asma también implica evitar la exposición a factores que provoquen inflamación de las vías respiratorias. Así, eliminar el humo ambiental de tabaco ha demostrado reducir los síntomas y la frecuencia de los ataques de asma en niños cuyos padres o cuidadores son fumadores, y la reducción de los alérgenos es una parte importante de la educación del paciente para el control de los síntomas.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Aunque la incidencia cada vez mayor del asma supone una carga importante de discapacidad, costes económicos y muertes, la investigación ha desvelado características clave de la fisiopatología del asma que son útiles para el tratamiento farmacológico de la enfermedad. El asma es una enfermedad causada por una respuesta inflamatoria anómala en las vías respiratorias que provoca su hiperrespuesta y broncoconstricción. El asma no tiene cura, pero un enfoque terapéutico que trate ambos aspectos del asma mediante la utilización de antiinflamatorios y broncodilatadores, a la vez que se evitan los desencadenantes conocidos, puede conseguir un control clínico a largo plazo y permitir el tratamiento exitoso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

A medida que nuestra comprensión de la fisiopatología del asma ha mejorado, la intervención terapéutica ha ido obteniendo nuevos objetivos. Por lo general, la investigación se ha centrado en tres ámbitos: mejora de los tratamientos existentes modificando la relación beneficio/efectos adversos; diseño de nuevos tratamientos orientados a objetivos, e intentos de prevenir o invertir la remodelación permanente de las vías respiratorias en casos de asma de larga duración. Un ejemplo del primer enfoque lo encontramos en el desarrollo de nuevos corticoesteroides inhalados con efectos sistémicos reducidos. Por ejemplo, se siguen investigando los moduladores selectivos del receptor glucocorticoide que tienen un efecto antiinflamatorio y reducen los efectos adversos.

Se están desarrollando una serie de inhibidores de citocinas inflamatorias como potencial tratamiento específico para el asma. No obstante, la naturaleza compleja del asma implica que la inhibición de una sola vía puede no afectar significativamente a la enfermedad. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal anti-IL-5, **mepolizumab,** se ha investigado como tratamiento potencial del asma. Desafortunadamente, este fármaco no resultó eficaz en numerosas pruebas clínicas, pese a que reduce con éxito el número de eosinófilos circulantes y de las vías respiratorias. Un estudio reciente descubrió que el mepolizumab podría reducir la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas en un subgrupo muy poco frecuente de pacientes con asma dependiente de la prednisona y eosinofilia en el esputo. También se están llevando a cabo otros estudios con inhibidores de la IL-13 y la IL-4, y con la citocina inhibidora IL-10. Por ejemplo, la **pitrakinra,** una variante de

TABLA 47-1. Tratamiento clínico del asma

GRAVEDAD DEL ASMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ALIVIO A CORTO PLAZO	CONTROL A LARGO PLAZO
Intermitente leve (paso 1)	Síntomas 2 veces por semana Despertares nocturnos 2 veces al mes Breves exacerbaciones Función pulmonar normal entre las exacerbaciones Variabilidad limitada del flujo máximo	Agonistas β de acción corta a demanda para tratar síntomas o antes de exposiciones esperadas	No es necesaria medicación
Leve persistente (paso 2)	Síntomas > 2 veces por semana Despertares nocturnos > 2 veces al mes Breves exacerbaciones que pueden afectar a la actividad Función pulmonar normal cuando está asintomático El flujo máximo se reduce en un 20-30 % cuando tiene síntomas	Agonistas β de acción corta a demanda para tratar síntomas	Preferible: corticoesteroide inhalado a dosis bajas Alternativa: modificador de la vía de los leucotrienos, estabilizador de los mastocitos o teofilina
Persistente moderado (paso 3)	Síntomas diarios Despertares nocturnos > 1 vez a la semana Exacerbaciones frecuentes que duran días y afectan a la actividad Función pulmonar 60-80 % de lo previsto Variabilidad del flujo máximo > 30 %	Agonistas β de acción corta a demanda para tratar síntomas	Preferible: dosis baja o media de esteroide inhalado y agonista β inhalado de acción prolongada Alternativas: Dosis media de esteroide inhalado únicamente; o dosis baja o media de esteroide inhalado más teofilina de liberación sostenida; o dosis baja o media de esteroide inhalado más un modificador de la vía de los leucotrienos
Persistente grave (paso 4)	Síntomas continuos Actividad limitada Despertares nocturnos frecuentes Exacerbaciones frecuentes, graves Función pulmonar < 60 % de lo previsto Variabilidad del flujo máximo > 30 %	Agonistas β de acción corta a demanda para tratar síntomas	Preferible: Dosis alta de corticosteroide inhalado y agonista β inhalado de acción prolongada Corticoesteroides por vía oral si se necesitan. La adición de más controladores no ha sido suficientemente estudiada

IL-4 que bloquea la unión de IL-4 e IL-13 al receptor α de IL-4, ha demostrado algunos resultados prometedores en los primeros estudios clínicos. El TNF-α (v. cap. 45) es una citocina que aumenta su expresión en el asma y que recluta neutrófilos y eosinófilos en las vías respiratorias. El etanercept (una proteína de fusión recombinante que inhibe el TNF-α) y el infliximab (un anticuerpo monoclonal anti-TNF-α) también han dado resultados prometedores en ciertos estudios clínicos iniciales.

La inhibición de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV) es un nuevo enfoque farmacológico orientado a reducir la inflamación en el asma. La PDE IV hidroliza el AMPc en una serie de células inflamatorias implicadas en la fisiopatología del asma, y los estudios han demostrado que un aumento del AMPc intracelular inhibe la liberación de TNF-α y otras citocinas de estos tipos de células. Distintas pruebas clínicas han valorado dos inhibidores la PDE IV, **roflumilast** y **cilomilast,** para el tratamiento del asma y la EPOC. Desafortunadamente, la utilidad de ambos compuestos se ha visto limitada por la aparición de náuseas y vómitos que limitan su dosificación, probablemente debido a la inhibición de la PDE IV en el cerebro. Por tanto, la investigación se centra ahora en el descubrimiento de inhibidores de la PDE IV no emetizantes y en el desarrollo de fórmulas inhaladas.

Lecturas recomendadas

Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118:3546–3556. *(Analiza el papel de las citocinas en las reacciones asmáticas crónicas y sugiere dianas para el desarrollo de fármacos nuevos.)*

Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1203–1208. *(Perspectiva histórica de la evolución del tratamiento del asma a lo largo de los últimos 100 años.)*

Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002–1014. *(Describe el tratamiento clínico del asma, con énfasis en los tratamientos que se suelen recetar.)*

Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/ *(Este es el conjunto más reciente de directrices clínicas para el diagnóstico y tratamiento del asma, del comité de expertos convocado por el National Heart Lung and Blood Institute de los National Institutes of Health de Estados Unidos.)*

Hanania NA. Targeting airway inflammation in asthma: current and future therapies. *Chest* 2008;133:989–998. *(Un repaso de los tratamientos con antiinflamatorios para el asma, incluidos los corticoesteroides inhalados, los tratamientos con anti-IgE y tratamientos novedosos orientados a la inmunomodulación.)*

Lemanske RG. Asthma therapies revisited: what have we learned. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:312–315. *(Describe el tratamiento del asma, con énfasis en las personas a las que tratar y en qué momento y especificando el tratamiento correspondiente.)*

Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010;140:777–783. *(Repasa las interacciones anómalas entre los epitelios de las vías respiratorias y las células inmunitarias innatas que hacen que aparezca el asma y se mantenga.)*

Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711–1723. *(Describe los mecanismos moleculares por los que actúan los glucocorticoides y las iniciativas de desarrollo de glucocorticoides nuevos con perfiles de efectos adversos más favorables.)*

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología integrada de la inflamación: asma

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
ANTICOLINÉRGICOS *Mecanismo: antagonistas de los receptores muscarínicos en la musculatura lisa de la vía respiratoria y en las glándulas, lo que produce una disminución de la broncoconstricción y de la secreción mucosa*				
Ipratropio **Tiotropio**	Asma EPOC Rinitis	*Íleo paralítico, angioedema, broncoespasmo* Sabor extraño, sequedad bucal, sequedad del moco nasal, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria	Hipersensibilidad al ipratropio o al tiotropio Hipersensibilidad a la lecitina de soja o productos alimenticios relacionados (aerosol de inhalación)	El tiotropio es de acción prolongada dada su cinética de disociación lenta de los receptores M_1 y M_3
AGONISTAS ADRENÉRGICOS β *Mecanismo: agonistas de receptores adrenérgicos β en la musculatura lisa de la vía respiratoria; actúan a través de una proteína G estimuladora (G_s) que provoca relajación muscular y broncodilatación*				
Epinefrina	Asma Anafilaxia Paro cardíaco Glaucoma de ángulo abierto	*Arritmias cardíacas, crisis hipertensiva, edema pulmonar* Taquicardia, palpitaciones, sudores, náuseas, vómitos, temblores, nerviosismo, disnea	Glaucoma de ángulo estrecho (forma oftálmica) Uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) en las 2 semanas anteriores (forma inhalada)	La epinefrina es un agonista adrenérgico no selectivo que se une a los receptores adrenérgicos α, $β_1$, y $β_2$ Provoca estimulación cardíaca a través de los receptores $β_1$ e hipertensión mediante los receptores α
Isoprenalina	Asma Paro cardíaco Disminución del flujo vascular Bloqueo cardíaco Shock Síndrome de Stokes-Adams	Taquiarritmia, palpitaciones, mareos, cefalea, temblores, inquietud	Taquiarritmias Angina de pecho Taquicardia o bloqueo cardíaco inducido por digital	Estimula tanto a los receptores $β_1$ como a los $β_2$ y por tanto provoca broncodilatación y estimulación cardíaca
Isoetarina **Orciprenalina** **Terbutalina** **Salbutamol** **Levosalbutamol** **Pirbuterol** **Bitolterol**	Asma Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Similares a la isoprenalina, pero con efectos cardíacos mucho menores dada la selectividad del receptor $β_2$	Hipersensibilidad a la isoetarina, orciprenalina, terbutalina, salbutamol, pirbuterol o bitolterol	Estos fármacos son agonistas selectivos de los receptores $β_2$ Los fármacos más modernos, terbutalina, salbutamol, pirbuterol y bitolterol se unen a los receptores adrenérgicos $β_2$ con una fuerza de 200 a 400 veces mayor que a los receptores $β_1$ y provocan menos efectos cardíacos que los agonistas adrenérgicos menos selectivos El levosalbutamol tiene una afinidad de unión al $β_2$ más alta y es más selectivo $β_2$ que el salbutamol racémico
Formoterol **Salmeterol** **Arformoterol**	EPOC (formoterol, salmeterol, arformoterol) Asma (formoterol, salmeterol)	Similares a la isoprenalina, pero con efectos cardíacos mucho menores dada su selectividad para el receptor $β_2$	Hipersensibilidad al formoterol y al salmeterol	Debido a sus cadenas laterales lipofílicas que resisten la degradación, estos fármacos son agonistas $β_2$ de acción prolongada con una acción que dura de 12 h a 24 h El salmeterol no debe usarse para ataques agudos de asma, ya que tarda un tiempo en hacer efecto Estos medicamentos no deben utilizarse para el asma en monoterapia debido al riesgo de aumento de muerte por asma

Golan3e_CH47_cast.indd 834 18/03/12 20:16

METILXANTINAS *Mecanismo: inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa que previenen la degradación de AMPc; también actúan como antagonistas del receptor de adenosina. El efecto conjunto produce relajación de la musculatura lisa y broncodilatación*				
Teofilina **Aminofilina**	Asma EPOC	*Arritmia ventricular, convulsiones* Taquiarritmias, vómitos, insomnio, temblores, inquietud	Hipersensibilidad a la teofilina o aminofilina	Inhibidores no específicos de las fosfodiesterasas que inhiben la fosfodiesterasa tanto en las células de la musculatura lisa de la vía respiratoria como en las células inflamatorias La inhibición de la fosfodiesterasa de tipo III y IV en las células de la musculatura lisa provoca broncodilatación, y la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo IV en células T y eosinófilos tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios Las concentraciones plasmáticas de estos fármacos deben controlarse para evitar que se alcancen valores tóxicos Evitar la coadministración con fluvoxamina, enoxacino, mexiletina, propranolol, o troleandomicina, debido a un riesgo en aumento de toxicidad por teofilina Evitar la coadministración con zafirlukast porque la teofilina puede disminuir la concentración plasmática del zafirlukast
MAGNESIO *Mecanismo: inhibe el transporte de calcio a las células de la musculatura lisa, lo que produce la relajación de dicha musculatura*				
Sulfato de magnesio	Taquicardia auricular paroxística Intoxicación por bario Edema cerebral Eclampsia Hipomagnesemia Convulsiones	*Bloqueo cardíaco, hipotensión, tiempo de hemorragia prolongado, hiporreflexia, depresión del sistema nervioso central, parálisis del tracto respiratorio*	Bloqueo cardíaco, lesión miocádica	Agente tocolítico utilizado para relajar el útero y retrasar el parto prematuro Puede beneficiar a pacientes con exacerbaciones asmáticas agudas
CORTICOESTEROIDES INHALADOS *Mecanismo: inhiben la acción de la COX-2 y la biosíntesis de la prostaglandina induciendo a las lipocortinas; activan vías antiinflamatorias endógenas, y otros mecanismos*				
Beclometasona **Triamcinolona** **Fluticasona** **Budesónida** **Flunisolida** **Mometasona** **Ciclesonida**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 28			

Continúa

Golan3e_CH47_cast.indd 835 18/03/12 20:16

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología integrada de la inflamación: asma *(cont.)*

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
CROMOLINAS *Mecanismo: inhiben el transporte del ion cloruro, lo que a su vez afecta la estimulación del calcio para prevenir la liberación de gránulos, lo que posibilita la reducción de la respuesta de los mastocitos a los estímulos inflamatorios*				
Cromoglicato disódico **Nedocromilo**	Asma Rinitis alérgica Queratitis Queratoconjuntivitis Trastorno de los mastocitos Conjuntivitis primaveral	Sabor extraño, sensación de quemazón en los ojos, tos, irritación de garganta	Hipersensibilidad al cromoglicato o al nedocromilo	Se usa principalmente como tratamiento profiláctico en pacientes con asma alérgica asociada con desencadenantes específicos Muy útil en pacientes con asma inducida por la práctica de ejercicio; puede administrarse justo antes de hacer ejercicio Más eficaz en niños y adultos jóvenes que en pacientes más mayores Perfil de seguridad excelente, pero menos eficaz que otros tratamientos para el asma
FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS *Mecanismo: el zileutón inhibe la 5-lipoxigenasa, disminuyendo así la síntesis de leucotrienos; montelukast y zafirlukast son antagonistas de los receptores del cisteinil leucotrieno*				
Zileutón **Montelukast** **Zafirlukast**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 42			
ANTICUERPOS ANTI-IgE *Mecanismo: anticuerpo monoclonal humanizado de ratón contra el dominio de unión (FCεRI) del receptor IgE de alta afinidad de la IgE humana. Evita que la IgE se una al dominio FCεRI en los mastocitos y en las células presentadoras de antígenos; también reduce la cantidad de IgE circulante. El efecto conjunto produce una disminución de la respuesta alérgica en el asma*				
Omalizumab	Asma	Reacciones anafilácticas muy poco comunes Reacción en el lugar de la inyección, exantema, cefalea	Hipersensibilidad al omalizumab	Afecta a las respuestas asmáticas, tanto precoces como tardías, a la provocación del alérgeno inhalado Se administra por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas Su coste elevado limita su uso a casos graves de asma

Golan3e_CH47_cast.indd 836 18/03/12 20:16

48

Farmacología integrada de la inflamación: gota

Ehrin J. Armstrong y Lloyd B. Klickstein

INTRODUCCIÓN Y CASO 837-838
FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS 837
FISIOPATOLOGÍA DE LA GOTA 839
CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS 840
Tratamiento de la gota aguda: supresores del reclutamiento y activación de los leucocitos . . 840
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 840
Colchicina 840
Glucocorticoides 841
Tratamiento de la gota crónica: fármacos que disminuyen la concentración plasmática de urato . . 841
Fármacos que disminuyen la síntesis de ácido úrico . . 841
Fármacos que aumentan la excreción de ácido úrico 842
Fármacos que aumentan el metabolismo del ácido úrico 842
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 843
Lecturas recomendadas 843

INTRODUCCIÓN

La gota es una enfermedad exclusivamente humana. La mayoría de los mamíferos posee uricasa, una enzima que metaboliza los productos de degradación de las purinas en alantoína, una sustancia fácilmente hidrosoluble. Por el contrario, los humanos excretan la mayoría de purinas en forma de ácido úrico, escasamente soluble. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico pueden conducir al depósito de cristales en las articulaciones, con mayor frecuencia en la primera articulación metatarsofalángica (dedo gordo del pie). Las crisis agudas de gota causan un dolor intenso, aunque suelen ser raras. Existen diversos tratamientos racionales para la gota. En líneas generales, se dividen en dos grupos: para tratar las crisis agudas de gota y para prevenir las crisis recurrentes. Los fármacos que suprimen la respuesta inmunitaria al depósito de cristales o limitan la intensidad de la inflamación pueden utilizarse para ambas indicaciones, aunque se emplean con mayor frecuencia para tratar las crisis agudas. Los fármacos que reducen la síntesis de ácido úrico o aumentan su excreción renal impiden la formación de cristales de urato monosódico y son útiles para prevenir las crisis recurrentes. Estas intervenciones farmacológicas constituyen un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos de gota.

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS

La gota es una enfermedad causada por desequilibrios en el metabolismo de las purinas. Para entender la causa y el tratamiento de la gota, es necesario recordar los principios bioquímicos de los nucleótidos. Aunque pirimidinas como la citosina, la timidina y el uracilo tienen un metabolismo y excreción simples en el organismo, es un reto metabolizar las purinas (en especial los nucleótidos guanina y adenina). Los productos intermedios del metabolismo de las purinas son tóxicos para algunas células y es necesario regular estrictamente su síntesis y degradación. Además, el producto metabólico final de las purinas es el ácido úrico, apenas soluble en sangre u orina. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico constituyen el principal factor de riesgo de gota, aunque, por motivos poco conocidos, no todas las personas con concentraciones plasmáticas altas de ácido úrico presentan gota.

Las purinas se sintetizan por dos vías generales: la síntesis ***de novo*** y la vía de recuperación (fig. 48-1). El primer paso en la vía *de novo* es la reacción del fosforribosil pirofosfato (PRPP, azúcar ribosa con dos pirofosfatos acoplados) con la glutamina. El PRPP aporta el azúcar ribosa como precursor del futuro nucleótido. La hidrólisis del pirofosfato en un paso posterior hace que la vía *de novo* sea irreversible. La glutamina es el precursor del monofosfato de inosina (IMP), un precursor común en la biosíntesis de adenina y guanina. La reacción del PRPP con glutamina es catalizada por la amido-fosforribosiltransferasa (amido-PRT), que se activa alostéricamente por concentraciones altas de PRPP; por tanto, el PRPP es, a la vez, sustrato y activador de la amido-PRT. En general, *la concentración celular de PRPP es el determinante más importante de la síntesis* de novo *de las purinas.* Las concentraciones elevadas de PRPP aumentan la síntesis *de novo* de las purinas, mientras que unas concentraciones bajas disminuyen la velocidad de síntesis.

La vía de recuperación es el segundo mecanismo importante de síntesis de las purinas. El primer paso está catalizado por la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa **(HGPRT),** la princi-

Golan3e_CH48_cast.indd 837 18/03/12 20:17

CASO

El señor J., de 53 años, se despierta por la mañana con un dolor atroz en el dedo gordo del pie. Incluso el roce de la sábana es suficiente para que quiera gritar; no puede ponerse el calcetín ni calzarse. Preocupado porque le ha sucedido algo espantoso, el señor J. va rápidamente al médico. Con la anamnesis y la exploración física, el médico diagnostica una crisis aguda de gota. Le receta una tanda de ibuprofeno a dosis altas, lo que mejora sus síntomas el primer día y le alivia el dolor al cabo de 3 días. El señor J. se encuentra bien durante un largo período, pero 5 años después reaparecen los síntomas y se automedica satisfactoriamente con ibuprofeno. Posteriormente, el señor J. aprende a anticipar las crisis que, en los siguientes 10 años, aumentan lentamente de frecuencia hasta que se producen una vez por semana. Toma ibuprofeno a la primera señal de dolor.

Al día siguiente al inicio de una de las crisis, el señor J. acude al médico porque el dolor no mejora adecuadamente con ibuprofeno. Una exploración más centrada muestra calor y enrojecimiento en la rodilla izquierda, la parte media del pie derecho y la primera articulación metatarsofalángica derecha. Se detectan unos nódulos móviles bilaterales de 0,5 cm cerca del olécranon y otro en el polo inferior de la rótula derecha. El resto de la exploración es anodino. El médico aspira la rodilla izquierda del señor J. y obtiene un líquido amarillo turbio que, al microscopio, contiene numerosos leucocitos. Por medio de un filtro polarizante con un compensador rojo se ven abundantes cristales microscópicos azules y amarillos, en forma de aguja, algunos de ellos intracelulares. La radiografía de la rodilla izquierda es normal, salvo por la presencia de un derrame; la radiografía del pie derecho muestra una erosión ósea del primer metatarsiano distal. El cultivo del líquido es negativo.

Se trata al señor J. con dosis altas de prednisona el primer día, con una reducción gradual de la dosis en los siguientes 10 días. Su estado mejora rápidamente. Tres semanas después se encuentra bien y visita de nuevo a su médico, quien le receta un tratamiento a largo plazo con alopurinol y colchicina para tomar durante los primeros 6 meses de tratamiento con alopurinol.

Preguntas

1. ¿Por qué fue eficaz el ibuprofeno en la mayoría de crisis agudas de dolor del señor J.?
2. ¿Cómo reduce la prednisona la respuesta inflamatoria durante una crisis aguda de gota?
3. ¿Cómo actúa el alopurinol? ¿Cambiará la frecuencia de crisis dolorosas del señor J.?
4. ¿Por qué se recetó colchicina al señor J. durante los primeros 6 meses de tratamiento con alopurinol?

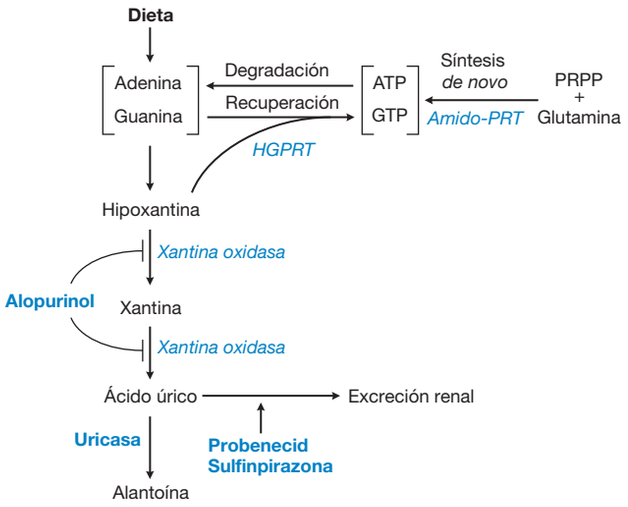


FIGURA 48-1. Metabolismo de las purinas. Las purinas se sintetizan por la vía *de novo* o por la vía de recuperación. La vía *de novo* utiliza el aminoácido glutamina y fosforribosil pirofosfato (PRPP) en una reacción catalizada por la amidofosforribosiltransferasa (amido-PRT). En la vía de recuperación, la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) fosforila y ribosila la adenina y guanina de la dieta, formando los nucleótidos purínicos (ATP y GTP) utilizados en la síntesis de ADN y ARN. La degradación convierte las purinas y los nucleótidos purínicos en hipoxantina, y la xantina oxidasa convierte la hipoxantina en xantina y, al final, en ácido úrico, que se excreta por vía renal o gastrointestinal *(no mostrado en la figura).* Las intervenciones farmacológicas que reducen las concentraciones plasmáticas de urato incluyen reducir la síntesis de urato (alopurinol y su metabolito, oxipurinol), aumentar la excreción de urato (probenecid y sulfinpirazona) o convertir el urato en la alantoína más soluble (uricasa).

pal enzima reguladora. La HGPRT transfiere PRPP a hipoxantina o guanina, dando lugar a la formación de IMP o de monofosfato de guanosina (GMP), respectivamente. Las interconversiones de nucleótidos pueden producir trifosfato de adenosina (ATP) y 5'-trifosfato de guanosina (GTP).

Una mayor actividad de la vía de recuperación tiene dos consecuencias importantes. Primero, la mayor actividad captadora agota el PRPP celular y, por tanto, disminuye la velocidad de síntesis *de novo* de las purinas. Segundo, la vía de recuperación lleva a una mayor formación de ATP y GTP. Concentraciones elevadas de estos nucleótidos inhiben la amido-PRT por autorregulación, que también disminuye la síntesis *de novo* de las purinas.

Aunque las purinas pueden sintetizarse por estas dos vías interrelacionadas, *la degradación se produce por un mecanismo convergente* (v. fig. 48-1). El monofosfato de adenosina (AMP) y el GMP son desaminados, desfosforilados y desribosilados para formar hipoxantina. Ésta, que es moderadamente soluble, se oxida a xantina. Por tanto, la xantina es el producto común del metabolismo de las purinas. En otro paso de la oxidación, la xantina se convierte en ácido úrico. La **xantina oxidasa** cataliza la oxidación de hipoxantina en xantina y la oxidación de xantina en ácido úrico.

La interferencia entre las vías *de novo* y de recuperación es importante para la regulación general del metabolismo de las purinas. La vía *de novo* es el generador más importante de productos metabólicos de las purinas. *Una elevada actividad de la vía* de novo *aumenta el metabolismo de las purinas y, por tanto, las concentraciones plasmáticas de ácido úrico aumentan.* Por el contrario, un aumento de la vía de recuperación disminuye la síntesis *de novo* y las concentraciones plasmáticas de ácido úrico se reducen.

La importancia de la interferencia en el metabolismo de las purinas queda demostrada por varios trastornos enzimáticos hereditarios. Algunos polimorfismos genéticos que aumentan la actividad de la PRPP sintasa producen un aumento de las concentraciones intracelulares de PRPP; debido a que el PRPP activa la amido-PRT, las concentraciones elevadas de éste aumentan la síntesis *de novo* de las purinas, conduciendo a un aumento del metabolismo y degradación de las purinas y a un incremento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. De forma similar, las deficiencias genéticas de HGPRT (la enzima fundamental de la vía de recuperación) producen un descenso de la actividad de dicha vía y un aumento de la síntesis *de novo* y degradación de las purinas, incrementando las concentraciones de ácido úrico. La ausencia hereditaria de HGPRT produce el **síndrome de Lesch-Nyhan,** un trastorno devastador caracterizado por automutilación, retraso mental e hiperuricemia. Se cree que los defectos parciales de HGPRT (p. ej., polimorfismos en el gen de HGPRT que disminuyen la síntesis o actividad de HGPRT) explicarían algunos casos de gota hereditaria.

El ácido úrico se elimina por las vías renal (65 %) y gastrointestinal (35 %). Es filtrado y secretado por el riñón por los mismos mecanismos que procesan otros aniones orgánicos. Un 90 % aproximadamente del ácido úrico filtrado se reabsorbe. El principal mediador en la reabsorción del ácido úrico es el transportador de urato 1 (URAT1), un miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos (SLC22A12) que se expresa en el túbulo renal proximal. En estudios de asociación genética recientes se ha sugerido que los polimorfismos en URAT1 pueden predisponer al desarrollo de gota. La excreción renal es importante para mantener las concentraciones plasmáticas normales de ácido úrico, y la insuficiencia renal a menudo aumenta las concentraciones plasmáticas de urato.

TABLA 48-1. Evolución espontánea de la gota

FASE	MANIFESTACIONES	INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA
1. Hiperuricemia asintomática	Urato en plasma mayor de 6,0 mg/dl en mujeres y de 7,0 mg/dl en hombres	Ninguna
2. Gota aguda	Artritis aguda Normalmente en la primera articulación metatarsofalángica Dolor atroz	AINE Colchicina Glucocorticoides
3. Fase entre crisis	Hiperuricemia asintomática Un 10 % no tendrá nunca otra crisis	Ninguna
4. Gota crónica	Hiperuricemia Desarrollo de tofos Crisis recurrentes de gota aguda	Alopurinol Probenecid Sulfinpirazona

El grado de hiperuricemia está relacionado con la probabilidad de desarrollar gota; sin embargo, puede aparecer gota sin hiperuricemia. No está indicada ninguna intervención farmacológica para la hiperuricemia asintomática, aunque debe investigarse la causa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA GOTA

La probabilidad de desarrollar gota está ampliamente relacionada con unas concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico. El ácido úrico es un ácido débil ($pK_a = 5,6$); a pH fisiológico, el 99 % del ácido úrico plasmático se encuentra como urato, la forma ionizada. La concentración plasmática normal de urato en humanos es de 4 mg/dl a 6 mg/dl, un reflejo del equilibrio entre su síntesis, descomposición y excreción. El urato es escasamente soluble: el plasma se satura si las concentraciones de urato son mayores de 6,8 mg/dl. Una concentración plasmática superior a 7,0 mg/dl en hombres o 6,0 mg/dl en mujeres se clasifica clínicamente como hiperuricemia. La diferencia entre sexos puede atribuirse a diferencias en la excreción de uratos entre hombres y mujeres.

Cualquier variable que disminuya la solubilidad del urato puede potenciar el depósito de cristales. La gota se produce con mayor frecuencia en las articulaciones periféricas. El urato es menos soluble a temperaturas más bajas, lo que podría explicar la distribución periférica de los depósitos de cristales de urato. Además, el líquido sinovial articular es más ácido que la sangre, lo que favorece la formación de cristales. No obstante, aún es difícil de explicar el patrón de afectación articular en la gota.

Se cree que la patogenia de la gota refleja el depósito de cristales de urato en el tejido fibroso periarticular de las articulaciones sinoviales después de años de hiperuricemia. Sin embargo, también puede producirse gota sin hiperuricemia (p. ej., por una respuesta inmunitaria al urato o el depósito preferente de urato en el líquido sinovial).

La evolución espontánea de la gota tiene cuatro fases (tabla 48-1). Primero se produce una hiperuricemia asintomática, por un aumento de la descomposición de las purinas o una disminución de la excreción de urato. En la mayoría de los casos de hiperuricemia nunca se desarrolla gota, y no está indicado tratar la hiperuricemia en ausencia de gota. Sin embargo, es importante determinar la causa de la hiperuricemia marcada: entre las causas se incluye el linfoma (aumento del recambio de purinas) y la insuficiencia renal (disminución de la excreción de uratos).

En pacientes con gota sintomática, la segunda fase comporta una crisis aguda de artritis, o con menos frecuencia, un cólico renal por un cálculo de urato monosódico. La artritis suele manifestarse en forma de dolor agudo en una articulación, de inicio rápido, como le sucedió al señor J. Más del 50 % de los pacientes con gota tienen la primer crisis en la primera articulación metatarsofalángica (el dolor en este lugar se conoce como **podagra**) y la mayoría de pacientes con gota recurrente y sintomática tienen podagra en algún momento. Sin tratamiento, una crisis aguda de gota puede durar de días a semanas, aunque en general se resuelve de manera espontánea. No se conoce con exactitud cuál es la causa del inicio periódico de las crisis de gota o por qué se resuelven espontáneamente.

El final de una crisis lleva a la tercera fase, la fase entre crisis, caracterizada por hiperuricemia sin gota aguda sintomática. Algunos individuos tendrán sólo una crisis aguda de gota y se mantendrán en una fase sin crisis durante largos períodos o incluso durante el resto de sus vidas. A los 5 años de la crisis inicial, el señor J. tuvo crisis de gota recurrentes y crónicas, la cuarta fase. Normalmente, estas crisis acaban siendo poliarticulares y más graves. Las concentraciones elevadas crónicas de ácido úrico también pueden provocar el depósito de cristales de urato alrededor de las articulaciones sinoviales o en puntos de lesión tisular, llamados **tofos**. Los nódulos móviles en el olécranon y la rótula del señor J. son tofos. Los tofos yuxtaarticulares pueden al final destruir el revestimiento sinovial y el cartílago.

En investigaciones recientes se han empezado a elucidar los mecanismos celulares y moleculares de los procesos inflamatorios que se inician por el depósito de cristales de urato (fig. 48-2). Es

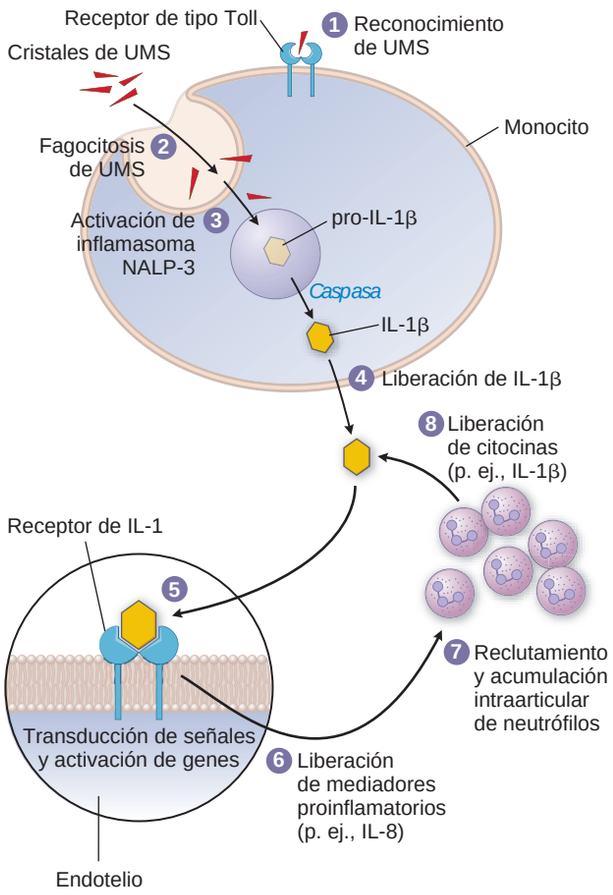


FIGURA 48-2. Mecanismos de respuesta inflamatoria a los cristales de urato. En una crisis aguda de gota, el urato monosódico (UMS) se une a receptores de tipo Toll (TLR) en los monocitos (1). La activación de los TLR desencadena la fagocitosis de cristales de UMS (2), con el ensamblaje subsiguiente de enzimas intracelulares de respuesta inflamatoria, conocido como inflamasoma NALP-3 (3). El ensamblaje del inflamasoma NALP-3 activa la caspasa 1, una enzima que escinde la pro-IL-1β inactiva en la citocina activa IL-1β (4). La IL-1β se libera al espacio extracelular, donde se une a receptores expresados en las células endoteliales. La activación posterior de las células endoteliales (5) comporta la liberación de factores quimiotácticos como IL-8 (6) que recluta neutrófilos (7). Los mediadores proinflamatorios liberados por las células endoteliales y los neutrófilos activados completan un bucle de retroalimentación positiva para una posterior liberación de IL-1β, activación endotelial y reclutamiento de neutrófilos (8).

interesante señalar que estos mecanismos pueden ser una versión patológica de una vía fisiológica normal en la que el ácido úrico liberado de células dañadas y muertas actúa como «señal de peligro» que desencadena una respuesta inflamatoria que conduce a la reparación tisular y activa las defensas del hospedador. En este modelo, los cristales de urato patológicos activan los monocitos y sinoviocitos por unión a receptores de tipo Toll (TLR), que son proteínas de señal transmembrana que inician una respuesta inmunitaria innata. En los monocitos, la unión de los cristales de urato y la fagocitosis desencadenan el ensamblaje de un complejo proteico intracelular conocido como inflamasoma NALP-3. El ensamblaje del inflamasoma activa la caspasa 1, una enzima proteolítica que escinde la pro-IL-1β inactiva en IL-1β activa. La IL-1β es una potente citocina que desencadena una cascada de respuestas inmunitarias, como la activación de células endoteliales y el aumento de la transmigración de neutrófilos al foco inflamatorio. Es importante señalar que la IL-1β hiperregula su propia transcripción y puede proporcionar una autorregulación positiva para amplificar la respuesta inmunitaria innata inicial. Se están realizando ensayos para determinar la eficacia de los antagonistas de la IL-1β y de su receptor para el tratamiento de la gota aguda.

CLASES FARMACOLÓGICAS Y FÁRMACOS

Para el tratamiento de la gota se dispone de dos grandes estrategias: *1)* tratamiento de las crisis agudas de artritis gotosa y *2)* tratamiento a largo plazo de la gota crónica. Aunque algunos fármacos se utilizan para tratar tanto la gota aguda como la crónica, en ambos casos los objetivos terapéuticos son diferentes. El objetivo del tratamiento de la artritis gotosa aguda es controlar el dolor con fármacos que limiten la inflamación articular. Por el contrario, el objetivo del tratamiento de la enfermedad crónica es modificar el metabolismo de las purinas para conseguir concentraciones plasmáticas normales de urato. Por tanto, los fármacos para tratar la gota crónica disminuyen la producción de urato o aumentan su aclaramiento renal.

Tratamiento de la gota aguda: supresores del reclutamiento y activación de los leucocitos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los metabolitos del ácido araquidónico tienen un papel importante en la respuesta inflamatoria a los cristales de urato en la articulación. Los AINE inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (v. cap. 42). Estos fármacos fueron eficaces para la mayoría de crisis agudas de gota del señor J.; su dolor respondió bien al **ibuprofeno**. Desde el punto de vista clínico, la indometacina es uno de los AINE utilizados con mayor frecuencia para tratar las crisis agudas de gota. La elección de un AINE o de colchicina (v. discusión a continuación) para el tratamiento de la gota aguda generalmente se basa en el perfil de efectos adversos. Entre los efectos adversos graves de los AINE se encuentran las hemorragias, la retención hidrosalina y la insuficiencia renal. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son potencialmente útiles para el tratamiento de las crisis agudas de gota porque pueden disminuir el riesgo de hemorragia gastrointestinal, aunque los problemas por los efectos adversos cardiovasculares limitan su uso a largo plazo.

Colchicina

La **colchicina** se une a la tubulina, inhibe su polimerización e impide la formación de microtúbulos. Inhibe la división celular porque los microtúbulos son básicos en la alineación y separación de los cromosomas durante la mitosis (v. cap. 38). Los microtúbulos también son esenciales en el tráfico intracelular. En una artritis aguda, la colchicina limita la respuesta inflamatoria al inhibir la activación de los neutrófilos. Los mecanismos de inhibición de los neutrófilos por la colchicina incluyen: *1)* disminución del tráfico de partículas fagocitadas a los lisosomas; *2)* disminución de la liberación de factor quimiotáctico; *3)* disminución de la motilidad y adhesión de los neutrófilos, y *4)* disminución de la fosforilación de la tirosina de proteínas neutrófilas, con un descenso resultante de la síntesis de leucotrieno B_4. La colchicina también puede administrarse a dosis bajas como tratamiento profiláctico de la gota crónica, para inhibir la aparición de crisis agudas. Los fármacos que alteran la homeostasis del urato suelen administrarse inicialmente junto con colchicina para evitar que se desencadene una crisis aguda de artritis gotosa (v. discusión a continuación).

La colchicina tiene varios efectos adversos importantes. Inhibe la renovación de células epiteliales en el tubo digestivo,

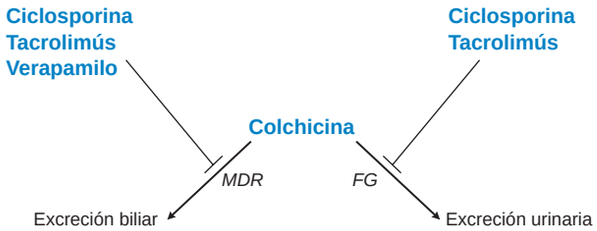


FIGURA 48-3. Interacciones farmacológicas importantes de la colchicina. La ciclosporina y el tacrolimús (inmunodepresores prescritos con frecuencia después de un trasplante de órganos), y el verapamilo (antagonista del Ca^{2+} utilizado para tratar la hipertensión y algunas arritmias cardíacas) inhiben la actividad de la proteína con resistencia a múltiples fármacos (MDR) responsable de la excreción hepática de la colchicina. La ciclosporina y el tacrolimús también son nefrotóxicos al reducir la filtración glomerular (FG); este efecto adverso puede alterar la excreción renal de la colchicina. Por tanto, la administración de colchicina con ciclosporina, tacrolimús, verapamilo u otros inhibidores de las proteínas MDR hepáticas puede conducir a una toxicidad sistémica por colchicina a las dosis terapéuticas habituales de ésta; esta toxicidad sistémica no se acompaña de la habitual diarrea tóxica limitante de la dosis, porque el fármaco no se vuelve a liberar al tubo digestivo por recirculación enterohepática.

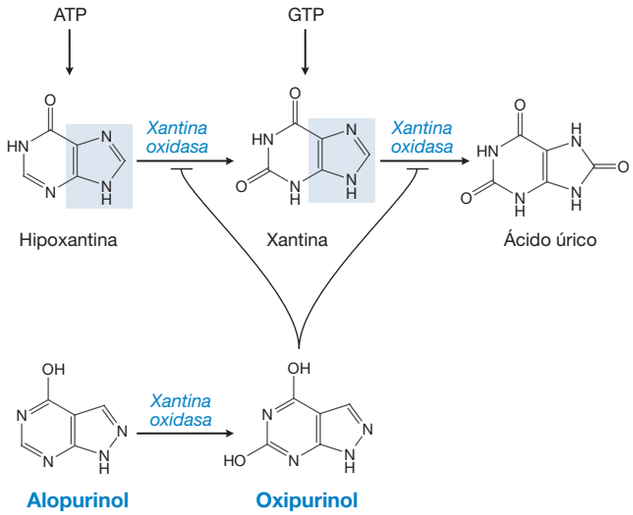


FIGURA 48-4. Mecanismo de acción del alopurinol. El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina *(similitud destacada en azul).* La oxidación del alopurinol produce oxipurinol, un inhibidor no competitivo de la xantina oxidasa. (Aunque el alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, el oxipurinol es el inhibidor más importante por su semivida de eliminación más prolongada.) La inhibición de la xantina oxidasa disminuye la producción de ácido úrico al inhibir dos pasos de su síntesis. Se toleran concentraciones plasmáticas altas de xantina e hipoxantina porque estos metabolitos son más solubles que el ácido úrico.

y la diarrea es una complicación frecuente con dosis moderadas o altas del fármaco. Es mielodepresora, especialmente a dosis altas o en combinación con otros mielodepresores como el ganciclovir o la azatioprina. La colchicina tiene una amplia recirculación enterohepática, y la secreción biliar del fármaco está mediada por una proteína hepática con resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistance*). La liberación repetida de colchicina del hígado al tubo digestivo (es decir, recirculación enterohepática) explica probablemente por qué la diarrea es un efecto adverso común del fármaco. Los fármacos que inhiben la proteína MDR hepática, como la ciclosporina y el verapamilo, pueden aumentar significativamente la fracción de una dosis de colchicina que se libera a (y permanece en) la circulación sistémica (fig. 48-3). Por este mecanismo, estos fármacos pueden causar una toxicidad sistémica por colchicina que puede no ir acompañada de diarrea porque ha disminuido la exposición digestiva a la colchicina. En consecuencia, la dosis de colchicina debe reducirse si se administra simultáneamente con fármacos que inhiben la actividad MDR.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen potentes efectos antiinflamatorios e inmunodepresores (v. cap. 28). Inhiben numerosos pasos de la respuesta inflamatoria durante una crisis aguda de gota. Debido a que tienen numerosos efectos adversos cuando se administran por vía sistémica, los glucocorticoides se reservan principalmente para el tratamiento de la gota aguda poliarticular, como la crisis más reciente del señor J., o si existen contraindicaciones a otros tratamientos eficaces, como una insuficiencia renal. Cuando se produce una crisis aguda de gota en una articulación y no responde a los AINE ni a la colchicina, los preparados de liberación prolongada de prednisolona o de otro glucocorticoide pueden inyectarse directamente en la articulación para conseguir concentraciones locales altas del fármaco en el foco inflamatorio.

Tratamiento de la gota crónica: fármacos que disminuyen la concentración plasmática de urato

Fármacos que disminuyen la síntesis de ácido úrico

El **alopurinol** es un ejemplo de fármaco diseñado para inhibir una vía bioquímica bien conocida. Es un análogo estructural de la xantina. Al inhibir la xantina oxidasa, el alopurinol disminuye la concentración sanguínea de ácido úrico (fig. 48-4). Por su similitud estructural con la xantina, el alopurinol también actúa como sustrato de la xantina oxidasa. La forma oxidada del alopurinol, conocida como oxipurinol, inhibe la xantina oxidasa al impedir la interconversión entre los estados de oxidación +4 y +6 del molibdeno en el sitio activo de la enzima, «congelando» básicamente la enzima. Hay que recordar que la xantina oxidasa es importante en dos pasos secuenciales de la degradación de las purinas: la oxidación de hipoxantina a xantina y la oxidación de xantina a ácido úrico. Por tanto, la inhibición de la xantina oxidasa provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de hipoxantina y xantina (v. fig. 48-1). A diferencia del ácido úrico, la hipoxantina y la xantina son moderadamente solubles en sangre y pueden filtrarse por los riñones sin formar depósitos de cristales.

El alopurinol se utiliza en el tratamiento de la gota crónica, especialmente en los casos debidos a un aumento de la degradación de las purinas. No debe administrarse durante una crisis aguda de gota porque la alteración de la homeostasis del urato puede potencialmente empeorar o desencadenar crisis agudas de artritis gotosa. Por tanto, *durante los primeros 4 meses a 6 meses de tratamiento con alopurinol, se coadministra con frecuencia un AINE o colchicina para reducir las posibilidades de desencadenar una crisis aguda de gota.* Éste fue el problema que llevó al médico del señor J. a coadministrar colchicina durante los primeros 6 meses de tratamiento con alopurinol.

Debido a que el alopurinol inhibe la degradación de las purinas, debe actuarse con precaución cuando un paciente toma otros análogos de las purinas. Por ejemplo, la azatioprina y la 6-mercaptopurina, su forma activa (v. cap. 38), son fármacos antineoplásicos e inmunodepresores con un esqueleto de purina, y la 6-mercaptopurina es metabolizada por la xantina oxidasa (fig. 48-5). La inhibición de la xantina oxidasa por el alopurinol puede causar concentraciones tóxicas de la mercaptopurina o la azatioprina coadministradas, al reducir su degradación. Por tanto,

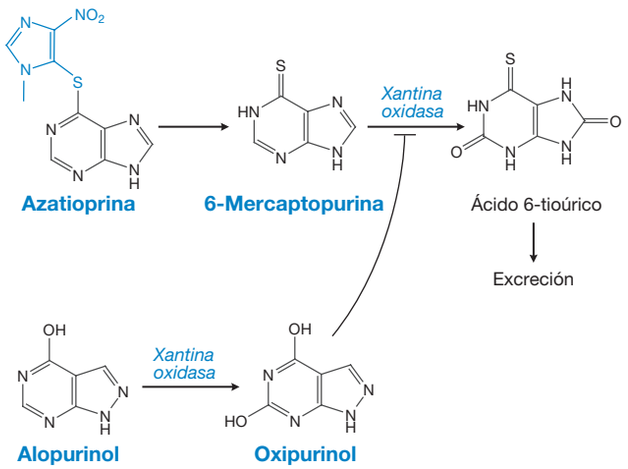


FIGURA 48-5. Interacción entre 6-mercaptopurina y alopurinol. La 6-mercaptopurina y la azatioprina (un profármaco) se metabolizan y eliminan del organismo por las mismas vías que otras purinas. El alopurinol y su metabolito, oxipurinol, inhiben la xantina oxidasa y, por tanto, la descomposición de la 6-mercaptopurina. La degradación reducida provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de 6-mercaptopurina. La dosis de 6-mercaptopurina debe reducirse de forma importante si se administra junto con alopurinol (p. ej., en quimioterapia).

si se coadministra alopurinol, las dosis de mercaptopurina o azatioprina deben reducirse aproximadamente un 75 %. En algunos casos, otra opción es cambiar la azatioprina por un fármaco inmunodepresor no purínico, como el ácido micofenólico (v. cap. 45).

Aunque el alopurinol es, en general, bien tolerado, al prescribirlo deben tenerse en cuenta varios efectos adversos importantes. Un pequeño porcentaje de pacientes que toman alopurinol puede presentar una reacción de hipersensibilidad caracterizada por una erupción cutánea que, en casos raros, puede progresar a un síndrome de Stevens-Johnson. Por esta razón, todos los pacientes que presenten una reacción cutánea al alopurinol deben interrumpir la administración del fármaco. Raramente, el alopurinol también puede causar leucocitopenia, eosinofilia y/o necrosis hepática.

El **febuxostat** es un inhibidor de la xantina oxidasa no purínico de molécula pequeña recientemente aprobado para el tratamiento de la gota crónica. En un extenso ensayo clínico, fue tan eficaz como el alopurinol en la prevención de brotes recurrentes de gota. A diferencia del alopurinol, se metaboliza ampliamente en el hígado y puede no ser necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal. Por su estructura no purínica, el uso de febuxostat podría no asociarse al desarrollo de reacciones cutáneas. Igual que el alopurinol, el inicio del tratamiento con febuxostat debe acompañarse de medicación depresora como la colchicina para reducir el riesgo de brotes de gota en los primeros meses de inicio del tratamiento hipouricemiante.

Fármacos que aumentan la excreción de ácido úrico

Debido a que el riñón reabsorbe una gran cantidad del ácido úrico filtrado, un fármaco que bloquee la reabsorción tubular, aumenta la excreción de ácido úrico. Estos fármacos se denominan **uricosúricos.**

El **probenecid** fue uno de los primeros fármacos empleados para aumentar la excreción de urato. Los individuos con ausencia de proteína transportadora de aniones URAT1 tienen concentraciones séricas muy bajas de ácido úrico y no responden a los uricosúricos, como el probenecid, lo que indica que la *URAT1 es la diana molecular de esta clase de fármacos.* El probenecid no es específico de la URAT1; también inhibe otros transportadores, como algunos de los transportadores de aniones orgánicos renales responsables de la secreción de penicilina. Décadas atrás, cuando el suministro de penicilina era limitado, se administraba con probenecid para prolongar la semivida del antibiótico y disminuir la dosis de penicilina necesaria para alcanzar concentraciones terapéuticas del fármaco.

En pacientes con gota, el probenecid es útil para el tratamiento de la hiperuricemia crónica. Cambia el equilibrio entre la excreción renal y la producción endógena de urato, disminuyendo, por tanto, sus concentraciones plasmáticas. Unas concentraciones de ácido úrico inferiores a entre 6,0 mg/dl y 6,5 mg/dl ayudan a disolver los cristales de urato, suprimiendo, por tanto, el depósito de cristales en las articulaciones sinoviales. Sin embargo, el aumento de la excreción renal de urato puede predisponer a la formación de cálculos de urato en el riñón o el uréter. La probabilidad de esta complicación puede reducirse si se recomienda a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos y disminuyan la acidez de la orina con la coadministración de citrato cálcico o bicarbonato sódico oral: el ácido úrico tiene una pK_a de 5,6 y se mantiene predominantemente en la forma neutra más soluble si el pH de la orina es superior a 6,0. Debido a que el probenecid inhibe la secreción de muchos aniones orgánicos, la dosis de otros fármacos excretados por esta vía debe reducirse cuando se coadministra probenecid. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas puede antagonizar la acción del probenecid; se desconoce el mecanismo de este antagonismo.

La **sulfinpirazona** es un uricosúrico que actúa por el mismo mecanismo que el probenecid. Es más potente que el probenecid y es eficaz en la insuficiencia renal de leve a moderada. Además de su acción uricosúrica, tiene efectos antiplaquetarios; por tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes que toman otros antiplaquetarios o anticoagulantes.

La **benzbromarona** es un uricosúrico con un mecanismo de acción similar al probenecid y la sulfinpirazona. Puede tener una mayor eficacia uricosúrica que el probenecid y la sulfinpirazona, especialmente en pacientes con una alteración de la función renal. Sin embargo, la frecuente incidencia de hepatotoxicidad ha limitado su uso y en la actualidad no está disponible en Estados Unidos.

El **losartán** es un antagonista del receptor de la angiotensina II (v. cap. 21) con un efecto uricosúrico moderado. Puede ser una opción terapéutica lógica en pacientes con gota e hipertensión concomitante, aunque no se han realizado estudios controlados que demuestren que este fármaco reduce la incidencia de crisis agudas de gota.

Fármacos que aumentan el metabolismo del ácido úrico

A diferencia de los humanos, la mayoría de mamíferos expresa uricasa. Esta enzima oxida el ácido úrico a alantoína, un compuesto excretado fácilmente por vía renal. En el tratamiento del cáncer, la rápida lisis de las células tumorales puede liberar nucleótidos y provocar un gran aumento de las concentraciones plasmáticas de urato. Por este mecanismo, el **síndrome de lisis tumoral** puede causar una lesión renal masiva. Puede administrarse uricasa exógena junto con los antineoplásicos para reducir de forma rápida las concentraciones plasmáticas de urato y, por tanto, prevenir la lesión renal. Para evitar este componente del síndrome de lisis tumoral puede utilizarse también alopurinol.

En la actualidad, la uricasa está disponible en Europa como proteína purificada del hongo *Aspergillus flavus*. En Estados Unidos se dispone de **rasburicasa,** una versión recombinante de la uricasa del *Aspergillus.* Un pequeño porcentaje de pacientes presenta reacciones alérgicas a la proteína extraña, y los anti-

cuerpos antifármaco son comunes. Recientemente se ha aprobado la **pegloticasa,** una formulación pegilada de uricasa porcina recombinante, para la gota resistente al tratamiento convencional.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La gota puede considerarse un trastorno del metabolismo y excreción de las purinas. Un desequilibrio entre la síntesis y la excreción de urato puede causar hiperuricemia; en algunos individuos, la hiperuricemia progresa a gota. El objetivo de las intervenciones terapéuticas agudas es tratar los síntomas de las crisis de gota; estos tratamientos interrumpen las vías inflamatorias al inhibir la activación de neutrófilos y monocitos. Los tratamientos para la gota crónica disminuyen las concentraciones plasmáticas de urato al restablecer el equilibrio entre su síntesis y excreción. El alopurinol y el febuxostat inhiben la síntesis de urato; el probenecid aumenta su excreción renal. La uricasa recombinante disminuye rápidamente las concentraciones plasmáticas de urato al convertir el ácido úrico en alantoína y, por tanto, impidiendo las consecuencias adversas renales del síndrome de lisis tumoral. Se están desarrollando nuevos tratamientos; por ejemplo, se están estudiando antagonistas de la interleucina 1, como anakinra, canakinumab y rilonacept, para el tratamiento de los episodios agudos de gota que no responden a los tratamientos habituales o para pacientes con contraindicaciones a dichos tratamientos.

Lecturas recomendadas

Chohan S, Becker MA. Update on emerging urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:143–149. (*Proporciona datos clínicos del febuxostat y las uricasas.*)

Eggebeen AT. Gout: an update. *Am Fam Physician* 2007;76:801–808. (*Excelente resumen clínico de la gota, con criterios diagnósticos y pautas clínicas.*)

Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010;233:218–232. (*Revisión detallada de la inflamación inducida por el ácido úrico y la biología de la inflamasoma*.)

Neogi T. Gout. *N Engl J Med* 2011;364:443–452. (*Revisión reciente de la gota en la práctica clínica.*)

So A, Busso N. A magic bullet for gout? *Ann Rheum Dis* 2009;68:1517–1519. (*Revisa los avances en la fisiopatología de la gota, incluido el papel de la IL-1 y el desarrollo de antagonistas de la IL-1.*)

Golan3e_CH48_cast.indd 844

TABLA RESUMEN DE FÁRMACOS. Farmacología integrada de la inflamación: gota

FÁRMACO	APLICACIONES CLÍNICAS	EFECTOS ADVERSOS *GRAVES* Y HABITUALES	CONTRAINDICACIONES	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS
SUPRESORES DEL RECLUTAMIENTO Y ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS *Mecanismo: interrumpen las vías inflamatorias que causan la inflamación en la articulación gotosa; v. fármaco específico*				
Colchicina	Gota aguda Prevención de las crisis de gota recurrentes	*Mielodepresión, neuromiopatía* Diarrea, náuseas, dolor abdominal	Enfermedad cardíaca, gastrointestinal o renal grave Insuficiencia hepática Discrasias hemáticas	La colchicina inhibe la formación de microtúbulos por unión a heterodímeros de tubulina; la inhibición del ensamblaje de los microtúbulos interrumpe la motilidad celular y otros procesos necesarios en la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos La administración concomitante de ciclosporina, tacrolimús o verapamilo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de colchicina
Ibuprofeno **Indometacina**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 42			
Prednisona **Metilprednisolona**	V. la tabla resumen de fármacos del capítulo 28			La metilprednisolona puede inyectarse en una articulación inflamada para el tratamiento de la gota aguda
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDO ÚRICO *Mecanismo: inhiben la xantina oxidasa, la enzima que convierte la hipoxantina en xantina y la xantina en ácido úrico; el descenso de las concentraciones de ácido úrico reduce la formación de cristales de urato*				
Alopurinol **Oxipurinol**	Prevención de las crisis recurrentes de gota Hiperuricemia relacionada con el cáncer Cálculos renales de calcio y ácido úrico	*Agranulocitosis, anemia aplásica insuficiencia renal, necrosis hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica* Prurito, exantema, molestias digestivas	Hemocromatosis idiopática	El alopurinol es inhibidor y sustrato de la xantina oxidasa; el producto de la oxidación del alopurinol (oxipurinol) también inhibe la xantina oxidasa El oxipurinol se utiliza de forma compasiva Ambos fármacos aumentan las concentraciones de azatioprina y 6-mercaptopurina La amoxicilina, la ampicilina y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de exantema grave
Febuxostat	Prevención de crisis de gota recurrentes	*Infarto de miocardio, ictus* Enzimas hepáticas anómalas	Uso concomitante de azatioprina, mercaptopurina, teofilina	Inhibidor no purínico de molécula pequeña de la xantina oxidasa El inicio del tratamiento con febuxostat debe acompañarse de medicación supresora, como la colchicina, para reducir el riesgo de episodios de gota en los primeros meses

18/03/12 20:17

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO *Mecanismo: v. fármaco específico*				
Sulfinpirazona **Probenecid**	Prevención de las crisis de gota recurrentes	*Leucocitopenia, trombocitopenia, broncoconstricción en pacientes con asma, anemia aplásica (probenecid), necrosis hepática (probenecid), anafilaxia (probenecid)* Molestias digestivas	Crisis de gota aguda Discrasias hemáticas Niños menores de 2 años Coadministración de salicilatos Cálculos renales de ácido úrico	La sulfinpirazona y el probenecid inhiben el intercambiador aniónico URAT1 basolateral en los túbulos renales, aumentando la excreción de ácido úrico La sulfinpirazona y el probenecid aumentan las concentraciones de penicilina y otros aniones orgánicos; también pueden aumentar las concentraciones de nitrofurantoína El probenecid aumenta las concentraciones plasmáticas de metotrexato
Losartán	Hipertensión Prevención de crisis de gota recurrentes	*Angioedema, rabdomiólisis, trombocitopenia* Anemia, cansancio, lumbalgia, hipoglucemia	Embarazo	El losartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II, con efecto uricosúrico moderado
FÁRMACOS QUE AUMENTAN EL METABOLISMO DE ÁCIDO ÚRICO *Mecanismo: enzima que convierte el urato escasamente soluble en alantoína más soluble*				
Rasburicasa **Pegloticasa**	Síndrome de lisis tumoral (rasburicasa) Gota resistente al tratamiento habitual (pegloticasa)	*Hemólisis, metahemoglobinemia, neutrocitopenia, dificultad respiratoria, sepsis* Exantema, trastornos digestivos, fiebre	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Sensibilidad conocida a *Aspergillus*	La rasburicasa es una forma recombinante de uricasa del *Aspergillus* que convierte el urato escasamente soluble en alantoína más soluble La pegloticasa es una formulación pegilada con una semivida más prolongada

Golan3e_CH48_cast.indd 845 18/03/12 20:17

VII

Desarrollo de fármacos y registro de medicamentos

Golan3e_CH49_cast.indd 846 18/03/12 20:17

49

Descubrimiento de fármacos y desarrollo preclínico

John L. Vahle, David L. Hutto, Daniel M. Scott y Armen H. Tashjian, Jr.

INTRODUCCIÓN Y CASO 847-848
EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS 848
Diseño basado en la molécula 849
Compuestos naturales y sintéticos 849
Análogos de ligandos naturales 851
Diseño basado en la diana 851
Cribado de alto rendimiento 851
Química combinatoria 852
Diseño basado en la estructura 853
Optimización de cabezas de serie 853
FASES DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS 853
DISCIPLINAS BÁSICAS EN EL DESCUBRIMIENTO Y EL DESARROLLO DE FÁRMACOS 854
Química de descubrimiento 855
Biología de descubrimiento: ensayos bioquímicos, ensayos celulares y modelos animales 855
Absorción, distribución, metabolismo y excreción 856
Toxicología 856
Química de desarrollo: síntesis química, producción a gran escala y fabricación 857
Formulación 858
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 859
Lecturas recomendadas 859

INTRODUCCIÓN

En el transcurso de la última década, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado alrededor de 240 nuevos fármacos y productos biológicos para su uso terapéutico. Muchos de estos fármacos han permitido luchar contra enfermedades que antes no se podían tratar, mientras que otros han servido para ampliar las opciones terapéuticas gracias a su eficacia o su menor toxicidad respecto a tratamientos ya disponibles. En la lucha contra las enfermedades infecciosas, por ejemplo, las empresas farmacéuticas y de biotecnología, los laboratorios de las universidades y otras instituciones han continuado desarrollando nuevos fármacos para tratar enfermedades resistentes a tratamientos ya existentes. Con la disponibilidad de las nuevas tecnologías, la posibilidad de utilizar modelos animales con genes inactivados y la información proporcionada por el proyecto genoma humano, se prevé que en las décadas venideras se continuarán descubriendo y desarrollando nuevas clases de fármacos.

El desarrollo de nuevos fármacos es difícil y tiene un coste elevado. Muy pocas moléculas que alcanzan la etapa de desarrollo acaban siendo autorizadas como fármacos: de cada 10 000 compuestos considerados prometedores, basándose en los resultados de los ensayos iniciales de cribado, menos de 10 alcanzan la etapa en que se llevan a cabo ensayos clínicos y sólo dos reciben la autorización. Además, el coste medio asociado al descubrimiento y el desarrollo de un fármaco es de alrededor de 800 millones de dólares. Sin embargo, a pesar de que el desarrollo de nuevos fármacos es una apuesta arriesgada, si se consigue su autorización puede proporcionar grandes beneficios a las empresas que estén dispuestas a asumir ese riesgo. Algunos fármacos, como la **atorvastatina,** alcanzan unas ventas anuales de más de 12 000 millones de dólares.

Una cuestión a la que se está prestando cada vez más atención es a la incapacidad de la comunidad investigadora en biomedicina para desarrollar terapias innovadoras. Los desafíos inherentes al descubrimiento y desarrollo de fármacos fueron destacados (así como sus posibles soluciones) en el informe *Critical Path Initiatives* publicado en 2004 por la FDA (v. lecturas recomendadas). Según este documento, tanto el presupuesto de los National Institutes of Health (NIH) como el gasto de los laboratorios farmacéuticos en investigación y desarrollo prácticamente se duplicaron entre 1993 y 2003. A pesar de todo, el aumento de la inversión no incrementó el ritmo de desarrollo de nuevos medicamentos, como muestra el descenso de las solicitudes de registro de medicamentos y productos biológicos a la FDA. Aunque se han propuesto posibles soluciones a este problema, es importante señalar que la FDA y la Association of American Medical Colleges recalcaron el papel fundamental de los médicos investigadores en la mejora de la eficacia del proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos.

En el presente capítulo se explican las fases del desarrollo de los fármacos y las disciplinas científicas implicadas en ellas. El **descubrimiento de un fármaco** abarca desde la detección de una posible diana terapéutica hasta la selección de una única molécula con la que se realizarán pruebas en humanos. En cuanto al **desarrollo de un fármaco,** comprende desde los estudios preclínicos que fundamentan los ensayos clínicos iniciales hasta la autorización del fármaco por parte de las autoridades

Golan3e_CH49_cast.indd 847 18/03/12 20:17

CASO

En 1987, los investigadores de Abbott Laboratories decidieron buscar un nuevo antivírico cuya diana fuese la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Abbott escogió esta enzima porque es fundamental para la replicación del virus y porque posee una especificidad de sustrato poco habitual (v. cap. 37). Debido a que el sustrato natural de la enzima contiene un enlace fenilalanina-prolina, que normalmente no es un sitio de escisión de las proteasas de los mamíferos, los investigadores pensaron que un fármaco que inhibiese la proteasa del VIH tendría relativamente pocos efectos adversos.

En 1989, los cristalógrafos de Merck anunciaron que habían elucidado la estructura química de la proteasa del VIH, que resultó ser un dímero simétrico de dos subunidades idénticas (fig. 49-1; v. también la fig. 37-10 y el cuadro 37-3). Utilizando un modelo molecular, los investigadores de Abbott diseñaron un análogo del sustrato natural de la enzima mediante la sustitución de la prolina en la secuencia natural por una fenilalanina, obteniendo una molécula simétrica que contenía aminoácidos idénticos en cada extremo de la estructura. Además, sustituyeron el enlace peptídico del centro de la molécula por un grupo funcional capaz de imitar el estado de transición de la reacción enzimática, pero resistente a la escisión de la proteasa. Esta primera molécula era un inhibidor débil de la proteasa vírica, pero los investigadores aprovecharon el conocimiento de la estructura de la enzima para añadir grupos funcionales a la molécula que pudiesen aumentar su potencia. De ese modo, obtuvieron una molécula candidata que se unía a la enzima con una afinidad 10 000 veces mayor que la primera estructura; sin embargo, sus propiedades farmacocinéticas no eran adecuadas.

Los químicos continuaron modificando grupos funcionales de la molécula candidata hasta obtener el **ritonavir,** una molécula de gran potencia con buenas propiedades farmacocinéticas. De forma casual, en los cultivos celulares de ritonavir se descubrió que el fármaco inhibía una enzima del citocromo P450 implicada en el metabolismo de otros posibles inhibidores de la proteasa.

En 1996, cuando ya habían transcurrido 9 años desde el inicio de las primeras investigaciones, la FDA autorizó la comercialización del ritonavir. Posteriormente, en 2000, después de descubrirse que el ritonavir aumenta la biodisponibilidad del **lopinavir,** otro inhibidor de la proteasa, la FDA autorizó la comercialización de un medicamento que incluía ambos antivíricos.

Preguntas

1. ¿Cuáles son las posibles ventajas de utilizar un enfoque basado en la diana para «descubrir» nuevos fármacos como el ritonavir?
2. ¿De qué manera la información de la estructura de una diana terapéutica, como la proteasa del VIH, puede ayudar en el proceso de descubrimiento de un fármaco?
3. ¿Qué factores contribuyen al desistimiento de una molécula candidata a pesar de su elevada afinidad por la molécula diana?
4. ¿Cuáles son los componentes clave de una síntesis química con éxito?

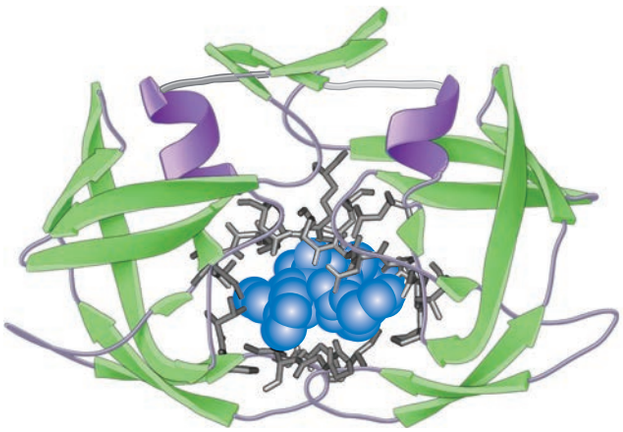


FIGURA 49-1. Estructura cristalina de la proteasa del VIH-1 unida al ritonavir. La estructura de la proteasa del VIH se muestra como una cinta enmarañada en cuyo centro se encuentra el sitio activo, ocupado en la figura por el ritonavir *(modelo tridimensional de color azul).* Se aprecia con claridad el eje rotacional de simetría de la enzima, que sirvió de base para el diseño del fármaco. A partir de la estructura cristalina de la proteasa, los investigadores perfeccionaron la estructura de su inhibidor hasta lograr una K_i inferior a 5 nM (v. también la fig. 37-10).

reguladoras. El proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos es complejo y requiere la participación de disciplinas científicas diversas.

EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

El **descubrimiento de fármacos** es el proceso mediante el cual los laboratorios farmacéuticos, biotecnológicos, universitarios y estatales identifican o realizan ensayos de cribado a compuestos para encontrar posibles moléculas con propiedades terapéuticas. El cribado o *screening* consiste en llevar a cabo ensayos apropiados para la enfermedad que se desea tratar, con un número elevado de compuestos: los que superan el cribado se denominan ***hits*** **(**compuestos «prometedores» o «ganadores»). Si después de su caracterización química y biológica el compuesto continúa mostrando actividad, se considera un prototipo o **cabeza de serie *(lead).*** Lo ideal es que el descubrimiento de fármacos sea rentable y permita obtener *hits* con una probabilidad elevada de convertirse en cabezas de serie y, en último término, en fármacos comercializables (fig. 49-2).

Existen dos estrategias básicas para identificar *hits.* En el método **basado en la molécula** se identifica un compuesto mediante una o varias de las técnicas que se describen más adelante y se explora su perfil biológico. En caso de que el compuesto tenga una actividad farmacológica adecuada, se refina y se continúa su desarrollo. En el método **basado en la diana,** que es el más utilizado en la actualidad, se identifica en primer lugar la posible diana farmacológica, que puede ser un receptor que se supone implicado en un proceso patológico, una enzima clave, u otra molécula biológicamente importante para el desarrollo de la en-

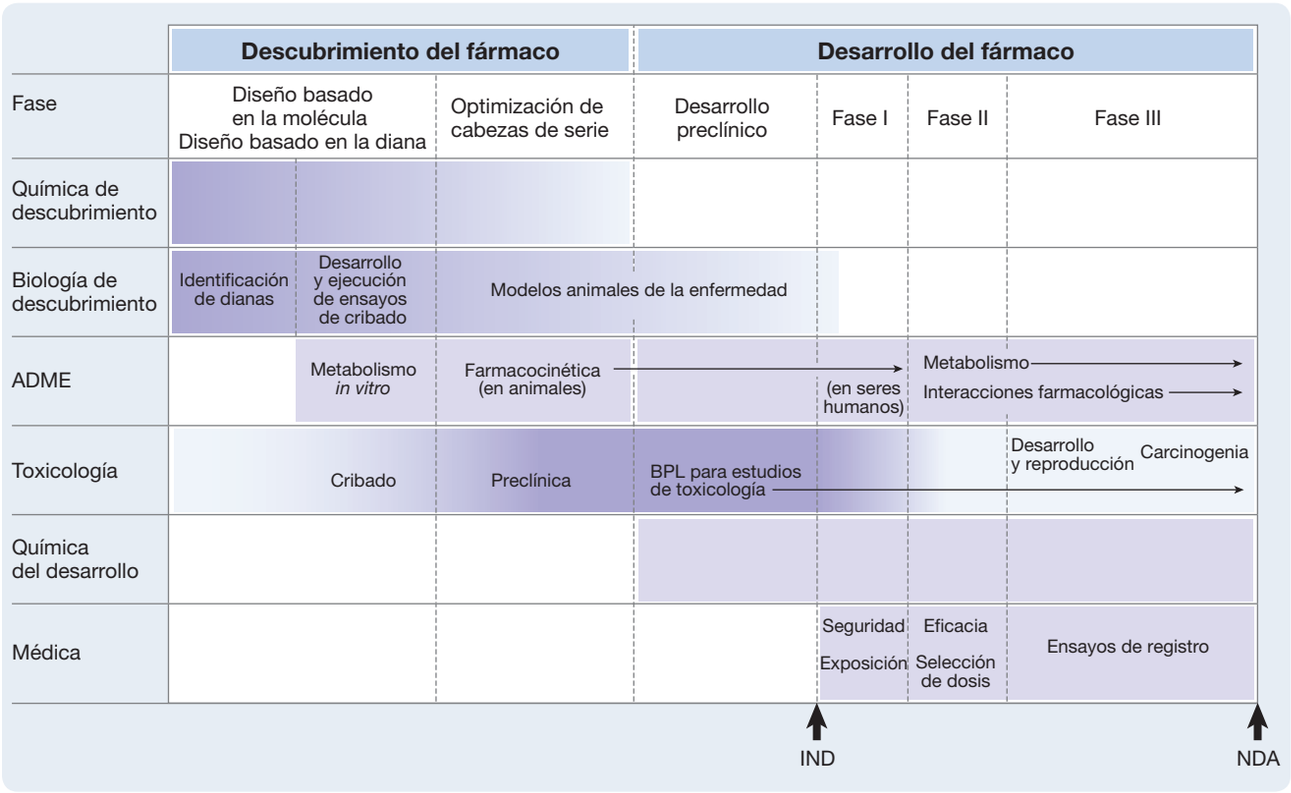


FIGURA 49-2. Secuencia de fases del desarrollo y descubrimiento de un fármaco. Los puntos importantes que cabe destacar son la secuencia general de actividades y su considerable superposición en el tiempo. El proceso obliga a una constante interacción entre disciplinas para obtener la molécula más eficaz, que cause menos efectos adversos y con la menor toxicidad posible. Las fases de ensayos clínicos y de autorización reglamentaria se explican en el capítulo 50. La totalidad del proceso, desde la detección de compuestos activos hasta la obtención de la autorización de comercialización puede durar de 8 a 12 años y costar más de 1 000 millones de dólares. ADME, absorción, distribución, metabolismo y excreción; BPL, buenas prácticas de laboratorio; IND, *investigational new drug application* o solicitud de autorización para el inicio de ensayos clínicos en Estados Unidos; NDA, *new drug application* o autorización para la comercialización de un nuevo medicamento una vez finalizados los ensayos clínicos de fase III en Estados Unidos.

fermedad. Una vez se ha identificado la diana, los investigadores buscan compuestos que interactúen con ella como agonistas, antagonistas o moduladores. La búsqueda puede hacerse de forma sistemática, utilizando información sobre la estructura de la diana como punto de partida, o efectuarse mediante la técnica denominada **«perdigonada»** *(shotgun approach)*, mediante la cual se somete a todos los compuestos de una amplia quimioteca, que se han sintetizado mediante **química combinatoria,** a un ensayo automatizado de alta velocidad. Después de haber identificado algún *hit* con uno de los dos métodos, se modifica teniendo en cuenta la información que se conoce sobre su diana. Por ejemplo, esta información puede servir para diseñar un cribado de alto rendimiento que servirá para evaluar la actividad biológica de los compuestos obtenidos mediante la modificación química del *hit* original.

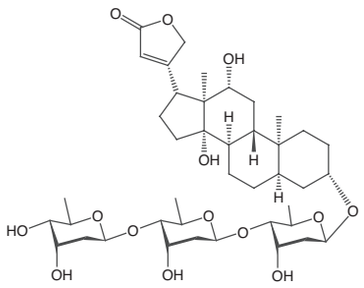
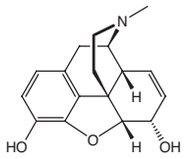
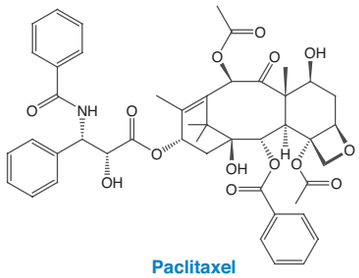
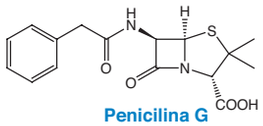
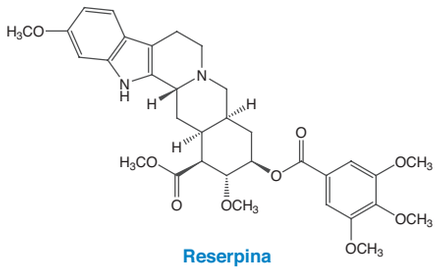
Diseño basado en la molécula

Compuestos naturales y sintéticos

Tradicionalmente, los fármacos se han descubierto utilizando una estrategia basada en la molécula. Muchos de los primeros fármacos descubiertos eran **productos naturales** aislados de plantas, mohos u otros organismos, y a menudo se descubrieron de forma casual. Por ejemplo, la **penicilina** (v. cap. 34) fue descubierta por Alexander Fleming tras observar que las esporas del moho contaminante *Penicillium notatum* inhibían el crecimiento bacteriano en una placa de Petri. Otros productos naturales que se han transformado en fármacos utilizados en la clínica son el **paclitaxel,** un antineoplásico que se encuentra en el tejo del Pacífico; la **morfina,** un analgésico opiáceo que se obtiene de la adormidera; la **estreptocinasa,** un trombolítico producido por estreptococos, y la **ciclosporina,** un inmunodepresor que se obtiene de un hongo. La tabla 49-1 muestra una lista de fármacos obtenidos a partir de productos naturales.

La investigación de productos naturales como fuente de posibles fármacos presenta varias ventajas. En primer lugar, existe una probabilidad razonable de que un producto natural tenga actividad biológica. En segundo lugar, puede ser más sencillo aislar un compuesto de su fuente natural que sintetizarlo *de novo*, sobre todo si su estructura es compleja o requiere manipulaciones complicadas en su síntesis. El **paclitaxel,** por ejemplo, tiene una estructura compleja que contiene cuatro anillos condensados, uno de ellos con ocho carbonos. La síntesis química de este compuesto requirió 50 pasos y dio lugar a un rendimiento de sólo un 1 %. En tercer lugar, puede ser más factible utilizar el producto natural como punto de partida para perfeccionar la síntesis del fármaco y obtener un producto **semisintético.** No obstante, los productos naturales también tienen inconvenientes: a menudo se requiere un esfuerzo considerable para aislar un producto natural, sin que el éxito esté garantizado. Aunque la probabilidad de que un producto natural tenga actividad biológica es más elevada que con los compuestos sintéticos, puede ser difícil predecir el sistema de ensayos más adecuado para determinar sus propiedades. Incluso cuando se demuestra su actividad farmacológica, el

TABLA 49-1. Ejemplos de productos naturales utilizados como fármacos, sus fuentes y sus indicaciones

Fármaco	Indicación y referencia de los capítulos	Fuente
Ciclosporina	Inmunodepresor (cap. 45)	*Beauveria nivea* (hongo)
 **Digoxina**	Antiarrítmico, inotrópico cardíaco (caps. 23 y 34)	*Digitalis lanata*, *Digitalis purpurea* (digital) y otras plantas
 **Morfina**	Analgésico (cap. 17)	*Papaver somniferum* (adormidera)
 **Paclitaxel**	Antineoplásico (cap. 38)	*Taxus brevifolia* (tejo del Pacífico)
 **Penicilina G**	Antibacteriano (cap. 34)	*Penicillium chrysogenum* (moho)
 **Reserpina**	Antihipertensor (cap. 25)	*Rauwolfia serpentina* (planta)
Estreptocinasa	Trombolítico (cap. 22)	Estreptococos β-hemolíticos (bacterias)

Las estructuras de la ciclosporina y la estreptocinasa no se incluyen en la tabla debido a su complejidad.

aislamiento y la modificación de los productos naturales pueden suponer un coste considerable.

En la actualidad, con frecuencia se usan **compuestos sintéticos** para encontrar nuevos fármacos. Para ello, los científicos elaboran quimiotecas con cientos de moléculas de características estructurales diferentes, que se adecuan a cada tipo de investigación. Por ejemplo, puede elaborarse una quimioteca con diversos compuestos que contengan un enlace fenilalanina-prolina y que puedan ser agonistas o antagonistas de una determinada clase de receptores.

Análogos de ligandos naturales

Hay otra alternativa en la estrategia basada en la molécula que consiste en utilizar el ligando natural de un receptor (a menudo, un agonista) como punto de partida para el desarrollo de fármacos. Por ejemplo, debido a la falta de **dopamina** característica de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 13), uno de los primeros tratamientos eficaces consistió en administrar **levodopa (L-dopa),** un precursor metabólico de la dopamina. También la **insulina** se desarrolló del mismo modo: cuando se descubrió que los signos y los síntomas de la diabetes se debían a una concentración baja de insulina, se administró insulina exógena como tratamiento eficaz.

El agonista natural de un receptor también puede servir de esqueleto al que se realizan modificaciones químicas que puedan alterar la afinidad con que el compuesto se une a su receptor, sus efectos fisiológicos (como la conversión de un agonista en un antagonista; v. cap. 1), su distribución, su metabolismo o cualquier otro aspecto farmacocinético. Esta estrategia se empleó para desarrollar la **cimetidina** (v. cap. 43), un antagonista del receptor H_2. Para ello, los investigadores hicieron sucesivas modificaciones al esqueleto estructural de la histamina para sintetizar un antagonista con una elevada afinidad por el receptor y una menor toxicidad. Del mismo modo, en la actualidad se utilizan insulinas modificadas con distintas propiedades farmacocinéticas para tratar a diabéticos.

La modificación de una molécula pequeña que actúa como agonista tiene una probabilidad relativamente elevada de tener éxito. Debido a que el agonista natural es activo desde un punto de vista biológico, es muy probable que sus derivados también lo sean. Pero, evidentemente, no todo son ventajas. La dopamina que se forma a partir de levodopa exógena puede unirse a los receptores de otras áreas del cerebro y causar alucinaciones. Además, muchos procesos patológicos no están mediados por la interacción de un agonista de bajo peso molecular y su receptor. Muchas dianas farmacológicas, como los canales iónicos dependientes de voltaje o las proteínas de señalización intracelular que interactúan con otras proteínas, no tienen agonistas endógenos de bajo peso molecular y, por tanto, no es posible encontrar un análogo.

Diseño basado en la diana

En la estrategia de diseño de fármacos basada en la diana, los investigadores utilizan una diana bioquímica molecular que se considera esencial en la enfermedad (una diana «validada») para encontrar *hits*. Esta estrategia tiene diversas ventajas. En primer lugar, si se ha asociado esa diana con un proceso patológico, los *hits* que interactúen con ella de forma eficaz presentan una probabilidad relativamente elevada de tener actividad farmacológica. En segundo lugar, debido a que se conoce la diana, puede ser más sencillo elaborar ensayos capaces de aislar el efecto de un compuesto sobre ella. Esto es especialmente cierto en el caso de enfermedades demasiado complejas para observarlas en preparaciones celulares o tisulares. Por ejemplo, aunque puede ser difícil de determinar con rapidez el posible efecto de un fármaco sobre la ateroesclerosis, es relativamente fácil saber si inhibe una enzima que interviene en la patogenia de la enfermedad, como la HMG-CoA reductasa (v. cap. 19). A medida que el conocimiento sobre la fisiopatología de los procesos patológicos ha ido aumentando, las estrategias basadas en la diana cada vez tienen más éxito y se han descubierto muchos nuevos fármacos con este método. Buenos ejemplos de ello son los inhibidores de la proteasa del VIH como el **ritonavir,** una clase de fármacos de bajo peso molecular. Otro tipo de estrategia basada en la diana consiste en desentrañar la vía biológica de la enfermedad, lo que ha permitido desarrollar macromoléculas, entre ellas anticuerpos, como fármacos innovadores para interrumpir dicha vía (cuadro 49-1).

Cribado de alto rendimiento

La estrategia más sencilla basada en la diana consiste en realizar un cribado de muchas moléculas con un ensayo específico para esa diana. En el **cribado de alto rendimiento,** un ensayo

CUADRO 49-1. Biología y terapia con macromoléculas

Las empresas farmacéuticas y biotecnológicas están prestando cada vez mayor atención a moléculas de gran tamaño, como los **péptidos,** los **peptidomiméticos,** las **proteínas,** los **oligonucleótidos antisentido** y los **anticuerpos monoclonales.** Las propiedades farmacológicas y la utilidad clínica de estos tratamientos se explican en el capítulo 53.

Los métodos utilizados para descubrir y desarrollar estas moléculas pueden ser muy distintos de los que se emplean con las moléculas pequeñas. Pensemos, por ejemplo, en el desarrollo de fármacos que deban utilizarse para tratar enfermedades relacionadas con una insuficiencia o una ausencia de un compuesto endógeno, como la **insulina** para la diabetes, la **eritropoyetina** para la anemia o un **factor de coagulación** (**factor VIII** o **factor IX**) para una coagulopatía congénita. En estas situaciones, denominadas *terapia restitutiva,* no es necesario realizar un cribado exhaustivo de un gran número de moléculas a fin de determinar si la molécula endógena necesita ser modificada; por consiguiente, el desarrollo de estos fármacos y el inicio de los ensayos en humanos pueden hacerse en menor tiempo.

Las macromoléculas naturales o modificadas se utilizan de forma creciente no sólo para sustituir procesos fisiológicos, sino para modularlos, y se están empleando macromoléculas diseñadas, como los anticuerpos, para tratar enfermedades (tabla 49-2). En el caso de los anticuerpos, en el proceso de descubrimiento y desarrollo puede ser necesario introducir modificaciones en su estructura para aumentar su afinidad o su especificidad con la diana molecular establecida o para «humanizarlos» a fin de disminuir su potencial inmunógeno. Debido a que estos tipos de moléculas suelen tener que administrarse por vía parenteral, se necesitan menos ensayos de evaluación de sus propiedades farmacocinéticas. Además, también se reduce el número de ensayos biológicos y de toxicidad en animales, porque los efectos adversos de los fármacos bioterapéuticos suelen estar relacionados con la «hiperfarmacología», y el riesgo de que actúen en órganos distintos a los órganos diana es más bajo (v. cap. 5). Con todo, la fabricación de un producto biológico puede ser más compleja, puesto que es necesario elaborar un sistema que permita sintetizar la macromolécula en células de mamíferos, levaduras o bacterias, y aislar el compuesto sin impurezas de la mezcla compuesta por un gran número de productos metabólicos que, con frecuencia, resulta de la síntesis. La reproducción fiel de los complejos procedimientos que requiere la síntesis y la purificación de una macromolécula hace de la preparación de fármacos biológicos genéricos un reto sustancial.

TABLA 49-2. Ejemplos de tratamientos con macromoléculas

NOMBRE	INDICACIÓN	CATEGORÍA MOLECULAR	ORIGEN
Antídoto	Mordedura de serpiente	Anticuerpo	Equino o de cultivo celular
Eritropoyetina	Anemia	Factor de crecimiento	Bacteriano (recombinante humano)
Heparina	Anticoagulante	Glucosaminoglucano	Porcino o bovino
Somatropina humana	Retraso del crecimiento	Hormona	Bacteriano (recombinante humano)
Insulina	Diabetes	Hormona	Bacteriano (recombinante humano)
Paratirina	Osteoporosis	Hormona	Bacteriano (recombinante humano)
Estreptocinasa	Trombolítico	Proteína	*Streptococcus*
Trastuzumab	Cáncer	Anticuerpo	Cultivo de células ováricas de hámster chino (anticuerpo monoclonal humanizado)

basado en la diana se combina con una técnica de automatización robótica para analizar la actividad de miles de compuestos en pocos días.

Hay dos aspectos que son fundamentales en este método. En primer lugar, es preciso disponer de una amplia **quimioteca** de compuestos para el cribado. En segundo lugar, es necesario encontrar un **ensayo** fiable que permita identificar con rapidez los verdaderos *hits.* Este ensayo puede ser algo tan simple como la detección de la unión de las moléculas candidatas a un receptor (v. cap. 2) o puede ser más sofisticado y requerir complejas manipulaciones bioquímicas o celulares. Luego, los elementos de la quimioteca se someten al ensayo y cualquier molécula que dé una señal positiva será estudiada con mayor detenimiento. Un ensayo efectuado en una placa de 96 o 364 pocillos permite realizar el cribado de muchos compuestos al mismo tiempo. Además, cuando ya se ha reunido una quimioteca de compuestos, puede utilizarse para realizar diversos ensayos. La calidad de los resultados obtenidos depende de la calidad del ensayo y de los compuestos que incluye la quimioteca, por lo que si ésta es limitada o el ensayo no está bien diseñado, pueden obtenerse falsos *hits* y, también, es posible que no se detecten algunos compuestos candidatos. En la práctica, debido a que lo importante en el cribado de alto rendimiento es la rapidez, los falsos positivos y falsos negativos no son raros. Incluso cuando se encuentra un verdadero *hit,* lo más probable es que necesite modificarse para aumentar la afinidad con que se une a la diana o para modificar sus propiedades farmacológicas (especificidad, solubilidad, estabilidad, cinética, etc.); en la industria, este paso desde el *hit* hasta la cabeza de serie se denomina ***«hit to lead development»*.**

Química combinatoria

Un importante avance en el proceso de cribado de alto rendimiento ha sido la introducción de la **química combinatoria.** Utilizando una estrategia análoga a la empleada por la naturaleza para sintetizar una amplia variedad de proteínas a partir de un número relativamente pequeño de aminoácidos (aproximadamente 20), la química combinatoria usa un número relativamente bajo de moléculas precursoras para generar un gran número de sustancias químicas. Los investigadores no se limitan a las sustancias naturales; en su lugar, por lo general emplean un grupo de precursores con grupos funcionales comunes y cadenas laterales distintas. Por ejemplo, puede empezarse con tres series de 30 elementos o componentes modulares para crear 27 000 ($30 \times 30 \times 30$) compuestos distintos en una síntesis en dos pasos (fig. 49-3). Teóricamente, estos compuestos podrían sintetizarse por separado en su propio pocillo de reacción, pero, en la práctica, a menudo es más sencillo sintetizar las moléculas en un soporte sólido como las perlas de poliestireno.

En la **síntesis en paralelo** se dividen estas perlas de forma que se hacen reaccionar miles de ellas simultáneamente y, más tarde,

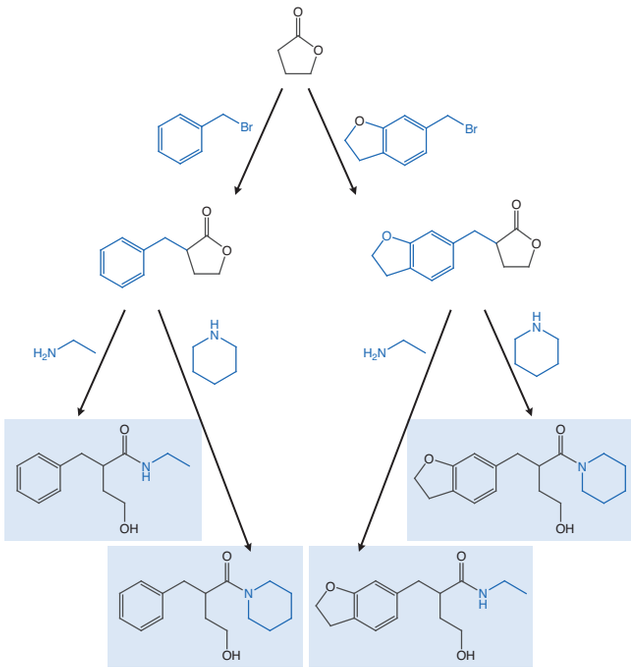


FIGURA 49-3. Diversidad gracias a la química combinatoria. En la química combinatoria se utilizan componentes modulares sencillos para obtener una compleja quimioteca de compuestos. En este ejemplo, el esqueleto funcionalizado *(en negro)* tiene distintos sitios de unión. Dos elementos de construcción *(en azul)* se combinan con el esqueleto funcionalizado para obtener una amplia variedad de productos. En el ejemplo, al unir dos cadenas laterales distintas para cada uno de los dos elementos de construcción mencionados, se generan cuatro (2^2) posibles productos *(en los cuadros de fondo azul).* La química combinatoria basada en quimiotecas utiliza varios elementos de construcción, cada uno de ellos con 20 o más cadenas laterales distintas, de forma que se generan miles de moléculas complejas utilizando la misma química básica.

se recombinan y dividen de nuevo para someterse a sucesivas reacciones. Mediante este método se reduce de forma drástica el número de reacciones de la síntesis (en el ejemplo anterior, 30 cada vez en lugar de 27 000). No obstante, inicialmente, el problema residía en ordenar las perlas para saber el compuesto que se había sintetizado en cada una de ellas. Los investigadores resolvieron este problema **etiquetando** cada perla con un código químico específico durante cada reacción, como una secuencia de ribonucleótidos. Para identificar las perlas que contienen *hits,* se separa la etiqueta, se amplifica mediante métodos normalizados y se secuencia. Gracias a esta técnica, el código revela las reacciones a las que se ha sometido la perla y, por consiguiente, el compuesto triunfador. Este método permite sintetizar grandes quimiotecas que se someten a cribados de alto rendimiento para determinar su actividad, en ocasiones con los compuestos unidos todavía a las perlas.

El uso de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento se denomina en inglés ***shotgun approach*** (perdigonada) debido a que los investigadores utilizan una gama de compuestos con los que se realizan ensayos específicos a ciegas para una sola diana. Este método también puede modificarse para buscar un resultado particular utilizando **quimiotecas restringidas** para distintos tipos de dianas. Por ejemplo, se han sintetizado grandes quimiotecas de compuestos que pueden tener más tendencia a reaccionar con receptores asociados a proteínas G, enzimas proteolíticas, cinasas o canales iónicos, basándose en las características estructurales de cada tipo de diana.

Diseño basado en la estructura

Otro tipo de estrategia basada en la diana es el denominado **diseño basado en la estructura** o **diseño racional de fármacos,** en el que se llega a los compuestos activos utilizando la estructura tridimensional de la diana, obtenida mediante **resonancia magnética** (RM) o **cristalografía de rayos X.** Teóricamente, podría identificarse el sitio activo de la estructura de una diana utilizando el modelado de algoritmos para estudiar su forma, y diseñar una molécula candidata que se acople a ella. No obstante, lo habitual es que se cocristalice la diana con un análogo del sustrato o un ligando del receptor (agonista o antagonista) a fin de identificar la estructura del sitio activo. A continuación, se va modificando la estructura del análogo para aumentar su afinidad, como se hizo en el caso del ritonavir (v. el caso introductorio). Otra opción es perfeccionar la estructura de un nuevo compuesto capaz de unirse a la diana en un ensayo de cribado. Mediante sucesivos procesos dirigidos a mejorar el encaje de la molécula prototipo en el sitio activo de la diana, se aumenta su afinidad de unión (v. fig. 49-1).



La estrategia de diseño de fármacos basada en la estructura presenta varias ventajas. Los *hits* perfeccionados (que se consideran *cabezas de serie*) son, a menudo, muy potentes y presentan afinidades de unión de orden nanomolar. Además, sólo se necesita realizar ensayos con un número limitado de moléculas, porque la probabilidad de que una o más de ellas se unan a la diana es elevada. Por otra parte, es relativamente sencillo realizar modificaciones repetidas al compuesto porque se conocen las partes de la molécula que son fundamentales para la unión al sitio activo. Por tanto, en comparación con el enfoque basado en la estructura hecho a ciegas, en esta variedad de diseño basado en la estructura se prepara un número menor de análogos, con la ventaja, sin embargo, de que cualquiera de los análogos tiene una mayor probabilidad de ser activo. Una de las desventajas de este método es que los compuestos modificados pueden ser difíciles de sintetizar, debido a que el diseño molecular requiere funciones específicas en lugares concretos de la molécula. Otra desventaja es que puede ser difícil obtener la estructura cristalina de la diana, en especial la de las proteínas unidas a la membrana. Con frecuencia, otros métodos de diseño de fármacos proporcionan *hits* mucho antes de que se cristalice la diana. Sin embargo, incluso si el *hit* inicial se obtiene por otros métodos, a menudo puede modificarse para lograr un cabeza de serie utilizando una estrategia basada en la estructura.

Como ilustra el caso introductorio, el diseño racional de fármacos ha sido fundamental para el desarrollo de los inhibidores de la proteasa del VIH como el ritonavir (v. cap. 37). Los métodos basados en la estructura también han sido utilizados para desarrollar una segunda clase de antirretrovíricos: los inhibidores de la neuraminidasa. A medida que el diseño basado en la estructura resulte más fácil de realizar, se irán diseñando más fármacos utilizando información sobre la estructura de la diana, incluso si los *hits* iniciales se descubren mediante otros métodos.

Optimización de cabezas de serie

En la primera etapa del proceso de descubrimiento de un fármaco se suele identificar un grupo de compuestos candidatos que reaccionan con la diana; esas moléculas se denominan cabezas de serie. No obstante, se desconocen muchas de sus propiedades físicas, químicas, biológicas y farmacológicas que son características importantes para que resulten fármacos eficaces. La optimización de **cabezas de serie** es la etapa del descubrimiento en que se caracterizan y se definen con más precisión estas propiedades, con objeto de seleccionar una única molécula con la que realizar ensayos clínicos y el desarrollo formal del fármaco.

En la práctica, la mayoría de cabezas de serie presenta una o varias características (p. ej., baja solubilidad, baja biodisponibilidad oral, metabolismo complejo, toxicidad elevada) que reducen las posibilidades de ser elegidas para su uso clínico. No obstante, utilizando los datos generados mediante la optimización de cabezas de serie, a menudo es posible modificar la estructura de la molécula para solucionar esas deficiencias. Como ejemplifica el caso introductorio, los precursores del ritonavir sufrieron varias modificaciones antes de la elección del compuesto que se seleccionó para realizar los ensayos clínicos.



Entre los factores que pueden hacer que una molécula no supere la etapa de optimización de cabezas de serie se encuentran los siguientes:

- No se demuestra su eficacia en un modelo animal validado de la enfermedad humana.
- No se obtiene una concentración sistémica adecuada después de su administración oral (baja biodisponibilidad).
- Su metabolismo en el organismo es amplio o complejo y da lugar a metabolitos activos que podrían ser perjudiciales.
- Su solubilidad es demasiado baja y no es posible fabricarlo en una formulación que se adapte a la dosificación.
- Presenta efectos tóxicos en los estudios toxicológicos preliminares con animales.
- Hay datos obtenidos *in vitro* que indican que puede lesionar el ADN (genotoxicidad).
- Su síntesis química es muy difícil y no puede fabricarse a gran escala de forma rentable.

FASES DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS

El resultado del proceso de optimización de cabezas de serie es la selección de una molécula adecuada para realizar ensayos en humanos. Éste es el punto en el que se pasa del descubrimiento del fármaco a su desarrollo. La primera etapa del desarrollo de

un fármaco incluye actividades preclínicas concebidas para fundamentar los ensayos clínicos y el desarrollo clínico del fármaco. La fase preclínica inicial del desarrollo de un fármaco comprende las siguientes actividades:

- Fabricación, formulación y envasado de cantidades suficientes de fármaco de la mejor calidad para su uso en pruebas de toxicidad con animales y ensayos clínicos.
- Estudios de toxicidad y farmacocinética en animales que permitan definir las condiciones de inocuidad para la administración inicial del fármaco en seres humanos.
- Preparación de las solicitudes y documentos reglamentarios para las autoridades reguladoras; estas actividades se describen con más detalle en el capítulo 50.

Paralelamente a la planificación inicial del desarrollo clínico de un fármaco, se lleva a cabo su desarrollo preclínico. Las actividades iniciales básicas son la definición de los objetivos esperados del ensayo clínico, la selección de los investigadores que llevarán a cabo los ensayos, y la elaboración de los protocolos de los ensayos clínicos. La documentación legalmente exigida en esta primera etapa debe incluir protocolos detallados que permitan a las autoridades reguladoras evaluar si la investigación clínica propuesta es segura. En los últimos años se ha intentado uniformizar internacionalmente este proceso, a fin de simplificar el desarrollo y la autorización de fármacos a nivel mundial (cuadro 49-2).

El desarrollo clínico de un posible fármaco hace referencia a una amplia variedad de estudios realizables en seres humanos. Como se expone con mayor detalle en el capítulo 50, estos estudios suelen dividirse en tres fases, con objeto de que el proceso se lleve a cabo con el rigor necesario para poder determinar la posible toxicidad y la eficacia de la molécula. Los ensayos clínicos pueden realizarse con poblaciones de pacientes y estados de la enfermedad diversos. El número, la duración y la complejidad de los ensayos clínicos requeridos dependen del tipo de indicación clínica propuesto. Por ejemplo, para evaluar la capacidad de un fármaco para reducir la presión arterial de los pacientes hipertensos pueden bastar algunas semanas de tratamiento, mientras que para demostrar que una molécula reduce el riesgo de fracturas en los pacientes con osteoporosis pueden ser necesarios 2 años de administración continuada.

Aunque la evaluación de los efectos de la molécula en seres humanos es la parte principal de la fase de desarrollo de un fármaco, también deben llevarse a cabo actividades que abarcan varias disciplinas científicas para justificar tanto la realización de los ensayos clínicos, como la obtención de la autorización definitiva reglamentaria para el uso clínico del fármaco. Estas actividades se explican en el siguiente apartado, y deben coordinarse cuidadosamente para que el desarrollo del fármaco sea lo más eficaz posible.

DISCIPLINAS BÁSICAS EN EL DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE FÁRMACOS

Después de haber expuesto el proceso completo del descubrimiento y desarrollo de un fármaco, nos centraremos de nuevo en las herramientas básicas –desde la química y la biología básicas hasta la fabricación y la formulación– que son fundamen-

CUADRO 49-2. Conferencia internacional de armonización

La International Conference on Harmonization (ICH) reúne a los organismos reguladores y expertos de la industria farmacéutica de Japón, Europa y Estados Unidos. El propósito de la conferencia es alcanzar consensos sobre aspectos técnicos y científicos del desarrollo de fármacos. El objetivo declarado el proyecto es:

> «[…] lograr un uso más económico de los recursos humanos, animales y materiales, y evitar retrasos innecesarios en el desarrollo y la disponibilidad globales de nuevas medicinas, manteniendo la garantía de calidad, inocuidad y eficacia, así como la obligación normativa de proteger la salud pública.»

El proyecto está dividido en cuatro áreas:

1) Calidad: garantía de las características químicas del producto.
2) Seguridad: ensayos con animales para garantizar la inocuidad.
3) Eficacia: realización de ensayos clínicos con humanos.
4) Multidisciplinariedad: abarca temas relacionados con diversos aspectos del desarrollo de los fármacos.

Cada una de estas áreas se articula a través de un conjunto de guías orientativas. Antes de la existencia del ICH, los requisitos normativos exigidos por las distintas jurisdicciones políticas (Estados Unidos, Europa y Japón) para el desarrollo clínico y no clínico de fármacos eran a menudo distintos y contradictorios. Debido a ello, un procedimiento de desarrollo de fármacos que cumplía los requisitos de una jurisdicción no satisfacía los de otra. En ocasiones, los laboratorios farmacéuticos dedicaban años a diseñar y completar el desarrollo de un fármaco siguiendo las pautas prescritas por una jurisdicción, para encontrarse con que en otra jurisdicción se le exigían procesos nuevos, adicionales o modificados. La razón de ser de la ICH es unificar y aclarar los requisitos normativos para el desarrollo de fármacos en todas las jurisdicciones con autoridad normativa.

Las recomendaciones preclínicas de la ICH abarcan distintas cuestiones, entre ellas:

1) Carcinogenia: el potencial del fármaco para causar tumores.
2) Genotoxicidad: el potencial para dañar el material genético.
3) Toxicocinética y farmacocinética: la necesidad de caracterizar las propiedades farmacocinéticas en especies animales.
4) Ensayos de toxicidad: toxicidad aguda y crónica en animales.
5) Toxicidad reproductiva: el potencial de la molécula para afectar a la fertilidad o causar anomalías congénitas.
6) Productos biotecnológicos: aspectos específicos de los ensayos preclínicos para los productos bioterapéuticos.
7) Farmacología: estudios realizados para determinar los efectos agudos sobre los sistemas de órganos.
8) Inmunotoxicología: estudios realizados para comprender los efectos del fármaco sobre la estructura y la función del sistema inmunitario.

Además, la ICH ha publicado una guía interdisciplinaria de referencia para estos ocho tipos de estudios que establece cuándo deben realizarse en el marco de ensayos clínicos y del registro de productos. Este documento proporciona orientación sobre aspectos concretos, como el conocimiento de la toxicidad en animales jóvenes o el riesgo de fototoxicidad.

tales para el descubrimiento y el desarrollo de nuevas sustancias terapéuticas.

Química de descubrimiento

Los químicos y los biólogos trabajan codo con codo en las primeras fases del descubrimiento de un fármaco. En el diseño basado en la molécula, los químicos farmacéuticos son los que inician el proceso de descubrimiento preparando las moléculas que deben someterse a ensayos biológicos y farmacológicos. En el diseño basado en la diana, el proceso empieza con la identificación de posibles dianas terapéuticas para que los químicos diseñen y preparen las moléculas que deberán unirse a ellas en los ensayos. Por tanto, en ambas estrategias, los químicos y los biólogos colaboran estrechamente.

Al principio, la cantidad de sustancia que se necesita para realizar un ensayo de cribado sencillo es pequeña: por lo general, menos de 1 mg. Esto es importante porque la síntesis y aislamiento de un compuesto, incluso en pequeñas cantidades, puede ser cara, al menos hasta que no se mejore el proceso de síntesis. Una vez se ha identificado un cabeza de serie, se necesitan cantidades del orden de 1 g para llevar a cabo estudios de caracterización biológica, toxicológica y química. A continuación, se requieren kilogramos para realizar los ensayos clínicos y, si se autoriza el uso del fármaco, será necesario fabricar la molécula a una escala suficiente para el uso clínico esperado. En todo este proceso en que se van aumentando las cantidades de la molécula debe mantenerse la calidad y la documentación sobre las especificaciones del proceso de fabricación (cap. 50).

La caracterización química de una molécula candidata consiste en la determinación de sus propiedades químicas, entre ellas características físicas como el punto de fusión, la forma cristalina y la solubilidad, así como la pureza y la estabilidad. Las características físicas y químicas de la molécula son fundamentales para determinar la vía de administración y el almacenamiento óptimos (tabla 49-3). La estructura química de la molécula suele determinarse mediante diversas técnicas, como la espectrometría de masas, que proporciona la masa molecular; el análisis elemental, con el que se determina su composición atómica; la RM, que permite conocer el tipo y el patrón de los enlaces entre átomos dentro de la molécula, y la cristalografía de rayos X, con la que se determina su estructura tridimensional. También es importante distinguir entre los distintos isómeros del mismo compuesto porque, a menudo, sólo uno de los estereoisómeros es biológicamente activo. Por ejemplo, el propranolol (v. cap. 10) es una mezcla de estereoisómeros L y D, pero sólo el isómero L es antagonista del receptor adrenérgico β.

Los químicos también caracterizan las propiedades físicas de la molécula, como la pK_a de un fármaco ácido o básico, que se utilizan para desarrollar la formulación (v. el apartado siguiente). Además, se mide la solubilidad del fármaco en diversos disolventes, en especial el agua, para obtener información sobre la posible biodisponibilidad oral de la molécula y su posible metabolismo hepático. El coeficiente de reparto permite conocer la distribución de la molécula entre un solvente acuoso, similar a la sangre, y otro solvente hidrófobo análogo a la membrana plasmática. Por último, se determinan los perfiles de estabilidad y de impurezas de la molécula.

Biología de descubrimiento: ensayos bioquímicos, ensayos celulares y modelos animales

El objetivo de la biología de descubrimiento es determinar si la molécula puede ser eficaz para tratar un determinado trastorno o enfermedad. Esta eficacia puede evaluarse a escala bioquímica o en células, tejidos, órganos o todo el cuerpo. Si se observan propiedades biológicas indeseables, en ocasiones es posible modificar la estructura de la molécula para mejorar su perfil farmacológico. En general, se utilizan ensayos de tipo bioquímico o a base de células en las primeras fases del proceso de desarrollo, mientras que los estudios más complejos en órganos o en animales se llevan a cabo en la fase de optimización de cabeza de serie, a fin de caracterizar las propiedades farmacológicas de la molécula.

Los **ensayos bioquímicos** permiten evaluar el mecanismo de acción de la molécula candidata a escala molecular. Los **ensayos de unión a receptores** determinan la afinidad y la selectividad con que el receptor se une a la diana. Los **ensayos de actividad enzimática** determinan la capacidad del fármaco para inhibir la actividad de una enzima diana. La selectividad por la diana es muy importante en el diseño y los ensayos de las moléculas cabezas de serie. La realización de estos ensayos suele comportar un gasto económico elevado y a menudo retrasa el proceso de descubrimiento del fármaco, puesto que para determinar los ensayos adecuados es necesario identificar y sintetizar reactivos importantes, y llevar a cabo una optimización y una validación exhaustivas del ensayo.

En los **ensayos celulares,** los investigadores determinan si una molécula cabeza de serie actúa de forma adecuada en un entorno

TABLA 49-3. Información obtenida en los estudios de caracterización química

TIPO DE ENSAYO	TÉCNICA EXPERIMENTAL	IMPLICACIONES CLÍNICAS
Caracterización, estructura	RM, espectroscopia de IR, espectrometría de masas, cristalografía de rayos X	Pureza de los isómeros, compuesto activo
Impurezas	HPLC, CG, espectrometría de masas	Posibles reacciones adversas causadas por las impurezas, toxicología
Coeficiente de reparto	Reparto octanol/agua	Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción); distribución en los tejidos
Solubilidad	Solubilidad en varios disolventes	Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción); formulaciones
Estabilidad	Determinación de la estabilidad en distintas condiciones (calor, frío, humedad, luz)	Período de validez; productos de degradación

CG, cromatografía de gases; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; IR, infrarrojos; RM, resonancia magnética.

similar a su uso *in vivo*. Por ejemplo, si el fármaco debe actuar en el citoplasma, es fundamental conocer si puede atravesar la membrana plasmática. La posible toxicidad de la molécula puede evaluarse inicialmente incubándola con distintos tejidos y células, como células hepáticas o en extractos de células, a fin de conocer sus productos metabólicos y determinar sus efectos sobre las enzimas hepáticas y sus posibles interacciones con otros fármacos. En este tipo de ensayo se descubrió la inhibición que ejerce el ritonavir sobre las enzimas del citocromo P450. Las modificaciones que los fármacos provocan en los complejos patrones de expresión génica pueden conocerse mediante chips de ADN capaces de determinar simultáneamente los niveles de ARNm de miles de genes.

Por último, en la escala máxima de complejidad, los efectos de la sustancia candidata se determinan en un organismo completo. En la situación ideal, se emplean **modelos animales** que reproducen características esenciales de la fisiopatología humana de la enfermedad objeto de investigación. Por ejemplo, pueden realizarse pruebas con fármacos antineoplásicos en ratones atímicos que no producen linfocitos T, a los que se han inyectado células tumorales humanas. Otro ejemplo es el empleo de ratas ovariectomizadas para reproducir la posmenopausia propia del ser humano, en las que se ensayan fármacos utilizados para tratar la osteoporosis posmenopáusica. En el cuadro 49-4 se presenta una lista de algunos modelos animales utilizados por los investigadores.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Los estudios que analizan el destino de una molécula después de su administración son fundamentales para comprender su posible efectividad y su seguridad. En conjunto, estos estudios farmacocinéticos determinan la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de la molécula. Las pruebas se realizan inicialmente con animales, pero durante el desarrollo clínico del fármaco se obtiene información complementaria. Los principios básicos que se caracterizan en estos estudios se describen en los capítulos 3 y 4.

La exposición sistémica a una sustancia candidata a fármaco suele determinarse mediante estudios farmacocinéticos, en los que se mide su concentración en la circulación general a lo largo del tiempo después de su administración. Los parámetros más importantes que se estudian son la concentración máxima de la exposición sistémica, el momento en que se alcanza esa concentración máxima desde su administración, la exposición sistémica total durante el intervalo de administración, y el tiempo en que el fármaco continúa presente en la circulación general. Estos parámetros se determinan tras administrar dosis de distinta magnitud y tanto para la administración aguda (una sola dosis) como para la administración crónica (dosis repetidas). Asimismo, se estudian los tejidos en los que se distribuye el fármaco y sus vías de excreción; para ello, se administra un fármaco radiomarcado y posteriormente se determina la radiactividad en distintos órganos y fluidos corporales.

Como se explica en el capítulo 4, el metabolismo o biotransformación de un fármaco es el conjunto de reacciones químicas que sufre en el organismo. A medida que avanza el descubrimiento y desarrollo de una sustancia, se van acumulando los datos que ayudan a conocer estos procesos. A menudo, los estudios iniciales se llevan a cabo *in vitro*, utilizando microsomas o hepatocitos humanos y animales como fuente de enzimas que metabolizan fármacos. Se estudian la estabilidad metabólica del fármaco y su capacidad para inhibir o inducir estas enzimas metabolizadoras, para determinar si puede presentar interacciones metabólicas con otros fármacos. En una fase más avanzada del desarrollo se efectúan estudios para caracterizar el destino metabólico final del fármaco, tanto en animales como en el ser humano. Además, se estudian sus posibles interacciones farmacológicas a través de las cuales pueda influir en el metabolismo de otros fármacos que ya se están empleando en la terapéutica contra la enfermedad que se quiere tratar.

TABLA 49-4. Ejemplos de modelos eficaces utilizados en el descubrimiento de fármacos

ENFERMEDAD	MODELO ANIMAL	EJEMPLO DE FÁRMACO
Cáncer	Xenoinjertos tumorales en ratones atímicos	Cisplatino
Diabetes	Roedores con predisposición genética (ratas Zucker genéticamente obesas)	Insulina Metformina Tiazolidindionas
Hipercolesterolemia	Ratas/ratones con hipercolesterolemia genética Hipercolesterolemia inducida por la dieta	Estatinas
Obesidad	Ratas db/db y ob/ob	Orlistat Rimonabant Sibutramina
Osteoporosis posmenopáusica	Ratas ovariectomizadas	Bisfosfonatos MSRE (raloxifeno) Teriparatida
Artritis reumatoide	Artritis inducida por colágeno	Anticuerpos anti-TNF

MSRE, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos; TNF: factor de necrosis tumoral.

Toxicología

Los estudios toxicológicos en animales determinan las condiciones con las que pueden iniciarse ensayos clínicos con el fármaco sin riesgo de que resulte perjudicial para los participantes y, en último término, comercializarlo. Conforme avanza el desarrollo clínico del fármaco, se llevan a cabo estudios de mayor complejidad y duración, adecuando el programa de ensayos de toxicidad animal al objetivo terapéutico establecido. Por ejemplo, si se ha diseñado el fármaco para su empleo en medicina intensiva con pacientes agudos, la duración de los ensayos con animales será corta, mientras que si se pretende que el fármaco se administre de forma crónica, será necesario realizar estudios que abarquen toda la vida del animal. Debido a que estos estudios toxicológicos en animales son fundamentales para determinar de forma precisa los posibles riesgos a los que se exponen los participantes en los ensayos clínicos, están sujetos a un gran número de normativas. Para garantizar la calidad de los datos, los estudios toxicológicos pivotales que se llevan a cabo específicamente para fundamentar un ensayo clínico deben cumplir una serie de requisitos denominados buenas prácticas de laboratorio.

Muchos laboratorios que se dedican al descubrimiento de nuevos fármacos efectúan una evaluación inicial de la toxicidad de la molécula durante la optimización de la cabeza de serie. Los ensayos toxicológicos que se efectúan en esta etapa estu-

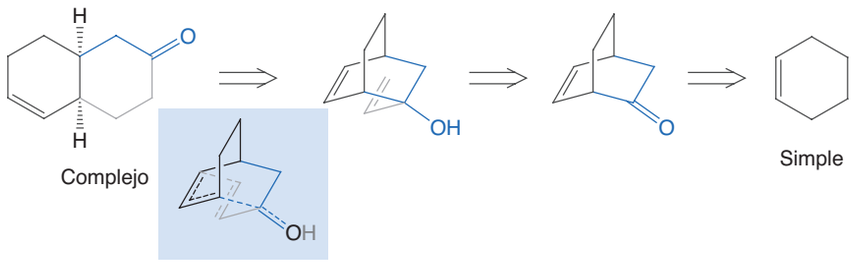


FIGURA 49-4. Retrosíntesis de una molécula compleja. El análisis retrosintético de una molécula compleja, como el compuesto bicíclico que se muestra en la figura, permite identificar materiales iniciales simples, como el ciclohexadieno. El análisis del elemento estructural *(en azul)* demuestra el proceso creativo necesario para visualizar cómo una estructura compleja puede ser descompuesta en sus partes integrantes. En el cuadro de fondo azul se muestra cómo puede imaginarse la separación en partes de una molécula. Estos materiales simples iniciales pueden luego combinarse en pasos sucesivos para crear la molécula compleja. (Para simplificar la figura, no se muestran los detalles de la síntesis.)

dian, por ejemplo, si la molécula puede alterar el ADN (pruebas de genotoxicidad) o afectar al sistema cardiovascular (ensayos farmacológicos cardiovasculares), o su toxicidad a corto plazo en estudios con animales. Estos estudios pueden aportar información sobre la naturaleza y los mecanismos de los posibles efectos nocivos de la molécula. Con frecuencia, la toxicidad en un órgano diana (funcional, histopatológica o ambas) es la causa de que la molécula candidata sea descartada en esta fase del desarrollo del fármaco.

Cuando se pasa a la fase de pruebas necesarias para obtener la autorización de realización de ensayos clínicos, se lleva a cabo una serie de ensayos de toxicidad más exhaustivos. Algunos de los datos relativos a la seguridad del fármaco proceden de los **estudios de toxicidad tras la administración continuada.** En general, estos estudios se efectúan en roedores (p. ej., ratas o ratones) y no roedores (perros o monos). Cuando la molécula es pequeña, a menudo se seleccionan especies en función de la similitud con el hombre respecto al número y el tipo de metabolitos que se generan durante la exposición *ex vivo* del fármaco a hepatocitos humanos y animales. En el caso de los fármacos bioterapéuticos, la elección de las especies se basa en su grado de respuesta al fármaco. En estos estudios se administran a los animales dosis distintas de la molécula durante períodos que dependen de la duración del ensayo clínico propuesto (p. ej., de 2 semanas a 1 año). En los estudios de toxicidad por administración continuada se evalúan el peso corporal, los signos clínicos y los parámetros de laboratorio (hemograma, bioquímica clínica y análisis de orina). También se lleva a cabo una evaluación histológica de todos los sistemas de órganos y estudios de toxicidad para determinar los posibles efectos adversos en el SNC y sistemas cardiovascular y respiratorio. Asimismo, se evalúa en profundidad la genotoxicidad; para ello se realizan estudios con animales en los que se determinan los efectos del fármaco sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo, así como la capacidad del fármaco para producir tumores en modelos animales. Si se han detectado metabolitos exclusivos del ser humano que no se encuentran en las especies en las que se han realizado estudios de toxicidad, debe evaluarse la toxicidad de dichos metabolitos en un estudio diseñado específicamente para ello. En suma, los resultados de estos exhaustivos estudios en animales permiten conocer la posible toxicidad que el fármaco puede producir tras su administración al ser humano, y determinar también las exposiciones sistémicas y las duraciones del tratamiento que podrían causarla con mayor probabilidad. En estos estudios también es conveniente determinar un modo aplicable en la práctica clínica de mantener una vigilancia sobre los pacientes que permita detectar prematuramente los posibles efectos adversos que se han identificado en los estudios con animales.

Química de desarrollo: síntesis química, producción a gran escala y fabricación

Para que la síntesis química de un fármaco resulte eficaz deben satisfacerse varios requisitos. En condiciones ideales, la síntesis debería realizarse en pocos pasos, puesto que en cada uno de ellos aumenta la probabilidad de generar impurezas, disminuye el rendimiento (la cantidad de material obtenido final de la síntesis) y aumenta el coste. Si en este proceso pueden obtenerse varios isómeros de la sustancia, es preferible seleccionar la síntesis que produzca sólo el isómero con la acción farmacológica deseada. Por último, es necesario que esta síntesis pueda utilizarse en la producción a gran escala.

Existen dos técnicas que ayudan a diseñar un proceso de síntesis eficaz: la **retrosíntesis** y la **síntesis convergente.** En el análisis retrosintético se determinan los pasos básicos examinando los elementos estructurales más importantes del producto final y descifrando cómo podrían utilizarse las reacciones específicas para sintetizarlo (fig. 49-4). Este proceso se repite hasta reducir el número de pasos intermedios para lograr el compuesto final. La ventaja de este método es que simplifica considerablemente la planificación de la síntesis de un producto complejo y permite diseñar con facilidad su síntesis por el método convergente. En la síntesis convergente se sintetizan por separado las partes de la molécula final, que se ensamblan en los pasos finales del proceso (fig. 49-5). De este modo se aumenta el rendimiento global, al reducir el número de pasos secuenciales necesarios, y se op-

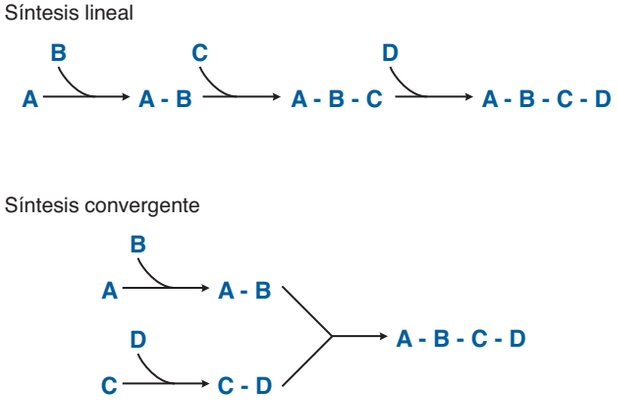


FIGURA 49-5. Síntesis convergente y síntesis lineal. En la síntesis lineal, cada componente se añade de forma secuencial. En la síntesis convergente cada componente se acopla por separado y se combinan en el último paso. Por lo general, el método convergente proporciona un rendimiento más alto. Las *flechas* indican las relaciones secuenciales de la síntesis.

timiza por separado la síntesis de los elementos que componen la molécula final. Estos dos métodos son complementarios y, a menudo, se emplean de forma conjunta para la planificación de la síntesis química de un compuesto.

En las primeras fases del desarrollo del fármaco, el objetivo de los químicos es producir suficiente cantidad de producto para poder llevar a cabo la caracterización química y biológica del compuesto y, en especial, para realizar los estudios de toxicología en animales y de formulación. A medida que aumenta la cantidad de fármaco necesario, la estrategia de síntesis debe evolucionar. Por ejemplo, la síntesis química acostumbra a iniciarse utilizando materias primas disponibles, entre las que pueden incluirse productos especializados que tienen un coste elevado. Sin embargo, a medida que se necesita más cantidad de fármaco, estos reactivos deben sustituirse por otros de menor coste (y/o más inocuos). Además, en los procesos iniciales de síntesis se aíslan, purifican y caracterizan todos los productos intermedios de cada paso para garantizar la eficacia de la síntesis. No obstante, a medida que los químicos adquieren experiencia con estos procesos, pueden combinar varios pasos sin necesidad de aislar los productos intermedios ni de purificar los productos de cada reacción, realizando la **síntesis en un solo reactor.**

Una vez que se ha elaborado por completo la estrategia de síntesis de una molécula candidata, los químicos especialistas en procesos deben adaptarla a su fabricación comercial a gran escala. Este proceso debe iniciarse antes de la autorización del fármaco, puesto que en el proceso de autorización es preciso fabricar, formular (v. más adelante) y confirmar con el rigor necesario la calidad y la estabilidad de varios lotes del fármaco. Los laboratorios farmacéuticos también deben estar preparados para satisfacer las demandas del mercado inmediatamente después de la autorización, lo que significa que el proceso de fabricación debe diseñarse a la perfección antes del lanzamiento comercial de medicamento.

Los químicos especialistas en procesos deben garantizar que la síntesis es segura y cumple las normativas medioambientales relativas a las emisiones y los desechos. Para ello, en ocasiones debe prescindirse de determinados disolventes empleados en la síntesis a pequeña escala.

Formulación

Los fármacos deben fabricarse de tal forma que puedan administrarse a animales y personas a una dosis determinada. El tipo de formulación depende de la vía de administración prevista (v. fig. 49-5). Las **formulaciones enterales,** que incluyen las formas de dosificación oral, sublingual y rectal, están diseñadas para ser absorbidas a través de determinadas partes del tubo digestivo. Las **formulaciones parenterales** pueden ser inyectables intravenosos, intramusculares o subcutáneos, inhaladores, formulaciones tópicas y parches transdérmicos. La vía de administración se determina teniendo en cuenta varios parámetros, como la estabilidad del fármaco y sus propiedades farmacocinéticas: absorción, distribución, metabolismo (que incluye el metabolismo de primer paso) y excreción. Las formas de dosificación oral son convenientes para los fármacos relativamente estables en el tubo digestivo, que el hígado no metaboliza con rapidez, con buena biodisponibilidad oral y cuya acción no deba ser inmediata. En cambio, las formas de administración parenteral son más adecuadas para los fármacos que deban actuar con rapidez y cuya absorción sea más fiable por vías no enterales que por vía enteral. Las macromoléculas, que por lo general tienen una biodisponibilidad oral baja o nula, suelen administrarse en formas inyectables (v. cap. 53).

La mayor parte de los fármacos se administran por vía oral en comprimidos o cápsulas. Además de la dosis del fármaco, la mayoría de los comprimidos contienen **aglutinantes** que permiten unir los ingredientes y **estabilizantes** para prolongar el período de validez. Cuando el fármaco no es estable en medio ácido, a menudo es posible proteger el comprimido mediante un **recubrimiento entérico** resistente al ácido que se disuelve en el intestino. Los químicos especializados en formulación también pueden manipular la velocidad a la que se disuelve el comprimido; de este modo, pueden fabricarse medicamentos de libera-

TABLA 49-5. Ventajas e inconvenientes de formulaciones habituales

FORMULACIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	EJEMPLOS
Enterales			
Oral	Facilidad de administración	Absorción lenta Metabolismo de primer paso Menor biodisponibilidad	Paracetamol Oxicodona Pravastatina
Sublingual	Acción rápida No hay metabolismo de primer paso	Pocos fármacos se absorben por esta vía	Nitroglicerina
Rectal	Acción rápida No hay metabolismo de primer paso	Incomodidad de la administración	Morfina
Parenteral			
Intravenosa	Acción rápida Alta biodisponibilidad Facilidad para controlar la dosis	Riesgo de infección Incomodidad de la administración La administración debe realizarla personal capacitado	Lidocaína Morfina Activador del plasminógeno tisular
Intramuscular	Posibilidad de liberación sostenida	Incomodidad de la administración Posibles reacciones adversas	Petidina Somatropina
Subcutánea	Acción lenta	Bajo cumplimiento del tratamiento	Insulina
Transdérmica	Liberación sostenida No hay metabolismo de primer paso	Baja absorción Acción lenta	Estrógenos Nicotina (parche)
Inhalada	Amplia superficie para la absorción Comodidad (evita la inyección)	Incomodidad debida al uso del aparato	Salbutamol Glucocorticoides (asma)

ción sostenida que permiten que el fármaco se libere de forma constante durante horas (v. cap. 54).

El perfil de absorción y el metabolismo de primer paso no suelen tenerse en cuenta cuando los fármacos se administran por vía intravenosa. Sin embargo, el fármaco debe disolverse en un vehículo, con frecuencia el agua. Además, la solución debe hacerse isotónica con el plasma mediante la adición de compuestos osmóticamente activos, como el cloruro de sodio, la dextrosa o el manitol, evitando que la solución provoque una hemólisis. La solución intravenosa también debe ser estéril. Por último, es necesario tener en cuenta que los fármacos suelen ser menos estables en solución que en forma sólida, por lo que los químicos especializados en formulación deben estudiar su estabilidad en solución. Si el fármaco es inestable, puede prepararse como polvo liofilizado para reconstituir en agua o solución tamponada inmediatamente antes de su administración.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo e interdisciplinario que a menudo requiere diez o más años y cientos de millones de dólares de inversión. Los investigadores empiezan buscando un compuesto biológicamente activo mediante una estrategia basada en la molécula o en la diana. En la actualidad se están identificando nuevas dianas farmacológicas mediante secuenciación genética, análisis de los factores genéticos que predisponen a las enfermedades, experimentos con genes inactivados en animales de laboratorio y otras técnicas. Por ejemplo, ahora es posible utilizar como dianas proteínas que codifican la expresión de genes, en lugar de los productos de la expresión. Además, la información acerca de los polimorfismos genéticos puede permitir que los productos de genes mutados sean dianas de nuevos fármacos (v. cap. 6). Por último, también se están desarrollando nuevos métodos para descubrir compuestos que interactúan con esas dianas.

Lecturas recomendadas

Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000;287:1960–1964. *(Una descripción histórica de los principales métodos de descubrimiento de fármacos.)*

International Conference on Harmonization: guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals 2009. http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html *(Describe los tipos de estudios con animales exigidos por las autoridades sanitarias para fundamentar la investigación clínica y el registro de productos farmacéuticos.)*

Levine RR. *Pharmacology, drug actions and reaction.* 6th ed. New York: Parthenon Publishing; 2000. *(Explica cómo se descubren nuevos fármacos y describe el proceso de desarrollo de fármacos a través del desarrollo clínico.)*

Pritchard JF, Jurima-Romet M, Reimer ML, et al. Making better drugs: decision gates in nonclinical drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:542–553. *(Repasa las cuestiones científicas básicas que se abordan durante el descubrimiento y el desarrollo preclínico de los fármacos.)*

Rademann J, Günther J. Integrating combinatorial synthesis and bioassays. *Science* 2000;287:1947–1948. *(Nuevas técnicas para realizar cribados a grandes quimiotecas.)*

Sams-Dodd F. Strategies to optimize the validity of disease models in the drug discovery process. *Drug Discov Today* 2006;11:355–363. *(Explica cómo optimizar los modelos animales de enfermedades humanas para permitir la selección de mejores moléculas candidatas.)*

United States Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services. *Innovation or stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products.* 03/16/04. http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf *(Explica los retos y oportunidades actuales en el desarrollo de nuevos fármacos, productos biológicos y productos sanitarios.)*

50

Evaluación clínica de los medicamentos y autorización

Mark A. Goldberg, Alexander E. Kuta y John L. Vahle

INTRODUCCIÓN Y CASO 860-861
HISTORIA DE LA LEGISLACIÓN ESTADOUNIDENSE EN MATERIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS 862
ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS 863
EVALUACIÓN Y DESARROLLO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS 863
Autorizaciones para iniciar ensayos clínicos 863
Desarrollo clínico 864
Perfil de los objetivos del producto (Target Product Profile) 864
Desarrollo de un ensayo clínico 865
Estudios de fase I 866
Estudios de fase II 866
Estudios de fase III 867
Farmacología clínica 867
Retos del desarrollo de medicamentos para tratar enfermedades raras 867
Desarrollo satisfactorio de medicamentos: diseño y ejecución 868
EL PROCESO DE AUTORIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO 868
Evaluación de la FDA 868
Autorización de la FDA 868
Autorización en otros países 869
Protocolos de uso compasivo 870
Prospectos de los medicamentos 870
Denominación de los medicamentos 870
Indicaciones adicionales 870
ASPECTOS NORMATIVOS DE LA FABRICACIÓN Y EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS 871
MEDICAMENTOS GENÉRICOS 871
MEDICAMENTOS DE VENTA SIN RECETA Y COMPLEMENTOS DE LA DIETA 871
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 872
Lecturas recomendadas 872

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos controlados proporcionan a las autoridades sanitarias de todo el mundo la base jurídica y científica de la evaluación y la autorización para la venta de nuevos medicamentos. En Estados Unidos, el organismo encargado de la evaluación de las cuestiones normativas referentes a los medicamentos y dispositivos sanitarios es la **Food and Drug Administration (FDA).** Durante los últimos 50 años, la mejora de los métodos empleados en los estudios clínicos a gran escala ha propiciado un giro hacia la medicina basada en la evidencia y ha ayudado a acelerar el ritmo de desarrollo de los medicamentos. El mayor énfasis en la evaluación de la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos que se exige en los ensayos clínicos ha dado lugar a un incremento drástico de los costes asociados con el desarrollo de medicamentos. Varios informes indican que el coste de desarrollar un nuevo producto farmacéutico desde su descubrimiento hasta su comercialización es de 500 a 2 000 millones de dólares, incluidos el desarrollo preclínico y clínico, la presentación de solicitudes y los costes de autorización. La fase de desarrollo clínico de un medicamento suele durar de 7 a 8 años por término medio. Además, sólo uno de cada 10 fármacos con los que se realizan estudios clínicos acaba recibiendo la autorización reglamentaria y es comercializado. Teniendo en cuenta el enorme gasto y la duración del proceso de desarrollo clínico de un medicamento, es fundamental que se desplieguen todos los esfuerzos posibles para programarlo concienzudamente y ejecutarlo con eficacia. Los programas de desarrollo de medicamentos no sólo deben estar bien diseñados para demostrar adecuadamente su seguridad y su eficacia clínica, sino que también deben utilizar los biomarcadores y los marcadores farmacodinámicos apropiados y controlar estrechamente la seguridad para poder interrumpir de inmediato el proceso de desarrollo de fármacos destinados al fracaso.

El desarrollo de medicamentos es, en la actualidad, un reto apasionante. Se han hecho grandes descubrimientos en el campo de la biología que han permitido conocer mejor la base molecular de muchas enfermedades y han proporcionado la oportunidad de aliviar el sufrimiento humano con una capacidad sin precedentes. Sin embargo, se ha comprobado que traducir estos avances de la ciencia en nuevas terapias más eficaces para las enfermedades humanas ha sido desalentador. Entre 1993 y 2003, el número de moléculas pequeñas y biofármacos sometidos a las

Golan3e_CH50_cast.indd 860 18/03/12 20:17

CASO

Durante la mayor parte de la segunda mitad del siglo XX, los avances logrados en el tratamiento farmacológico del cáncer consistieron fundamentalmente en el uso de nuevos fármacos citotóxicos para inhibir distintos mecanismos de la viabilidad y la proliferación celular, con un margen terapéutico estrecho entre las dosis necesarias para matar las células tumorales y las que atacan a las células sanas. En las décadas de 1970 y 1980, los estudios realizados por científicos como Michael Bishop y Harold Varmus permitieron identificar los oncogenes retrovíricos, que son formas mutadas de genes celulares normales que controlan la viabilidad, la diferenciación y la proliferación celular. Se ha observado que muchos de estos oncogenes codifican proteína cinasas mutadas, implicadas en la patogenia de cánceres humanos. La leucemia mielógena crónica (LMC) es un tipo de cáncer que se conoce bastante bien a nivel molecular. Se ha descubierto que se debe al denominado cromosoma Filadelfia, una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que da lugar a una reorganización y desregulación de la tirosina cinasa c-abl.

Estos descubrimientos condujeron a una colaboración extraordinariamente fructífera entre Brian Druker, oncólogo y profesor de la Oregon Health Sciences University y Nick Lydon, investigador de los laboratorios Novartis. Druker había estado investigando la biología de las tirosina cinasas, especialmente con el objetivo de encontrar un tratamiento eficaz de la LMC mediante la inhibición de la tirosina cinasa c-abl; por su parte, Lydon tenía como objeto de investigación la identificación de inhibidores específicos de tirosina cinasas. Druker y Lydon identificaron una pequeña molécula, a la que denominaron con el código STI-571 **(imatinib),** que inhibía eficazmente la c-abl y, como mínimo, otras dos tirosina cinasas: la c-kit y el receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas. En estudios de cultivos celulares se comprobó que el STI-571 provocaba una toxicidad específica en células en las que el mecanismo de regulación de la enzima c-abl estaba alterado; esta actividad se confirmó en estudios preclínicos con modelos animales adecuados. Además, los estudios toxicológicos preclínicos realizados en ratas, perros y monos revelaron que el imatinib producía toxicidad hematológica, renal y hepatobiliar. En un estudio de fase I que incluyó a 83 pacientes con LMC, la administración oral de dosis de 25 mg/día a 1 000 mg/día del fármaco no causó toxicidad limitante de la dosis. Por otra parte, en este estudio se observó que el imatinib tenía una biodisponibilidad oral excelente y que, gracias a su perfil farmacocinético, la administración de una dosis oral diaria permitía mantener unas concentraciones plasmáticas sostenidas suficientes para inhibir la c-abl en modelos preclínicos. Se realizaron tres estudios abiertos de fase II con un solo grupo cada uno en los que participaron un total de 1 027 enfermos de LMC en distintos estadios de la enfermedad; en todos ellos se observó una notable actividad del imatinib, como indicaron las tasas elevadas de respuesta citogenética y de respuesta hematológica, y menor toxicidad que la observada normalmente con el tratamiento habitual disponible.

Basándose en la marcada actividad del imatinib en pacientes que padecían la enfermedad en etapas avanzadas y en pacientes en quienes el tratamiento de elección con interferón α no era eficaz, la FDA autorizó el uso del medicamento en mayo de 2001 mediante un procedimiento acelerado, después de tan sólo 3 meses del inicio de su evaluación. Además de representar una de las evaluaciones más rápidas efectuadas hasta entonces, la FDA autorizaba así un tratamiento del cáncer selectivo, es decir, dirigido a una diana que está mal regulada específicamente en las células tumorales de la LMC y no en las células sanas. La razón por la cual la agencia concedió una autorización mediante procedimiento acelerado en lugar de una autorización completa es que las respuestas citogenéticas y hematológicas se utilizan como criterios indirectos de valoración que permiten predecir beneficios clínicos con una probabilidad razonable, pero no son criterios clínicos principales como la tasa de supervivencia. La autorización acelerada obligó al promotor (en este caso, Novartis) a realizar estudios posteriores a la autorización para verificar y confirmar el beneficio clínico proporcionado por el fármaco. Novartis presentó los resultados de un estudio aleatorizado de fase III, que incluyó a pacientes con un nuevo diagnóstico de LMC, en el que comparó el imatinib con la terapia combinada de interferón α y citarabina utilizando la supervivencia global como criterio principal de valoración. Asimismo, estos laboratorios se comprometieron a realizar estudios de fase I y de fase II con imatinib en niños. Basándose en un seguimiento a largo plazo de los pacientes de los estudios de fase II realizados anteriormente y en nuevos datos procedentes del ensayo de fase III y los ensayos con niños, la FDA concedió la autorización completa al uso de imatinib para todos los estadios de la LMC tanto en adultos como en niños.

Preguntas

1. ¿Qué normas éticas rigen la relación entre médicos y pacientes en la investigación clínica?
2. ¿Cuáles son los elementos básicos que deben considerarse para diseñar el protocolo de un ensayo clínico?
3. ¿Qué datos examina la FDA cuando estudia la autorización de un nuevo medicamento?

autoridades sanitarias de todo el mundo para su autorización fue disminuyendo constantemente. Este descenso ha traído consigo una reducción del número de medicamentos autorizados y disponibles para los pacientes. Para reducir este distanciamiento entre los descubrimientos científicos innovadores y el estancamiento de las autorizaciones de tratamientos innovadores se necesitarán, sin pérdida de tiempo, programas exhaustivos de desarrollo de medicamentos en el ámbito clínico que incluyan ensayos rigurosos y bien controlados, planes integrados de desarrollo clínico, el uso de nuevos métodos estadísticos, y el empleo de biomarcadores farmacodinámicos y de otros tipos en las distintas etapas del desarrollo de medicamentos.

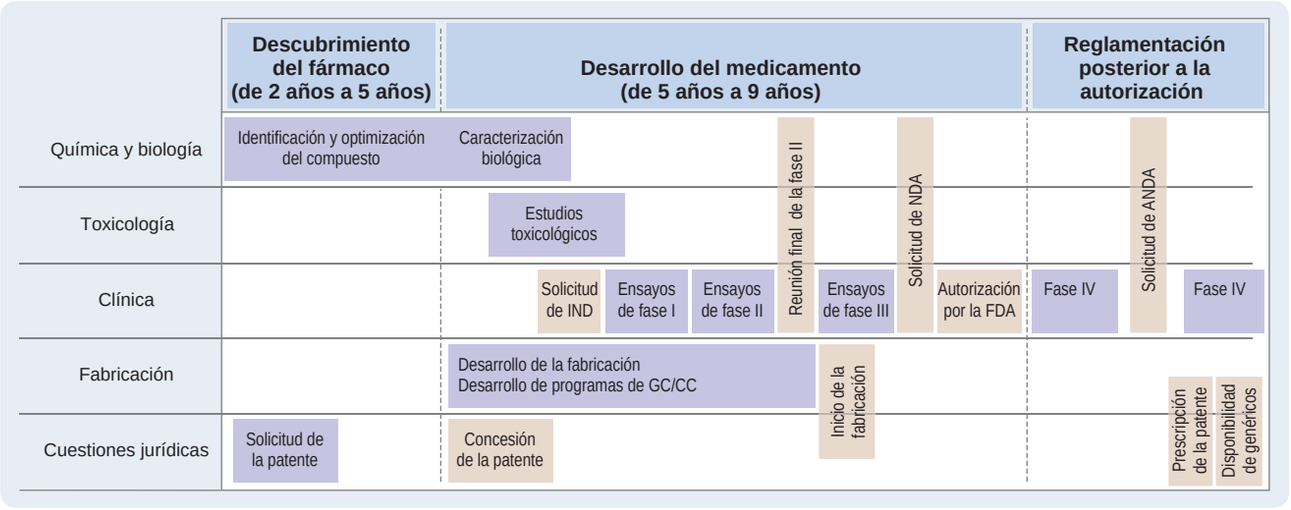


FIGURA 50-1. Esquema temporal de la autorización de un medicamento. El conjunto de procesos necesarios para la autorización de un nuevo medicamento es complejo y requiere un promedio de 11 años para completarse. En el capítulo 49 se explica el descubrimiento de nuevas moléculas que serán evaluadas para su posible uso como fármacos. Por lo general, las primeras patentes se solicitan en esta etapa, aunque no se conceden hasta pasados varios años. Como parte del proceso de desarrollo del medicamento se llevan a cabo estudios toxicológicos y de caracterización biológica en animales, antes de que pueda presentarse una solicitud de evaluación de un producto en fase de investigación clínica (PEI) (en Estados Unidos, IND, *investigational new drug*) a fin de poder utilizar el producto en investigación clínica. Cuando se concluyan los ensayos clínicos con resultados satisfactorios, el laboratorio promotor presenta, para su evaluación por la FDA, una solicitud de *new drug application* (NDA), es decir, un expediente de registro o solicitud de autorización de la especialidad farmacéutica. Una vez se ha autorizado el medicamento, se lleva a cabo una vigilancia poscomercialización de los posibles efectos adversos durante la vida comercial del producto. La primera patente del medicamento caduca 20 años después de su aplicación. ANDA: *Abbreviated New Drug Application* (solicitud abreviada de registro); BPF: buenas prácticas de fabricación; GC/CC: garantía de la calidad y control de la calidad.

También será necesaria la participación de equipos coordinados de especialistas para integrar estos programas de desarrollo clínico con los procesos pertinentes del descubrimiento de fármacos, su desarrollo preclínico, la autorización de las administraciones competentes y, en último término, el tratamiento de los pacientes.

El descubrimiento y desarrollo de fármacos continúa siendo un proceso lento, complejo y sujeto a un elevado riesgo. De acuerdo con la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, de cada 5000 a 10000 moléculas obtenidas por síntesis química que se someten a pruebas de cribado como posibles fármacos, sólo una acaba siendo autorizada. El capítulo 49 está dedicado a la fase preclínica del desarrollo de los fármacos, desde la identificación de dianas terapéuticas hasta la selección de moléculas candidatas. El presente capítulo aborda el proceso de evaluación de estas nuevas moléculas candidatas mediante ensayos clínicos, así como su autorización para la comercialización y la venta en Estados Unidos.

HISTORIA DE LA LEGISLACIÓN ESTADOUNIDENSE EN MATERIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

El desarrollo de un medicamento, la realización de ensayos y su posterior autorización es un proceso largo cuyas principales etapas se indican en la figura 50-1. La superación de todas las fases del desarrollo requiere la cooperación de investigadores, médicos, pacientes, empresas farmacéuticas y biotecnológicas, y autoridades sanitarias. El desarrollo de un nuevo fármaco o producto bioterapéutico es un proceso muy reglamentado que ha sufrido una evolución considerable en el transcurso del último siglo. Las actuales leyes y reglamentos estadounidenses se han ido desarrollando en respuesta a diversas crisis de salud pública:

1. En 1906, las condiciones de insalubridad e inseguridad en la industria cárnica generaron una indignación pública ante la cual las autoridades promulgaron la ***Pure Food and Drugs Act*** *(Ley de pureza de los medicamentos y los alimentos).*
2. En 1938 se aprobó la ***Food, Drug and Cosmetic Act*** *(Ley de alimentos, medicamentos y cosméticos)* en respuesta al fallecimiento de más de 100 personas por el consumo de «Strep-Elixir», un producto al que no se habían realizado pruebas de toxicidad, que contenía una sulfamida y un análogo químico de un anticongelante.
3. En Europa, un gran número de neonatos sufrieron malformaciones causadas por la talidomida, un fármaco utilizado para tratar las náuseas del embarazo. Para evitar casos similares, se introdujeron en Estados Unidos las ***Kefauver-Harris Amendments*** *(Enmiendas Kefauver-Harris)* (1962), que obligaban a presentar pruebas de la seguridad y la eficacia de los medicamentos antes de su autorización y exigían la notificación de sus efectos adversos.
4. Más recientemente, en respuesta a los problemas causados por los inhibidores de la COX-2 y otros fármacos, de gran repercusión en los medios, el Congreso estadounidense aprobó en 2007 la ***FDA Amendments Act*** *(Ley de enmiendas de la FDA).* Una de las modificaciones introducidas por esta ley fue la concesión de mayor autoridad a la FDA para controlar la seguridad de los medicamentos autorizados. En particular, la agencia se ha centrado en la aplicación de estrategias de evaluación y atenuación de riesgos (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) para los nuevos fármacos y medicamentos ya autorizados.

En Estados Unidos, el Center for Drug Evaluation and Research (CDER) y el Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ambos pertenecientes a la FDA, son los organismos responsables de regular el desarrollo y la autorización de nuevos medicamentos.

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS

El desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades humanas requiere realizar estudios en seres humanos, ya sean voluntarios sanos (habitualmente, en algunos ensayos de fase l) o pacientes que padezcan las enfermedades para las que se investigan dichos tratamientos. Siempre que se efectúan estudios en seres humanos es esencial aplicar todas las medidas necesarias para proteger su seguridad. Las autoridades sanitarias de todo el mundo han establecido normas codificadas de comportamiento ético que deben cumplir todas las partes implicadas en la investigación clínica, entre ellos los médicos, los laboratorios farmacéuticos y los centros sanitarios. Esta relación ética se fundamenta en la idea de que los ensayos clínicos constituyen una colaboración entre un investigador (un médico) y una persona (un voluntario o un paciente). Esta colaboración se basa en cuatro principios éticos básicos establecidos por la **International Conference on Harmonization (ICH)** y la **Declaración de Helsinki.** Son los siguientes:

- El ensayo debe suponer un riesgo mínimo para los sujetos participantes.
- Los pacientes tienen derecho a una atención médica completa.
- Los investigadores tienen la obligación de interrumpir el ensayo cuando los riesgos que supone son mayores que la importancia de su objetivo.
- Los acontecimientos adversos deben notificarse de inmediato al comité de ética o de seguridad.

Los investigadores deben pedir el **consentimiento informado** de los sujetos incluidos en el ensayo. Este consentimiento informado no es solamente un documento firmado, sino un proceso mediante el cual se informa a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios del ensayo, a fin de que decidan con conocimiento de causa si aceptan participar voluntariamente en él. En el caso de los pacientes con mal pronóstico y de los voluntarios sanos, debe informársele convenientemente de que es probable que la investigación no suponga ninguna mejora en su salud, pero que los futuros pacientes podrán beneficiarse del tratamiento.

A nivel institucional, la FDA confía en las **juntas de revisión institucionales** o **comités de ética independientes (CEI),** para garantizar los derechos y el bienestar de las personas que participan en los ensayos clínicos. La normativa de la FDA exige que los protocolos de ensayos clínicos sean revisados por un CEI. Esta normativa concede a los CEI la potestad de aprobar, exigir modificaciones o denegar la investigación en seres humanos. En concreto, los CEI deben determinar si los estudios propuestos:

- Minimizan el posible riesgo para las personas participantes.
- Implican riesgos razonablemente aceptables en relación con los beneficios esperados y el posible avance científico de la investigación.
- Prevén una selección equitativa de los sujetos participantes.
- Incluyen un proceso de consentimiento informado adecuado.
- Contienen salvaguardias para poblaciones vulnerables como los niños o las personas con discapacidad mental.

La autorización y la supervisión que llevan a cabo los CEI empiezan antes del inicio de los ensayos en seres humanos y continúan durante toda la duración de los estudios. Estos CEI están formados por cinco o más especialistas en la materia y personas no expertas procedentes de otros ámbitos. Los reglamentos federales estipulan que los comités deben integrar, como mínimo, un miembro de un ámbito científico, otro que proceda de un ámbito no científico y otro que no esté adscrito a la institución que supervisa el protocolo de investigación clínica. Además, las cualificaciones de los miembros restantes del comité deben permitirles valorar las propuestas de investigación por lo que respecta a los requisitos institucionales, la legislación aplicable, las normas de práctica profesional y las actitudes del entorno social. Por esta razón, muchos comités están constituidos por miembros del clero, trabajadores sociales y abogados, además de por médicos, científicos y otros profesionales sanitarios.

Los ensayos clínicos deben tener un diseño adecuado y ser ejecutados con el rigor necesario para optimizar la relación entre beneficios y riesgos y para resolver los interrogantes científicos que se plantean en el estudio. El diseño científico del ensayo clínico debe incluir grupo(s) de control o comparativo(s) apropiado(s), la distribución aleatoria y a ciegas de los sujetos, un tamaño de muestra adecuado y otros elementos (v. a continuación). Algunos centros cuentan con un comité de evaluación científica que autoriza todos los protocolos en los que participan seres humanos a fin de garantizar que su diseño es apropiado para responder a las preguntas que se plantean. Para obtener más garantías de que los resultados de los ensayos clínicos son precisos y fiables y de que se protegen los derechos de los sujetos que participan en ellos, las autoridades sanitarias exigen que los ensayos clínicos conducentes a la autorización de nuevos medicamentos se lleven a cabo siguiendo unas directrices denominadas **buenas prácticas clínicas (BPC).** La ICH ha elaborado directrices relativas a las BPC que deben ser respetadas en el diseño, la ejecución, el registro de los hallazgos, la supervisión de los datos, el análisis, la auditoría y la notificación de los resultados de los ensayos clínicos.

EVALUACIÓN Y DESARROLLO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS

La investigación de un nuevo fármaco candidato comprende varias fases: se inicia con la evaluación preclínica y continúa hasta los estudios clínicos de fase III. Cuando finaliza este proceso, la FDA puede decidir que la molécula sea autorizada como nuevo fármaco.

Autorizaciones para iniciar ensayos clínicos

En la **investigación preclínica** se determina la eficacia y la seguridad potenciales de un compuesto para su uso en ensayos en seres humanos. Como se ha explicado en el capítulo 49, durante esta etapa de realización de pruebas se estudia el compuesto para conocer su actividad biológica, sus propiedades químicas y su metabolismo, y se diseña un proceso para su síntesis y purificación. Uno de los principales objetivos de los estudios preclínicos es determinar si la molécula tiene un perfil de seguridad aceptable en animales antes de iniciar los ensayos en seres humanos. La ICH ha establecido los requisitos para los estudios en animales que se usan para justificar distintos tipos de ensayos clínicos. Los principales estudios destinados a fundamentar el desarrollo clínico de un medicamento son los estudios de toxicidad en animales y la investigación de su absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Como se explica en el capítulo 49, la duración de los estudios en animales está ligada a la de los ensayos clínicos que se van a llevar a cabo. Por esta razón, es fundamental que exista una coordinación estrecha entre los investigadores encargados de los estudios preclínicos y clínicos que forman parte del equipo de desarrollo del fármaco. Muchas moléculas potencialmen-

te candidatas, o no llegan a participar en los ensayos clínicos, o son retiradas de las pruebas clínicas debido a los resultados observados en los estudios de seguridad realizados en los animales. La fase de investigación preclínica también constituye una etapa importante porque permite explorar importantes biomarcadores farmacodinámicos o de otro tipo que, más adelante, podrían facilitar el desarrollo clínico.

El mecanismo por el que se pide autorización para iniciar ensayos clínicos en Estados Unidos es la presentación de una solicitud de **IND (*Investigational New Drug*)** a la FDA; en España, correspondería a una solicitud de producto en fase de investigación (PEI). La solicitud contiene datos obtenidos en los estudios preclínicos o procedentes de estudios clínicos anteriores (si se dispone de ellos), la propuesta de protocolo para los ensayos en seres humanos y otra información sobre antecedentes. Asimismo, incluye un **manual del investigador** que se proporciona a las autoridades sanitarias, los investigadores clínicos y los comités de ética; este manual es un compendio de toda la información disponible sobre el fármaco en fase de investigación y puede ocupar varios cientos de páginas. La solicitud también debe contener información sobre la composición y la estabilidad del fármaco y pruebas de que se dispone sobre la capacidad para fabricarlo en lotes uniformes a fin de realizar ensayos clínicos. Los PEI denominados «comerciales» son presentados por el promotor para la comercialización y venta de un nuevo medicamento. Más adelante se describen otros tipos de solicitud de PEI con fines no comerciales, como **PEI presentadas por el investigador** *(Investigator IND)*, **PEI para uso experimental urgente** *(Emergency Use IND)* y **PEI para tratamiento experimental** *(Treatment IND)*.

La FDA debe examinar la solicitud de PEI en un plazo de 30 días, y decidir si pueden iniciarse los ensayos en seres humanos. La figura 50-2 muestra un diagrama de flujo del proceso utilizado por la FDA para evaluar un PEI. Las áreas de revisión incluyen una **revisión química,** una **revisión farmacológica/toxicológica** y una **revisión médica.** Si no se observan problemas en materia de seguridad, después de un período de 30 días el PEI se considera abierto o activo. Si, por el contrario, la FDA considera que los riesgos que implican los ensayos para los sujetos participantes no son admisibles, informa al promotor de la **suspensión provisional del ensayo clínico,** impidiendo el inicio de los estudios en seres humanos. El promotor debe entonces dar una respuesta a la FDA respecto de las cuestiones que han motivado la suspensión, antes de que ésta pueda retirarse. La FDA puede dictar una suspensión provisional en cualquier momento del desarrollo clínico basándose en nuevos hallazgos de los estudios en animales, datos clínicos que indiquen que los riesgos no son aceptables o la comprobación de que el promotor no había informado suficientemente de los riesgos a los investigadores o a los sujetos participantes en el estudio.

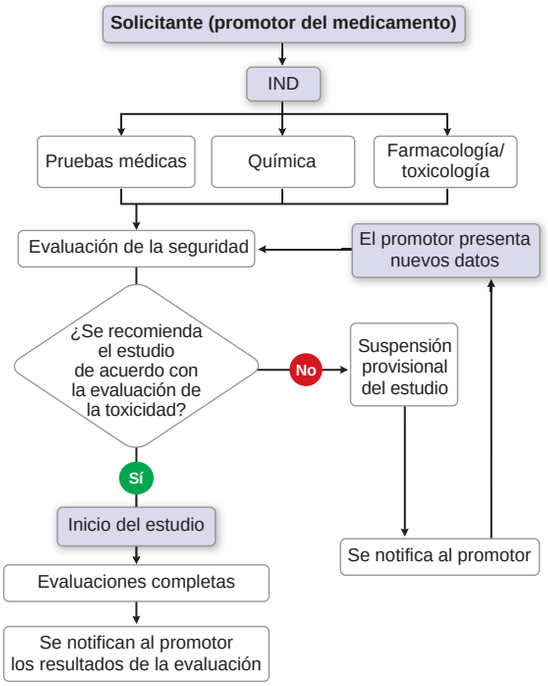


FIGURA 50-2. Proceso de evaluación de un producto en fase de investigación clínica (PEI) (en Estados Unidos, *Investigational New Drug* [IND]). Cuando la Food and Drug Administration (FDA) recibe una solicitud de PEI, se abre un período de 30 días para proceder a su evaluación. El diagrama de flujo de la figura muestra el proceso de evaluación interna. Varios departamentos de la agencia evalúan la documentación presentada y, finalizado el plazo citado, la FDA decide si puede iniciarse el protocolo clínico propuesto. Cuando se considera que los riesgos no son aceptables, se notifica al promotor que la solicitud queda provisionalmente suspendida y que no pueden iniciarse los ensayos. En ese caso, el promotor puede presentar nuevos datos que garanticen la seguridad del ensayo propuesto, después de lo cual se inicia un nuevo examen. Cuando se considera que los riesgos son aceptables, puede llevarse a cabo el estudio después del período de evaluación de 30 días. A continuación, la FDA completa sus exámenes y puede proporcionar al promotor observaciones adicionales sobre cuestiones que deberán abordarse en fases más avanzadas del desarrollo del medicamento. Los *cuadros azules* corresponden a acciones que realiza el promotor del medicamento, y los *cuadros blancos,* a acciones efectuadas por la FDA.

Desarrollo clínico

Habida cuenta del tiempo, el costo y los riesgos asociados al desarrollo clínico de un medicamento, es imprescindible planificarlo con el mayor cuidado y seguir con precisión la planificación. Los objetivos del desarrollo clínico de un medicamento son:

- Evaluar la relación entre la dosis y la respuesta.
- Evaluar el perfil de toxicidad para una determinada pauta de dosificación.
- Evaluar las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- Demostrar el perfil de seguridad y de eficacia del fármaco en estudios bien controlados y en poblaciones de pacientes bien definidas.

Estos objetivos se consiguen mediante la realización de ensayos clínicos, cada uno de los cuales debe diseñarse para responder cuestiones concretas. A su vez, cada ensayo forma parte de un plan integrado de desarrollo dirigido a demostrar la seguridad y la eficacia en ensayos bien controlados.

Perfil de los objetivos del producto (Target Product Profile)

El perfil de los objetivos del producto integra todos los aspectos del objetivo del programa de desarrollo clínico. Sus elementos básicos son la indicación principal, la población de pacientes a quienes se dirige el producto, la vía de administración, la formulación farmacéutica, la pauta de dosificación, las evaluaciones de la eficacia, los resultados esperados en el(los) ensayo(s) principal(es), el perfil de seguridad previsto y los aspectos básicos que diferencian el producto de otros ya disponibles. A medida que se desarrolla el plan previsto y se van recogiendo datos de los ensayos clínicos, algunos aspectos del perfil de los objetivos del producto pueden variar hasta cierto punto. Sin embargo, es importante comprender cuál es el perfil mínimamente aceptable de los objetivos del producto y actuar disciplinadamente para fi-

nalizar de manera anticipada el desarrollo con la mayor rapidez y responsabilidad posibles en el caso de que se haga evidente que no puede alcanzarse dicho perfil.

Desarrollo de un ensayo clínico

Por definición, los ensayos clínicos incluyen estudios en seres humanos, que pueden ser voluntarios sanos o pacientes con enfermedades concretas; además, los ensayos pueden ser de intervención (es decir, se administran tratamientos a los pacientes o se les realizan pruebas o procedimientos) o de observación. Con independencia del tipo de ensayo, el investigador clínico tiene la responsabilidad ética para con los sujetos de garantizar que todos los elementos del ensayo se han diseñado de forma que la información que se derive en el ensayo tenga la máxima validez posible. En la tabla 50-1 se muestran los principales elementos que deben tenerse en cuenta para realizar ensayos clínicos.

Los protocolos de los ensayos deben estructurarse de forma que proporcionen respuestas fiables a preguntas específicas. Todas las pruebas y procedimientos del estudio deben tener un objetivo claramente definido que encaje en el plan integral de desarrollo. Éstas son algunas de las cuestiones más importantes que deben tenerse en cuenta:

- Es necesario encontrar un buen equilibrio entre los criterios de inclusión y de exclusión. A menudo, es conveniente incluir a una población de pacientes relativamente homogénea para facilitar la planificación y la interpretación de los resultados de los estudios. No obstante, en ese caso es preciso recordar que las enfermedades y los pacientes son, con frecuencia, heterogéneos. Si se restringe la participación en el estudio aplicando criterios demasiado estrictos, se corre el riesgo de que haya pocos pacientes que los cumplan y, además, los resultados sólo podrán aplicarse a un subgrupo limitado de pacientes que padezcan una determinada enfermedad y puedan, supuestamente, beneficiarse del fármaco objeto de estudio. Además, después de discutir con las autoridades sanitarias el texto del prospecto del medicamento, éste se autorizará sólo para poblaciones de pacientes con las mismas características que los incluidos en los ensayos en los que se haya demostrado la eficacia y la seguridad del medicamento.
- Deben establecerse de antemano criterios de valoración definidos que sea posible medir y que tengan validez científica.
- Es preciso determinar si puede incluirse un grupo de control y qué tratamientos, si tal es el caso, deben administrarse a los sujetos de dicho grupo.
- La facilidad con la que se mantendrán las condiciones a ciegas para los sujetos y los investigadores (v. a continuación).
- El número de sujetos y de centros en los que se llevará a cabo el ensayo.

Los investigadores del estudio deben tener en cuenta el azar, los sesgos y los factores de confusión que pueden afectar al ensayo, y las medidas que deben preverse para evitarlos. Normalmente, es posible contrarrestar el **sesgo del sujeto** utilizando un placebo, es decir, una sustancia inerte con el mismo aspecto que el medicamento objeto de estudio. En cuanto al **sesgo de observación,** puede neutralizarse mediante la ocultación de los tratamientos, que a menudo se consigue empleando códigos de identificación para el fármaco y el placebo que no permitan diferenciarlos y de forma que los investigadores desconozcan a qué sujetos se administra uno u otro. En los **estudios doble ciego,** ni los sujetos ni los observadores conocen cuál es la intervención.

Otros factores de confusión pueden ser la fluctuación natural y la remisión espontánea de algunas enfermedades. Mediante un **diseño cruzado,** en el que se administran a todos los grupos el

TABLA 50-1. Elementos del diseño de un ensayo clínico

1. Título del estudio
2. Hipótesis del estudio (una o varias) y métodos para demostrarlas
3. Objetivos del estudio
4. Diseño del estudio
   - Incluir cualquier subestudio propuesto y los aspectos de su diseño
   - Indicar si se han programado análisis provisionales y sus objetivos (p. ej., selección temprana de dosis, finalización por intrascendencia, finalización por demostración de eficacia y seguridad)
5. Fundamento del estudio
   - Explicar el modo en que el estudio se enmarca en el plan global de desarrollo del producto
6. Población del estudio
   - Especificar todos los criterios de inclusión y exclusión (en listas)
   - Consideraciones geográficas
     1. Consideraciones especiales de las normativas regionales
     2. ¿Se adapta el diseño del estudio a la práctica médica habitual de la región?
7. Tamaño de la muestra
   - Tamaño estimado de la muestra, número de centros necesarios y número de sujetos por centro
   - Parámetros utilizados para determinar la estimación del tamaño de la muestra, incluida la diferencia detectable y la potencia estadística
8. Período de inclusión
   - Especificar el período total previsto para la inclusión, incluidos los plazos detallados para los distintos períodos (p. ej., para el cribado)
   - ¿Existen requisitos relativos al ritmo de inclusión de los centros?
9. Duración del estudio
   - Especificar la duración del estudio y del tratamiento
10. Asignación aleatoria (si se lleva a cabo)
    - (Especificar el plan o el ritmo de aleatorización)
11. Fundamento de la selección de dosis
12. Fármacos (o productos) del estudio
    - Especificar todos los fármacos utilizados (el que se estudia y el de comparación) y el modo en que se obtendrán
13. Administración de los fármacos del estudio
    - Especificar cómo y cuándo se administrarán los fármacos (si se permite o se va a realizar un aumento progresivo de la dosis u otra modificación, explicarlos)
14. Criterios de valoración farmacocinéticos y farmacodinámicos
    - Explicar los criterios de valoración farmacocinéticos y farmacodinámicos, incluido cualquier procedimiento especial relacionado
15. Criterios de valoración de la eficacia
    - Explicar los detalles de todos los criterios principales y secundarios de valoración de la eficacia, incluido cualquier procedimiento especial relacionado
    - Si un criterio de valoración es un resultado en una escala o un cuestionario detallados, adjuntarlos en un apéndice
16. Criterios de valoración de la seguridad
    - Especificar todos los criterios de valoración de la seguridad, incluidas las pruebas analíticas específicas
    - Identificar cualquier otro procedimiento o medición que vaya a realizarse
17. Plan de análisis estadístico
    - Especificar los métodos estadísticos básicos previstos para probar las hipótesis y/o los objetivos del estudio propuestos, así como los cálculos y los supuestos relativos al tamaño de la muestra

fármaco objeto de estudio y un placebo de forma sucesiva, puede evitarse que los resultados se interpreten erróneamente debido a las variaciones inherentes al proceso patológico. La existencia de factores de riesgo o de comorbilidades (y su tratamiento), tanto si se conocen como si no, también pueden ser factores de confusión importantes en los ensayos clínicos. Para evitar algunos de los efectos de estos factores de riesgo, es necesario realizar una historia clínica detallada y una **asignación aleatoria de los sujetos** a los grupos del ensayo. Otra de las maneras de reducir la influencia de posibles variables de confusión es dividir a los sujetos en grupos o ramas del estudio, basándose en covariables conocidas y clínicamente importantes, o bien definir en el plan de análisis estadístico el modo en que se corregirán los desequilibrios en covariables de importancia clínica. Además de los métodos mencionados –uso de placebos, ocultación, diseño cruzado y asignación aleatoria–, la inclusión de una muestra amplia contribuye a reducir el efecto de estos factores. En los ensayos de fase III, los estudios esenciales que forman el fundamento básico para la autorización por las autoridades sanitarias se denominan a menudo ***estudios fundamentales*** *(«pivotal trials»)* y suelen ser *aleatorizados, controlados* y *doble ciego.*

Por último, es fundamental cerciorarse de que la planificación temporal de las pruebas pueda realizarse en los centros sanitarios en los que se desarrollará el ensayo. Esto puede conseguirse estableciendo los contactos necesarios con los médicos, el personal de enfermería y los coordinadores de los estudios cuya participación esté prevista en el ensayo.

Una vez la FDA ha activado el PEI y el comité de ética ha aprobado el protocolo empiezan los estudios clínicos, que se desarrollan en tres fases. En la tabla 50-2 se resume el número representativo de sujetos, la duración y el objetivo de cada una de estas fases.

Estudios de fase I

Los estudios de fase I están dirigidos principalmente a determinar la seguridad y la tolerabilidad del fármaco. Con frecuencia, en la fase Ia se llevan a cabo ensayos de dosis única y, después, ensayos con dosis repetidas en la fase Ib. Para garantizar la seguridad de los pacientes, en los ensayos de fase I suelen escalonarse las dosis: inicialmente se administra una dosis que, según se ha previsto, tendrá un efecto leve, y posteriormente se van aumentando las dosis. Una parte de los estudios de fase I incluye la determinación de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, como la dosis máxima tolerada, la toxicidad limitante de la dosis y la ADME. Por lo general, en los estudios de fase I se incluye a entre 20 y 100 sujetos que, a menudo, son voluntarios sanos. Sin embargo, si se prevé una toxicidad elevada, como puede ocurrir con muchos antineoplásicos, puede recurrirse a pacientes que padezcan la enfermedad objetivo del estudio en lugar de a voluntarios sanos.

El principal objetivo de los estudios de fase I es determinar la seguridad, la toxicidad, la cinética y los principales efectos adversos. Habitualmente, son estudios **sin enmascaramiento** en los que tanto los sujetos como los investigadores conocen el producto que se está administrando. Los estudios de fase I deben proporcionar la información necesaria sobre la farmacocinética de la molécula para permitir el diseño de estudios de fase II con suficiente validez científica. Por ejemplo, el conocimiento del volumen de distribución y el aclaramiento permite a los responsables del diseño del estudio establecer una dosis de mantenimiento y un intervalo de dosificación adecuados para los ensayos de fase II y III (v. cap. 3).

Aunque los ensayos de fase I se centran en la seguridad y la tolerabilidad, es cada vez más habitual el uso de **biomarcadores** del efecto farmacológico esperado para obtener datos sobre la posible eficacia de la molécula en una etapa temprana de su desarrollo; un ejemplo del empleo de un biomarcador sencillo podría ser la fenotipificación de linfocitos de sangre periférica en el ensayo de un fármaco diseñado para inhibir los linfocitos B. De forma general, se emplean ensayos bioquímicos o en cultivos celulares para detectar si el fármaco ha regulado de forma eficaz la enzima, el tipo de células o el tejido, utilizados como diana.

TABLA 50-2. Pruebas clínicas con medicamentos en seres humanos

FASE	NÚMERO DE SUJETOS	DURACIÓN DE LA FASE	PROPÓSITO
Fase I	20-100	Varios meses	Principalmente, seguridad
Fase II	Varios cientos	De varios meses a 2 años	Eficacia, seguridad a corto plazo
Fase III	De varios cientos a varios miles	De 1 año a 4 años	Seguridad, posología, eficacia

Estudios de fase II

Los **estudios de fase II** pueden incluir a varios cientos de sujetos que padezcan la enfermedad. Los ensayos clínicos de fase II tienen diversos objetivos, entre ellos la obtención de datos provisionales sobre la eficacia del fármaco como tratamiento de una determinada enfermedad. Al igual que los ensayos de fase I, se continúa manteniendo una vigilancia sobre la seguridad del fármaco. Debido a que los ensayos de fase II incluyen a un número más elevado de pacientes, pueden detectarse efectos adversos menos habituales. En estos estudios también se evalúan relaciones **dosis-respuesta** y pautas de dosificación, que son imprescindibles para establecer las dosis óptimas del fármaco y la frecuencia de su administración.

De manera característica, los estudios de fase II se realizan en condiciones de **ciego** o **doble ciego** (es decir, con enmascaramiento simple o doble) y permiten comparar el fármaco objeto de estudio con un placebo o un tratamiento existente. Por lo general, se comparan varios regímenes de dosificación para determinar el intervalo de dosis e información sobre toxicidad. Los resultados de los estudios de fase II son imprescindibles para establecer un protocolo específico para los estudios de fase III. En concreto, deben diseñarse para obtener una estimación razonable de la magnitud del efecto del tratamiento experimental. Esta importante información se utilizará para determinar el tamaño adecuado de la muestra en los estudios de fase III. Además, los resultados de los estudios de fase II también pueden emplearse para determinar con exactitud los datos adicionales que deben recogerse en los ensayos de fase III, como podría ser un seguimiento de los resultados de las pruebas funcionales hepáticas en el caso de que los datos de los estudios de fase II indiquen que el fármaco puede ser hepatotóxico.

Durante el proceso de desarrollo de un fármaco, los promotores del programa tienen la oportunidad de realizar consultas a las autoridades sanitarias en reuniones formales. Cuando se completan los estudios de fase II y antes de que se inicien los estudios fundamentales de fase III, el promotor suele solicitar una reunión con la FDA para comentar los resultados obtenidos hasta entonces y presentar al personal de la agencia encargada de la eva-

luación el programa previsto para la fase III. Habida cuenta del tiempo y el coste económico que suponen los ensayos de fase III, es fundamental que la FDA y el promotor se pongan de acuerdo respecto del diseño adecuado del ensayo, antes de que se inicie.

Estudios de fase III

Los **estudios de fase III,** que incluyen a cientos o incluso miles de pacientes, se llevan a cabo en múltiples centros y en condiciones similares a las que están previstas cuando se utilice el medicamento. En estos estudios, los criterios principales utilizados para evaluar los resultados son **criterios de valoración clínica** como la supervivencia, la mejora del estado funcional de los pacientes o la mejora en la autopercepción de la salud (p. ej., mediante evaluaciones de la calidad de vida). Ocasionalmente, pueden utilizarse **criterios indirectos de valoración** del beneficio clínico; un ejemplo son los marcadores de la reducción de la intensidad o gravedad de enfermedad, como la reducción de las concentraciones plasmáticas de marcadores bioquímicos (p. ej., la glucosa y el colesterol LDL), el incremento del gasto cardíaco o la reducción del tamaño de un tumor. Los criterios de valoración indirectos que se han validado en ensayos clínicos previos (p. ej., la reducción del colesterol LDL como dato indicativo indirecto de una mejora clínicamente significativa de los resultados cardíacos) pueden ser criterios adecuados para los ensayos fundamentales de fase III.

En los casos de enfermedades potencialmente mortales para las que no exista un tratamiento aceptable, pueden utilizarse, en los ensayos fundamentales, criterios de valoración indirectos que aún no están validados pero con los que se tenga una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico. En tales casos, la FDA podrá conceder una **autorización mediante un procedimiento acelerado** que permite poner el medicamento a disposición de los pacientes de forma más rápida y oportuna. La FDA también puede decidir la revisión prioritaria de los fármacos que esté considerando para la autorización acelerada, en cuyo caso el período de revisión se reduce a 6 meses, en lugar de los 10 meses que establece la normativa. Esta opción se ha utilizado para autorizar medicamentos contra el sida y contra varios tipos de cáncer, entre otras indicaciones. No obstante, el procedimiento acelerado obliga al promotor a realizar estudios de fase IV después de la autorización, para verificar y confirmar el beneficio clínico del medicamento. En el caso introductorio, se utilizó el procedimiento acelerado para autorizar el uso de imatinib basándose en criterios secundarios de valoración clínica para, posteriormente, conceder la plena autorización cuando se completaron de forma satisfactoria los estudios posteriores a la autorización.

Farmacología clínica

Muchos laboratorios farmacéuticos y biotecnológicos han constituido grupos dedicados al estudio de la farmacología clínica de los productos que están desarrollando. Estos grupos, que reciben denominaciones diversas, como medicina experimental, medicina molecular o farmacología clínica, investigan aspectos de la farmacología clínica del medicamento, entre ellos la farmacocinética de las dosis únicas o repetidas administradas tanto en ayunas como en presencia de alimentos, las interacciones farmacológicas –sobre todo, el papel de las isoenzimas del citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos– o los efectos de la insuficiencia renal y hepática en el metabolismo de los fármacos. Se llevan a cabo pruebas electrofisiológicas y estudios para evaluar los efectos del fármaco en el intervalo QT, y se realizan evaluaciones completas de la inmunogenicidad –especialmente con las proteínas terapéuticas– y de la farmacología clínica en niños y grupos étnicos específicos, como las poblaciones asiáticas. Los grupos de farmacología clínica también trabajan en estrecha colaboración con los investigadores encargados de los estudios preclínicos a fin de desarrollar biomarcadores adecuados para evaluar mejor los efectos del fármaco en las primeras etapas de su desarrollo clínico. El uso de biomarcadores como parámetros de evaluación puede involucrar actividades diversas, como el estudio de la población de pacientes que se prevé pueda beneficiarse más del tratamiento o sufrir reacciones adversas con mayor probabilidad, así como el de los marcadores farmacodinámicos de la actividad del fármaco. Estos grupos también intentan encontrar una relación entre los polimorfismos genéticos o los perfiles de expresión y la respuesta al fármaco. A lo largo del programa de desarrollo clínico se efectúan tanto estudios de este tipo como estudios de farmacología clínica, y se incorporan a los estudios de fase I, II y III.

Retos del desarrollo de medicamentos para tratar enfermedades raras

Históricamente, los laboratorios farmacéuticos no han mostrado interés en el desarrollo de productos concebidos para tratar enfermedades que afectan a poblaciones pequeñas de pacientes, ya que el coste del desarrollo de medicamentos para mercados pequeños y para poblaciones más grandes es similar, pero los ingresos resultantes son menores. Con miras a fomentar el desarrollo de fármacos que permitiesen tratar enfermedades raras, el Congreso estadounidense aprobó en 1983 la ***Orphan Drug Act*** *(Ley de medicamentos huérfanos),* que contempla ofrecer incentivos económicos a las empresas que desarrollen medicamentos para tratar las **enfermedades huérfanas.** En Estados Unidos, estas enfermedades se definen como aquellas que afectan a menos de 200 000 personas. Por otra parte, la FDA ha dictado reglamentos específicos para el desarrollo y la autorización de medicamentos dirigidos al tratamiento de estas enfermedades. Además, las empresas pueden comercializar de forma exclusiva los medicamentos para las indicaciones que se consideran huérfanas durante 7 años después de su autorización. Esta ley ha permitido fomentar de forma eficaz el desarrollo de nuevos medicamentos con este objetivo: desde 1983, la FDA ha autorizado medicamentos para tratar más de 300 enfermedades huérfanas. Algunos ejemplos conocidos son la **imiglucerasa,** utilizada para tratar la enfermedad de Gaucher de tipo 1, la **epoetina α** para la anemia asociada con la insuficiencia renal terminal, y la **cladribina** para la tricoleucemia.

Incluso pudiendo acogerse a la legislación de medicamentos huérfanos, el desarrollo de tratamientos contra enfermedades muy raras presenta algunos problemas específicos. Los reglamentos de la FDA exigen el mismo rigor que con otros medicamentos; por ejemplo, es necesario demostrar suficientemente la seguridad del fármaco y una eficacia estadísticamente significativa en ensayos clínicos bien controlados. Además, el diseño de ensayos para poblaciones pequeñas que, en algunos casos, pueden ser de sólo 5 000 pacientes en todo el mundo, resulta a menudo complejo. En ocasiones, las pruebas que requieren muchos de estos ensayos son muy especializadas y existen muy pocos centros en el mundo donde es adecuado efectuarlas. Ello implica que los pacientes y, en algunos casos, los profesionales sanitarios que los tratan, deban permanecer durante períodos prolongados en lugares alejados de sus hogares y de sus servicios de asistencia. Además, incluso tratándose de un fármaco muy eficaz, si la enfermedad tiene una evolución espontánea prolongada, existen grandes dificultades logísticas para lograr la inclusión de un número suficiente de pacientes durante el período necesario para demostrar que los resultados obtenidos con el fármaco suponen una diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo. Otra dificultad añadida se presenta cuando la evolución clínica de la enfermedad

es heterogénea, porque el efecto esperado del tratamiento con el nuevo fármaco puede confundirse con la evolución espontánea de la enfermedad si ésta no se conoce suficientemente. A su vez, ello dificulta la determinación del tamaño de la muestra necesario para garantizar que la potencia del ensayo permite detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio. En algunos casos, los promotores han realizado estudios de evolución espontánea de forma paralela a estudios de intervención iniciales habituales a fin de entender mejor la evolución espontánea de la enfermedad y obtener información útil para el diseño de los ensayos fundamentales posteriores.

En los próximos años, los retos del desarrollo de fármacos para tratar enfermedades raras pueden ser objeto de mayor atención a medida que los avances en las ciencias básicas permitan conocer y definir mejor estas enfermedades a nivel molecular. Como resultado de esta mayor comprensión, es probable que se redefina una serie de enfermedades heterogéneas que, hasta ahora, se han considerado una sola entidad patológica, para clasificarlas en subgrupos basándose en marcadores moleculares específicos o mutaciones.

Desarrollo satisfactorio de medicamentos: diseño y ejecución

El desarrollo satisfactorio de fármacos no sólo requiere un plan estratégico de desarrollo bien meditado y concebido, sino también una ejecución rigurosa y responsable. Para ello es necesaria una organización sólida, un liderazgo competente, recursos adecuados y un equipo global y multidisciplinario que garantice un trabajo eficiente. Un aspecto fundamental que debe tenerse muy en cuenta es que el éxito en el desarrollo de medicamentos depende de la colaboración estrecha e integral entre muchos profesionales que trabajan en una amplia gama de disciplinas. En la tabla 50-3 se enumeran algunas de las actividades más importantes que se llevan a cabo en el marco de los estudios clínicos y que requieren una planificación exhaustiva. Es muy importante cuidar todos los detalles de la planificación porque los errores que obliguen a introducir modificaciones en el protocolo o afecten a la integridad de los resultados causarán pérdidas importantes de tiempo y de dinero, comprometerán la validez de los resultados y, lo que es más importante, podrían suponer riesgos inadecuados para los pacientes. Entre las tareas que se llevan a cabo en los centros sanitarios en los que se desarrollan los estudios clínicos se incluyen la preparación y el inicio *(start-up)* del estudio, su seguimiento, su dirección y el cierre de las actividades cuando finaliza el estudio. Todas estas actividades se subdividen en numerosas operaciones más concretas que deben efectuarse de forma satisfactoria, como muestra la tabla 50-3.

EL PROCESO DE AUTORIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO

Evaluación de la FDA

Para lograr la autorización de nuevos medicamentos en Estados Unidos es necesario presentar una solicitud de registro (*New Drug Application,* NDA) para las moléculas pequeñas y una solicitud de licencia de uso de productos biológicos (*Biologics License Application,* BLA) para los productos bioterapéuticos. En ambos casos, el expediente debe acompañarse de todos los datos relevantes recogidos por el promotor durante la investigación y el desarrollo del medicamento propuesto. Los datos recogidos para la solicitud de autorización de producto en fase de investigación (IND) se integran como tales en la solicitud de NDA o de BLA. La FDA exige que los expedientes presentados contengan los siguientes apartados: índice, resumen, química, fabricación y control de calidad, muestras, métodos de validación, envasado y etiquetado, toxicología y farmacología no clínicas, farmacocinética humana, metabolismo y biodisponibilidad, microbiología, datos clínicos, informe de actualización en materia de seguridad (que se presenta, por lo general, 120 días después de la solicitud de NDA o BLA), información estadística, tabulación de datos de casos clínicos, formularios de recogida de datos de los casos, información sobre patentes, certificación de patentes y otras informaciones. Normalmente, la documentación que debe incluir una solicitud de NDA o BLA es extensa y puede consistir en miles de páginas divididas en varios volúmenes. Para facilitar la presentación de estos datos a las autoridades sanitarias de varios países, se utiliza un formato **denominado documento técnico común (DTC).**

Cuando la FDA recibe una solicitud de NDA o de BLA, ésta se remite a una división de evaluación específica en función de la indicación propuesta para el medicamento. Inicialmente, un equipo determina si la evaluación del expediente se llevará a cabo mediante el procedimiento habitual o si se le concederá prioridad. La revisión prioritaria se concede basándose en la existencia de una necesidad médica no satisfecha y en la ausencia de tratamientos comercializados con las mismas propiedades terapéuticas. La FDA hace lo posible por completar las evaluaciones prioritarias en un plazo de 6 meses y las evaluaciones convencionales en 10 meses. Las solicitudes de NDA o de BLA también se someten a una evaluación preliminar de la integridad de la información presentada.

La FDA estructura la evaluación de los expedientes en varias categorías, entre las que pueden incluirse las siguientes: **evaluación médica, evaluación biofarmacéutica, evaluación farmacológica, evaluación estadística, evaluación química** y **evaluación microbiológica.** Dentro de cada uno de estos grupos, los expertos de la FDA revisan la documentación presentada a la agencia y evalúan la seguridad y la eficacia del nuevo medicamento propuesto. En la figura 50-3 se muestra un diagrama de flujo que representa el proceso que sigue la FDA para evaluar una solicitud de NDA o de BLA.

Además de las revisiones internas, la FDA también puede encargar a **comités asesores externos** que evalúen los expedientes. Los dictámenes de estos comités no provienen, por tanto, de la FDA, por lo que este procedimiento permite consultar a expertos externos en un ámbito en particular. Aunque la FDA suele incorporar las recomendaciones de los comités asesores en sus decisiones, estas opiniones externas no son vinculantes.

Durante el proceso de revisión, la FDA se mantiene permanentemente en contacto con el promotor al respecto de cuestiones científicas o de otro tipo que puedan surgir durante la evaluación, pudiéndose celebrar reuniones entre ambos, sobre todo si se necesitan datos adicionales. Con frecuencia, la FDA formula preguntas por escrito al promotor, y éste podrá presentar información adicional o un nuevo análisis de los datos previamente disponibles para ayudar a abordar las cuestiones planteadas. Cuando se presenta una gran cantidad de información, la FDA lo considera una modificación de la solicitud de NDA/BLA y el tiempo necesario para la autorización puede dilatarse.

Autorización de la FDA

Tras evaluar una solicitud de NDA/BLA, la FDA la autoriza o envía al promotor una carta de respuesta completa cuando determina que la solicitud presenta deficiencias de tal grado que no es posible conceder la autorización. En la carta, la agencia debe incluir una lista con las deficiencias específicas que nece-

TABLA 50-3. Elementos que deben considerarse en los ensayos clínicos: planificación y ejecución

Coordinación del estudio

- Diseño e impresión de los cuadernos de recogida de datos (salvo que se comuniquen por vía telemática)
- Número de sujetos previstos (o exigidos)
- Cuestiones de economía sanitaria
- Empleo de comités independientes de vigilancia de datos, vigilancia especial o comités de adjudicación (incluidos las instrucciones o el procedimiento propuesto)
- ¿Se necesitan laboratorios especializados?
- ¿Se firmará un contrato con una empresa de investigación para todas las partes o para las partes básicas de la coordinación del estudio?
- ¿Se han previsto medidas especiales relativas al manejo o el envío de material?
- Planificación de las reuniones con los investigadores
- Elaboración de bases de datos
- Gestión de datos
- Redacción de textos médicos
- Control clínico
- Control médico
- Presentación telemática o en papel
- Análisis y redacción de publicaciones
- Planes de farmacovigilancia, incluidas las estrategias de evaluación y atenuación de riesgos
- Sistema de asignación aleatoria
- Laboratorios y centros de diagnóstico clínicos centrales
- Etiquetado y manejo del material del ensayo clínico

Preparación e inicio del estudio en los centros (*start-up*)

- Obtención de acuerdos de confidencialidad
- Obtención de acuerdos relativos a los ensayos clínicos
- Distribución de los documentos del estudio
- Realización de visitas de calificación
- Asistencia a las aprobaciones de los comités de ética de investigación clínica
- Recogida de los documentos del estudio
- Envío del fármaco en estudio y los cuadernos de recogida de datos
- Celebración de reuniones con investigadores
- Iniciación de los centros (visita)

Seguimiento de los centros

- Verificación de la inclusión de sujetos
- Revisión de los consentimientos informados firmados
- Revisión de la documentación legal (documentos exigidos)
- Recuento de la medicación sobrante
- Verificación de los datos originales (CRD frente a la historia clínica)
- Revisión de las notificaciones de efectos adversos graves
- Evaluación del cumplimiento del protocolo, las BPC y las normas de la IHC
- Evaluación de la idoneidad del personal y las instalaciones
- Transmisión de hallazgos al personal del estudio
- Supervisión de los centros, normalmente cada 4 semanas a 6 semanas

Gestión de los centros

- Seguimiento de la inclusión de pacientes
- Apoyo constante a los centros
- Seguimiento y suministro del fármaco del estudio
- Revisión de los informes de monitorización/frecuencia de errores en los datos
- Revisión de las desviaciones/infracciones del protocolo
- Evaluación de la necesidad de modificar el protocolo
- Apoyo a las auditorías de garantía de calidad

Cierre de las actividades en los centros

- Recuento final de la medicación sobrante
- Envío del fármaco en estudio para su destrucción
- Verificación de los datos de los documentos originales, en caso necesario
- Comprobación de que la documentación de los centros está completa
- Obtención de copias de los archivos de los centros
- Notificación a los centros de la transmisión de las auditorías de la FDA al promotor
- Revisión del mantenimiento de registros y las directrices de publicación

BPC: buenas prácticas clínicas; CRD: cuaderno de recogida de datos; IHC: International Conference on Harmonization.

sitan ser resueltas para proceder a un nuevo examen con vistas a la autorización. A menudo, la FDA se reúne con el promotor para tratar sobre los pasos que deben tomarse a fin de obtener dicha autorización. En ocasiones, en las revisiones se indica que deben realizarse estudios importantes que no se habían realizado y, a menudo, el promotor renuncia a seguir adelante con la solicitud.

Autorización en otros países

Antes de que puedan venderse medicamentos en países distintos a Estados Unidos, deben ser evaluados y autorizados por las autoridades sanitarias de registro pertinentes en dichos países. En algunos casos, ello conlleva una evaluación completa de todos los datos similar a la evaluación de las solicitudes de NDA/BLA. En algunos países, la revisión es más limitada si el medicamento ha sido autorizado en uno de los principales mercados extranjeros (Estados Unidos, Europa o Japón). Durante estas evaluaciones, las autoridades sanitarias pueden pedir otro tipo de estudios que no se habían exigido para la autorización en Estados Unidos. Además, cada organismo regulador puede tener enfoques distintos sobre el tipo y la cantidad de datos que deben figurar en el prospecto del producto. En Europa, muchos fármacos son evaluados en primer lugar por la **Agencia Europea del Medicamento** y, posteriormente, por la **Unión Europea.** En Canadá, el **Ministerio de Sanidad** se encarga de la aplicación de los reglamentos contenidos en la ***Canadian Food and Drugs Act*** *(Ley canadiense de alimentos y medicamentos).* En Japón, el organismo responsable de la autorización de comercialización de nuevos medicamentos es el **Ministerio de Sanidad y Bienestar.** Es importante destacar que las autoridades sanitarias de Japón requieren que se realicen estudios con los pacientes japoneses con el fin de demostrar que las características farmacocinéticas y el perfil de seguridad son similares a los observados en las poblaciones occidentales; en ocasiones, también solicitan que se demuestre la eficacia del producto en pacientes japoneses.

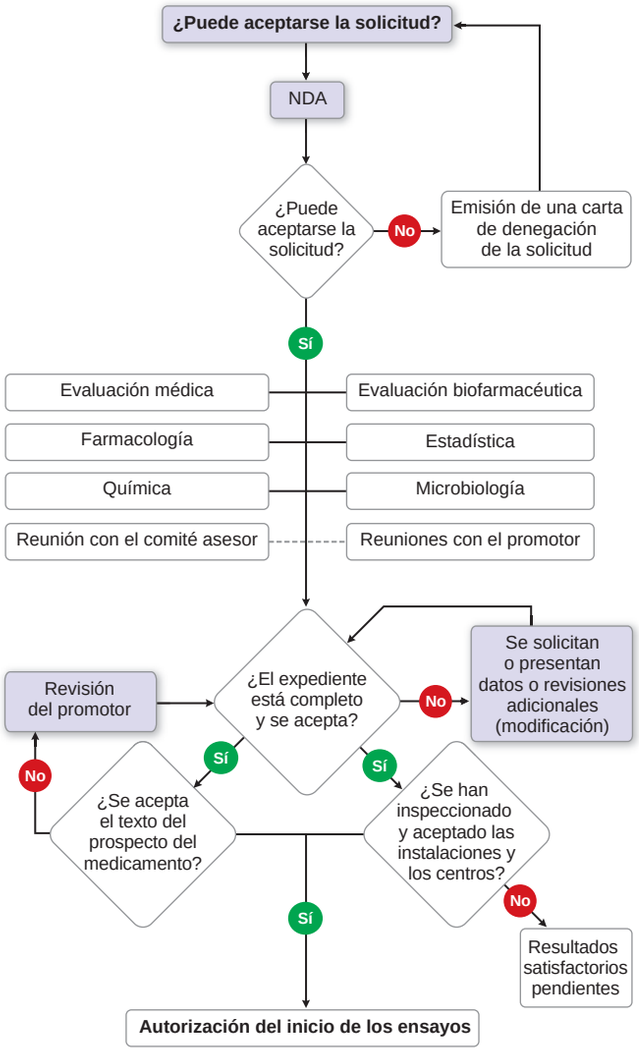


FIGURA 50-3. Proceso de autorización de una solicitud de autorización de una especialidad farmacéutica (*new drug application,* NDA). Las solicitudes de autorización de una especialidad farmacéutica deben acompañarse de datos relativos a las características médicas, farmacológicas, químicas, biofarmacéuticas, estadísticas y microbiológicas; estos datos serán examinados por comités específicos de la Food and Drug Administration (FDA). En ocasiones, la FDA o un comité asesor (en algunos casos) se reúnen con el promotor. Si el expediente está completo y se acepta, se evalúa el texto del prospecto del medicamento siguiendo las normativas oficiales. También se llevan a cabo inspecciones y auditorías de las instalaciones de fabricación y los centros en los que se han realizado los ensayos más importantes. Los *cuadros azules* corresponden a acciones que realiza el promotor del medicamento, y los *cuadros blancos,* a acciones efectuadas por la FDA.

Protocolos de uso compasivo

La FDA ha creado **protocolos de uso compasivo,** también denominados solicitudes de **producto en fase de investigación para tratamiento experimental** *(Treatment IND),* con objeto de ampliar el acceso a medicamentos experimentales. Estos protocolos hacen posible el empleo de terapias prometedoras que están siendo investigadas, antes de que se autoricen para el uso general, para tratar a enfermos muy graves que no pueden incluirse en un ensayo clínico en curso. Para que pueda considerarse un protocolo de uso compasivo con un fármaco en fase de investigación deben cumplirse tres condiciones: *1)* deben existir datos provisionales indicativos de su eficacia, *2)* la gravedad de los pacientes debe ser tal que es posible que fallezcan o que su estado de salud empeore rápidamente en pocos meses, o bien que fallezcan prematuramente si no se les administra ningún tratamiento, y *3)* no debe haber ningún tratamiento similar autorizado para tratar la enfermedad en esa etapa.

Prospectos de los medicamentos

Los organismos reguladores de cada país poseen una organización y un modelo normalizados para el prospecto de los medicamentos autorizados en su territorio. En los **prospectos de los medicamentos** comercializados en Estados unidos deben figurar los siguientes apartados: la denominación común (nombre genérico) y el nombre químico del fármaco, fórmula e ingredientes, farmacología clínica, indicaciones y uso, contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, potencial adictivo, sobredosificación, posología, frecuencia y vía de administración y el modo en que se suministra el fármaco. En Estados Unidos esta información se denomina ***package insert.*** Cuando la FDA va a autorizar un nuevo medicamento, examina y negocia el prospecto con el promotor para garantizar que el texto es justificable de acuerdo con los datos presentados en el expediente de registro. A fin de proporcionar una información más accesible y explicativa sobre el medicamento, la FDA ha establecido un prospecto estructurado que proporciona información básica importante para los médicos en un formato normalizado.

Las autoridades sanitarias también pueden utilizar métodos adicionales para garantizar que se informa con claridad de las características más importantes del medicamento. En Estados Unidos, por ejemplo, los prospectos de los medicamentos pueden incluir un **recuadro negro** que advierte de los riesgos para la salud e incluye información importante sobre seguridad. Además, la FDA puede exigir a los promotores la redacción de una **guía del medicamento** para su distribución obligatoria a los pacientes; estas guías incluyen información importante relativa a la seguridad en un lenguaje comprensible.

Denominación de los medicamentos

Otro aspecto que se considera en la autorización de los medicamentos es la determinación de su nombre. Los medicamentos tienen dos nombres: el **nombre genérico** del fármaco y el **nombre o marca comercial (marca registrada)** del producto. El nombre genérico se basa en el nombre químico y no está protegido por ninguna marca. En cambio, el nombre comercial se refiere al nombre exclusivo de la sustancia o medicamento y pertenece a una empresa de acuerdo con la legislación sobre marcas. Por ejemplo, en el caso introductorio, *mesilato de imatinib* es el nombre genérico y *Gleevec* el nombre comercial.

Indicaciones adicionales

Una vez se ha autorizado un medicamento, los médicos y determinados profesionales de salud pueden prescribirlo en distintas dosis o regímenes de dosificación, así como recetarlo para **indicaciones clínicas distintas de las autorizadas.** Los médicos también pueden llevar a cabo estudios de investigación con el medicamento, siempre y cuando sigan las reglas del consentimiento informado y obtengan la autorización de un comité de ética de investigación clínica. Aunque los profesionales sanitarios estén autorizados a emplear un medicamento para indicaciones distintas de las autorizadas, lo hacen sin perjuicio de las

responsabilidades derivadas de posibles negligencias médicas, al igual que cualquier otra decisión terapéutica. No obstante, los laboratorios farmacéuticos no pueden comercializar el medicamento para ninguna indicación distinta de aquellas para las que ha sido autorizado por la FDA. Los reglamentos vigentes prohíben a los laboratorios farmacéuticos proporcionar materiales promocionales sobre este uso extraoficial (ni siquiera artículos científicos), salvo si los solicita médico. Si un laboratorio desea comercializar un medicamento para una nueva indicación, debe iniciar un nuevo programa de desarrollo para demostrar la eficacia y la seguridad del medicamento con esa indicación. Estos datos pueden presentarse a las autoridades sanitarias en una **solicitud de registro suplementaria *(suplemental NDA),*** que se someterá a una evaluación adicional antes de conceder la autorización de la nueva indicación.

ASPECTOS NORMATIVOS DE LA FABRICACIÓN Y EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Además de demostrar la eficacia y la seguridad del medicamento, los laboratorios también deben cumplir la normativa de la FDA relativa a su fabricación como requisito para su autorización. Las **buenas prácticas de fabricación (BPF)** rigen la gestión y el control de calidad en todos los aspectos de la fabricación del medicamento, y la FDA tiene autoridad para inspeccionar las instalaciones de fabricación a fin de comprobar que se siguen dichas prácticas.

Los reglamentos de la FDA especifican los niveles de impurezas aceptados, los procedimientos relativos al control de calidad y los ensayos que deben realizarse con los lotes que se toman de muestra.

Los laboratorios deben obtener la autorización previa de la FDA antes de aplicar cualquier modificación en la fabricación de un medicamento que la agencia considere que pueda afectar a su eficacia o su seguridad debido a cambios de identidad, concentración, calidad, pureza o potencia. Por el contrario, hay otros cambios que pueden efectuarse con o sin la presentación de solicitudes de registro suplementarias. Los cambios para los que no se exige dicha presentación pueden comunicarse en los informes que se entregan anualmente a la FDA, o en otra fecha que determine este organismo.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

En Estados Unidos, la FDA también supervisa la autorización de **medicamentos genéricos,** que define como aquellos equiparables a medicamentos nuevos en cuanto a forma de dosificación, seguridad, concentración, vía de administración, calidad, propiedades y usos previstos. En el marco de la **Ley de concurso de precios de medicamentos y duración de la patente de 1984,** también conocida como **Ley Hatch-Waxman,** las empresas pueden presentar una **solicitud abreviada de registro** (**ANDA,** *Abbreviated New Drug Application*) antes de que expire la patente que protege el medicamento de marca. Sin embargo, para comercializar el medicamento genérico deben esperar a que expire la patente del medicamento original. El primer fabricante de genéricos que presente la ANDA goza del derecho exclusivo para comercializarlo durante 180 días.

En la solicitud abreviada de registro de los medicamentos genéricos no se exige la presentación de datos que demuestren su eficacia y su seguridad, puesto que ello se ha establecido en la solicitud de autorización de la especialidad farmacéutica (NDA) del nuevo medicamento. Para demostrar la **bioequivalencia** que se exige en la solicitud abreviada de registro, los promotores podrán presentar una comparación de la formulación, pruebas comparativas de disolución (cuando se haya demostrado que existe una correlación entre los efectos *in vitro* e *in vivo*), las pruebas de bioequivalencia *in vivo* (en las que se compare la velocidad y el grado de absorción del medicamento genérico con respecto a los del producto de referencia) y, para los productos de absorción no clásica, una evaluación comparativa de la eficacia basada en criterios de valoración clínicos. Además, los promotores deben demostrar que sus procesos e instalaciones de fabricación, así como cualquier instalación externa de ensayo o envasado, están en conformidad con los reglamentos federales relativos a las BPF.

Las versiones genéricas de los biofármacos, principalmente las proteínas, suponen un reto mucho mayor que las de los de las moléculas pequeñas. Mientras que puede ser relativamente sencillo demostrar la bioequivalencia con una molécula pequeña, como se ha descrito anteriormente, ello puede ser más complejo con las proteínas recombinantes, ya que suelen sufrir muchas modificaciones después de la traducción. Cualquier pequeño cambio en estas modificaciones podría dar lugar a diferencias importantes con respecto al nuevo medicamento en cuanto a eficacia y seguridad. Además, los cambios en las estirpes celulares utilizadas para producir esas proteínas o en cualquier paso del proceso de producción podrían alterar las modificaciones posteriores a la traducción. Por ello, tanto en el Congreso como en la FDA se está debatiendo cuál debe ser el modo exacto de reglamentar el desarrollo de «biosimilares».

MEDICAMENTOS DE VENTA SIN RECETA Y COMPLEMENTOS DE LA DIETA

La **Enmienda Durham-Humphrey** a la Ley de alimentos, medicamentos y cosméticos, aprobada en 1951, define como medicamentos de venta con receta aquellos que no son seguros salvo si se usan con supervisión de un profesional. Para determinar los medicamentos que no requieren receta, la FDA examina su toxicidad y la facilidad con que puede autodiagnosticarse la enfermedad. Debido a que los medicamentos de venta sin receta se comercializan a dosis más bajas que los que sí la requieren y se utilizan principalmente para tratar los síntomas de las enfermedades, la FDA exige que recojan la siguiente información en su prospecto:

- Usos previstos del producto, así como sus efectos.
- Instrucciones adecuadas para su empleo.
- Advertencias contra su uso inseguro.
- Efectos adversos.

Aunque los productos de venta sin receta pueden ser peligrosos si se hace un uso indebido o se emite un diagnóstico erróneo en ausencia de supervisión médica, su mayor disponibilidad ha proporcionado a muchos estadounidenses el acceso a tratamientos eficaces y relativamente baratos. La ***Dietary Supplement Health and Education Act*** (Ley de salud y educación sobre complementos de la dieta) de 1994 define los **complementos de la dieta** como los productos destinados a la ingestión como complemento alimenticio incluidas vitaminas, minerales, remedios herbarios, preparados fitoterapéuticos, otras sustancias derivadas de plantas, aminoácidos, concentrados, metabolitos y constituyentes o extractos de estas sustancias. La FDA supervisa la seguridad, la fabricación y las declaraciones de propiedades saludables atribuidas a los complementos de la dieta, pero no

evalúa su eficacia tal y como lo hace con los medicamentos. No obstante, puede restringir o prohibir la venta de complementos que puedan resultar tóxicos, si bien debe demostrarlo antes de adoptar dichas medidas. Esto ocurrió, por ejemplo, en diciembre de 2003, cuando la agencia anunció una normativa por la que se prohibían los complementos de la dieta que contuviesen alcaloides del género *Ephedra,* como la efedrina, después de examinar los numerosos casos de efectos adversos (algunos de ellos mortales) asociados a estos productos.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos está sujeto a normas y reglamentos que, al mismo tiempo, garantizan la privacidad y la seguridad de las personas que participan en los ensayos clínicos. La autorización reglamentaria de los nuevos fármacos tiene lugar después de un largo proceso e incluye estudios preclínicos y clínicos. Cada una de las fases del desarrollo proporciona información necesaria para definir el protocolo de los estudios posteriores. No obstante, con independencia de la cantidad de datos obtenida en animales y seres humanos, no puede garantizarse la seguridad del medicamento en todos los pacientes a los que se prescriba. Por tanto, la FDA y los laboratorios fabricantes de medicamentos continúan manteniendo una vigilancia de los medicamentos durante toda su vida comercial (v. cap. 51). En el futuro, se redoblarán los esfuerzos para evaluar la seguridad de los nuevos medicamentos, tanto durante los ensayos clínicos como después de que el fármaco se haya autorizado y se utilice en poblaciones de pacientes más grandes y más diversas.

Agradecimientos

Agradecemos la valiosa contribución del Dr. Armen H. Tashjian, Jr. a este capítulo en la segunda edición de *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.*

Lecturas recomendadas

Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really $802 million? *Health Aff* 2006;25:420–428. *(Informa de que el coste de desarrollo de un nuevo medicamento oscila entre 500 y 2 000 millones de dólares, en función de la indicación.)*

Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services. The CDER Handbook. Revised 03/16/98. Available at http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM198415.pdf *(Describe los procesos por los que la FDA evalúa y regula los medicamentos, entre ellos la evaluación y la vigilancia postautorización de su seguridad y su eficacia.)*

Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935–942. *(Resume el proceso de autorización del mesilato de imatinib, el fármaco que se menciona en el caso introductorio.)*

DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Manag Decis Econ* 2007;28:469–479. *(El primer artículo en el que se hizo un cálculo de los costes asociados al desarrollo de biofármacos, comparándolos con los del desarrollo de los fármacos convencionales.)*

Dixon JR. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur* 1999;6:65–74. *(Directrices para el diseño y el desarrollo normalizados de fármacos.)*

Innovation/stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. March 2004. *(Un informe de la FDA en el que se aborda el reciente descenso en el desarrollo de nuevos medicamentos.)*

51

Detección sistemática de reacciones adversas a los medicamentos

Jerry Avorn

INTRODUCCIÓN Y CASO 873-874
OBSTÁCULOS PARA LA DEMOSTRACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS 873
Tamaño de la muestra y generalización de los resultados 874
Criterios indirectos de valoración y fármacos de comparación 875
Duración de los estudios y estudios postautorización . . . 875
FARMACOEPIDEMIOLOGÍA 876
Fuentes de datos epidemiológicos 876
Notificaciones espontáneas 876
Bases de datos automatizadas 877
Registros de pacientes 877
Estudios ad hoc 877
Diseño de los estudios 877
Estudios de cohortes y estudios de casos y controles . . 877
Evaluación del riesgo 878
Problemas de diseño e interpretación de los estudios . . . 878
Sesgo de confusión por indicación 879
Sesgo de selección 879
Efecto del «usuario sano» 879
Interpretación de la significación estadística 879
EL SISTEMA SANITARIO FRENTE A LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS 880
Equilibrio entre beneficios y riesgos 880
Papel de la FDA 880
Cuestiones éticas y jurídicas 881
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 881
Lecturas recomendadas 881

INTRODUCCIÓN

Debido a que los medicamentos actúan alterando uno o varios aspectos de funciones celulares y moleculares, es difícil que lo hagan sin causar efectos no deseados, ya sea por esa misma alteración o mediante otra acción farmacológica (en ocasiones, no esperada). Debido a que todos los fármacos conllevan riesgos, la farmacoterapia no puede tener como objetivo evitar por completo el riesgo de un tratamiento, sino lograr que sea el mínimo posible en el contexto de los beneficios clínicos del tratamiento.

Algunos de estos efectos adversos se detectan durante las primeras etapas del desarrollo del fármaco y, a menudo, son consecuencia del mismo mecanismo sobre la diana que produce el efecto terapéutico (como ocurre con los fármacos citotóxicos utilizados para el tratamiento del cáncer). No obstante, incluso en estas situaciones es necesario saber cómo se manifestarán estos efectos adversos esperados cuando se utilice el medicamento de forma habitual: es decir, cuál será su frecuencia y su gravedad. Cuando ya se haya autorizado el uso del medicamento en la práctica clínica, el objetivo será detectar y cuantificar los riesgos con el mayor rigor y rapidez posibles.

Algunos efectos adversos graves o incluso potencialmente mortales han obligado a retirar medicamentos ampliamente utilizados. Ello ha hecho que aumente la sensibilidad de los médicos y los pacientes por el campo emergente de la farmacoepidemiología, una disciplina que mide los efectos de los fármacos en poblaciones amplias y reales de pacientes. Se espera que los avances en informática y técnicas analíticas en el ámbito de la farmacoepidemiología permitan mejorar nuestro conocimiento de los riesgos inherentes a los fármacos, de forma que puedan comprenderse y tratarse mejor, con el objetivo de situar los beneficios en el contexto adecuado y facilitar la toma de decisiones clínicas y la implantación de normativas sanitarias.

OBSTÁCULOS PARA LA DEMOSTRACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS

El ensayo controlado aleatorizado es el estudio de referencia para determinar la eficacia de un fármaco, y el único criterio utilizado por las autoridades sanitarias, como la Food and Drug Administration (FDA), para decidir si autoriza el uso de un nuevo fármaco. Sin embargo, esta valiosa herramienta también tiene límites, que es importante conocer a la hora de valorar los beneficios y los riesgos de un determinado fármaco.

Golan3e_CH51_cast.indd 873 18/03/12 20:17

CASO

Edna C. es una mujer de 42 años que padece una diabetes de tipo 2 de cierta gravedad. No se administra la insulina regularmente y en una de las visitas recientes al médico, su concentración de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) era excesivamente alta. Su médico ha oído hablar de una clase de fármacos denominados tiazolidindionas que no actúan sobre la secreción de insulina, sino que aumentan su acción en los tejidos diana. Con intención de controlar la enfermedad de la señora C., le prescribe troglitazona, el primer fármaco de esta clase autorizado para uso clínico en Estados Unidos. En poco tiempo se logra una reducción hasta valores aceptables de la glucemia y de la concentración de HbA_{1c} de la paciente, que presenta menos poliuria y fatiga.

Tres meses después del tratamiento con troglitazona, la señora C. refiere síntomas seudogripales, náuseas y pérdida del apetito. Poco después, su marido observa que su esposa tiene el rostro amarillento y, 5 días más tarde, se encuentra letárgica y presenta una piel claramente ictérica. Su concentración de bilirrubina es de 10,7 mg/dl (el intervalo normal es de 0,0 a 1,0 mg/dl) y la transaminasa sérica, 30 veces más elevada que el límite superior de la normalidad. Al cabo de una semana, la paciente entra en coma y los médicos diagnostican una necrosis hepática aguda fulminante, probablemente causada por la troglitazona. Se encuentra un donante compatible y se practica un trasplante de hígado con éxito. Actualmente, la señora C. evoluciona favorablemente, pero está obligada a tomar fármacos inmunodepresores de forma crónica. Su diabetes está bien controlada con insulina y metformina.

Pocas semanas después del trasplante de hígado practicado a la señora C., se notificaron casos similares que obligaron a los laboratorios fabricantes o a las autoridades sanitarias de la mayoría de los países a suspender el uso de troglitazona. Sin embargo, continuó estando disponible en Estados Unidos, donde los laboratorios alegaron que los beneficios para la salud pública de un mejor control de la diabetes superaban a los casos relativamente raros de hepatotoxicidad que pudiera causar el fármaco.

Durante este tiempo, se notificaron docenas de nuevos casos de insuficiencia hepática inducida por troglitazona y, 2 años más tarde, el medicamento fue retirado también del mercado estadounidense.

Después de la retirada de la troglitazona, se introdujeron en el mercado la pioglitazona y la rosiglitazona, dos nuevos fármacos de la misma clase. Aunque su estructura y su mecanismo de acción son similares, estas dos moléculas no presentan el mismo riesgo hepático que la troglitazona. No obstante, ambas aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas óseas, y los metaanálisis de datos procedentes de ensayos clínicos previos a la autorización indican que la rosiglitazona aumenta la incidencia de infarto de miocardio.

Preguntas

1. Algunos fármacos, como la troglitazona y la rosiglitazona, pueden autorizarse para el uso clínico basándose en criterios indirectos de valoración, como las reducciones en la concentración de HbA_{1c}. ¿Por qué puede presentar problemas este método?
2. ¿Cómo pueden conocer los médicos y los pacientes la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos de los medicamentos después de su autorización?
3. ¿Qué cuestiones principales es preciso tener en cuenta cuando se utilicen estudios observacionales para conocer los posibles riesgos de un medicamento?
4. ¿Qué autoridad posee la FDA para regular un fármaco una vez ha autorizado su empleo?

Tamaño de la muestra y generalización de los resultados

Comparado con la cifra de pacientes que acaban utilizando el fármaco, el número de sujetos incluidos en los ensayos clínicos necesarios para su autorización es relativamente bajo. Generalmente, la decisión de autorizar un medicamento se toma basándose en ensayos que incluyen a entre 2 000 y 4 000 participantes, o incluso menos en el caso de las enfermedades raras. Si un determinado efecto adverso afecta sólo a uno de cada 1 000 pacientes, es posible que no ocurra durante los ensayos clínicos o, en caso de registrarse, que sea difícil o imposible determinar si esa frecuencia es significativamente superior en los sujetos expuestos al fármaco que en los grupos de control. Una frecuencia de un caso de efecto adverso por cada 1 000 personas puede parecer muy baja, pero si cada año toman el medicamento 10 millones de personas, representa 10 000 casos anuales del efecto adverso. Cuando se trata de un efecto adverso potencialmente mortal, como una hepatotoxicidad fulminante, pasa a ser un problema con importantes repercusiones clínicas y de salud pública.

La gran mayoría de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos con nuevos fármacos son voluntarios, es decir, personas que se prestan a participar en la investigación médica y han otorgado el correspondiente consentimiento informado para formar parte del estudio. Existen datos suficientes que indican que estas personas suelen ser distintas de los pacientes a los que se administra el fármaco cuando se autoriza: suelen ser más jóvenes, gozan de mejor salud, tienen mejor formación y un nivel socioeconómico superior. A menudo, el problema se acentúa cuando se establecen unos criterios de exclusión estrictos en los protocolos de los estudios previos a la autorización. Algunos de estos criterios excluyen a pacientes que superan una edad límite (p. ej., 65 o 70 años), incluso cuando se prevé que el fármaco se prescriba mayoritariamente a los ancianos. Otros criterios pueden suponer que no se incluya a pacientes que presentan comorbilidades importantes además de la enfermedad que se estudia (por consiguiente, se excluye a pacientes que toman otros medicamentos muy diversos). Aunque esto pueda ser la forma más «limpia» de determinar la eficacia de un nuevo fármaco, existen cada vez más dudas acerca de la fiabilidad con que los datos obtenidos puedan extrapolarse a las poblaciones que, en último término, utilizarán el medicamento. Otro tipo de pacientes pueden quedar excluidos por motivos éticos insalvables, como ocurre en la mayoría de los ensayos clínicos previos a la autorización con las embarazadas y los niños. No obstante, existe muy poca información que pueda utilizarse cuando se valore prescribir un medicamento a esos pacientes en la práctica clínica habitual.

Por definición, los médicos y el personal auxiliar que llevan a cabo los ensayos clínicos tienen experiencia en investigación clínica y en los contextos sanitarios en los que acostumbran a realizarse estas actividades. Su trabajo se rige por protocolos que, a menudo, obligan a mantener una vigilancia estrecha, no sólo a fin de determinar la eficacia del fármaco, sino de detectar posibles efectos adversos. Además, estos protocolos garantizan que los pacientes toman la medicación tal y como se les ha prescrito. Esto, también, es muy diferente de las condiciones que se dan en la práctica clínica habitual, donde tanto el cumplimiento terapéutico del paciente como la intensidad de la vigilancia para detectar precozmente los efectos adversos son, en general, menores.

Criterios indirectos de valoración y fármacos de comparación

No sería práctico posponer la autorización de cualquier nuevo fármaco antihipertensor hasta que se demostrase que reduce las tasas de ictus, o impedir la comercialización de una estatina hipolipidemiante hasta que se hubiese probado que previene el infarto de miocardio. Estos requisitos retrasarían la disponibilidad de nuevos tratamientos potencialmente útiles e incrementarían su coste. Por esta razón, algunos nuevos fármacos pueden ser autorizados basándose en su efecto sobre «resultados indirectos», como la presión arterial en el caso de los antihipertensores, la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) para los hipoglucemiantes, las concentraciones séricas de colesterol LDL para las estatinas, la presión intraocular para los fármacos utilizados para tratar el glaucoma, o los biomarcadores del crecimiento tumoral para los antineoplásicos. *Aunque este método de medición puede ser adecuado para lograr la autorización de un fármaco con mayor rapidez y eficacia, su utilidad depende del grado en que los datos sobre el marcador indirecto se correspondan con el resultado clínico que se esté estudiando.* En ocasiones esa correspondencia es adecuada, pero se ha comprobado que ese no es siempre el caso. Por ejemplo, se había observado que la **encainida** y la **flecainida,** dos fármacos antiarrítmicos, reducían el criterio indirecto de ectopia ventricular después de un infarto de miocardio, pero en un estudio con un número elevado de pacientes (el ensayo CAST) se demostró que, en realidad, incrementaba la mortalidad a pesar de su eficacia para «tratar» el marcador indirecto. Del mismo modo, se autorizó el uso de **rosiglitazona** basándose en su capacidad para reducir la concentración de HbA_{1c} en los estudios previos a la autorización. No obstante, una vez se generalizó su uso, los metaanálisis realizados con los datos procedentes de esos ensayos mostraron que aumentaba el riesgo de infarto de miocardio.

Siempre que sea posible, el tratamiento de comparación empleado preferentemente por los laboratorios y la FDA en los ensayos previos a la autorización de un medicamento es el uso de un placebo, porque permite realizar comparaciones claras y simplifica el análisis estadístico. Además, no puede haber ningún efecto de confusión causado por los efectos terapéuticos o adversos del fármaco que se administra al grupo de control. El control con un placebo también facilita la autorización de nuevos fármacos cuya eficacia sea similar a la de otros fármacos disponibles; la realización de estudios de «equivalencia» o de «no inferioridad» comparativos con otros tratamientos activos obliga a incluir en los ensayos a un número muy superior de pacientes y requiere un análisis estadístico más complejo. Cuando no es viable realizar un estudio controlado con placebo por cuestiones éticas o prácticas (p» ej., con los fármacos empleados para tratar el sida o el dolor crónico), se recurre a un fármaco de comparación.

No obstante, a pesar de que la demostración de que un fármaco es «superior a un placebo» puede bastarle al fabricante para cumplir los requisitos legales exigidos para su autorización por la FDA, estos estudios no suelen proporcionar todos los datos que los médicos, los pacientes o las compañías aseguradoras necesitan saber sobre la seguridad de un fármaco o sobre su eficacia comparada. Aunque el nuevo fármaco sea más eficaz que el placebo, ¿es mejor que otro tratamiento disponible que pueda prescribir el médico? O, incluso, ¿es como mínimo igual de bueno? Por lo que respecta a los efectos adversos que pueda producir el nuevo fármaco (p. ej., rabdomiólisis en el caso de las estatinas), la frecuencia del efecto adverso ¿es inferior o superior a la que causan los tratamientos más antiguos? E incluso, si el nuevo fármaco supone un riesgo superior para un determinado efecto adverso, ¿aporta también un mayor beneficio (en este caso, como prevención de los episodios de isquemia cardíaca)? En tal caso, el balance de beneficios y riesgos puede ser aceptable; en caso contrario, los beneficios no compensan los riesgos. De todos modos, si no se dispone de estos datos comparativos, ni siquiera cabe considerar esta cuestión.

Duración de los estudios y estudios postautorización

La duración de los ensayos de eficacia para determinados fármacos nuevos puede ser de tan sólo 8 a 16 semanas cuando se utilizan criterios secundarios de valoración para satisfacer la definición legal de eficacia. Sin embargo, estos ensayos breves pueden proporcionar poca información útil sobre los beneficios y los riesgos que pueden producirse fuera de ese período. La FDA exige prolongar los estudios de eficacia durante un mínimo de 6 meses para cualquier fármaco diseñado para el tratamiento crónico (y define «crónico» como cualquier período superior a 6 meses), aunque incluso este plazo puede ser demasiado breve para evaluar un tratamiento que se administrará de forma constante durante varios años.

Cuando autoriza un nuevo medicamento para su uso generalizado, la FDA también puede pedir al laboratorio fabricante que lleve a cabo estudios postautorización adicionales (también denominados **estudios de fase IV**) para abordar cuestiones que no hayan sido resueltas por las pruebas científicas presentadas antes de la autorización. En ocasiones, muchos datos útiles sobre los beneficios y los riesgos de los medicamentos se obtienen de este modo. Sin embargo, hasta hace poco la agencia tenía escasa autoridad para obligar a los promotores de los medicamentos a realizar estos estudios, puesto que su máxima potestad reguladora una vez se había autorizado el uso del medicamento era amenazar con retirar el producto del mercado, una medida que a menudo no era posible adoptar si no disponía de datos adicionales. Cada año, la FDA informa del grado en que los laboratorios cumplen sus «compromisos de vigilancia postautorización». Según un informe que publicó la Government Accountability Office, la mitad de los estudios de seguridad que deben realizarse «obligatoriamente» durante este período no se habían iniciado, incluso años después de que el fármaco se hubiese usado ampliamente, a pesar de que la agencia los había solicitado. El debate sobre este problema se intensificó a raíz de la inquietud pública ante los efectos adversos graves de algunos medicamentos, en especial el **rofecoxib**). Este fármaco se prescribió a un gran número de pacientes durante 5 años hasta su retirada del mercado estadounidense como consecuencia de un estudio que demostraba que el riesgo de infarto de miocardio y de ictus se duplicaba en esos pacientes. En otro informe de 2006, el Institute of Medicine recomendaba cambiar radical-

mente el modo en que la FDA se ocupaba de la seguridad de los medicamentos (v. a continuación).

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

La farmacoepidemiología es el estudio de los efectos de los fármacos en grandes poblaciones de pacientes. Para comprender este enfoque, es necesario pensar en esos efectos de un modo distinto al empleado en la farmacología convencional (tabla 51-1). En la farmacoepidemiología se considera a la *población* como el sistema experimental objeto de estudio. Los tratamientos pueden considerarse como variables que se introducen en el sistema de modo similar a como podrían estudiarse en un paciente, un cultivo tisular o una preparación unicelular. Las diferencias en el caso de las poblaciones son que, generalmente, no se realiza una asignación aleatoria, las decisiones y la conducta de los médicos y los pacientes pueden influir en los efectos de los fármacos, los resultados se miden en términos de probabilidades (o tasas) de un determinado efecto, y las escalas utilizadas en el análisis son mucho mayores que las empleadas en la farmacología convencional ya que se trabaja con millones de pacientes y millones de años de exposición.

La importancia de la farmacoepidemiología se hace patente cuando se consideran retiradas importantes de medicamentos realizadas en los últimos años. Cada una de esas retiradas fue precedida por efectos adversos graves o mortales que no se habían detectado o se habían infravalorado en el momento de la autorización (tabla 51-2). Utilizando las herramientas de la farmacoepidemiología es posible identificar efectos adversos que en los ensayos clínicos pasan inadvertidos por diversos motivos: son poco frecuentes, representan un incremento del riesgo en una situación inicial en la que ya existen factores predisponentes (p. ej., un aumento del riesgo de infarto de miocardio o de ictus en los ancianos), se registran principalmente en grupos de pacientes poco representados en los ensayos clínicos (como los ancianos, los niños o las embarazadas), no aparecen hasta pasados varios meses o años de tratamiento, se presentan principalmente con la administración concomitante de otros fármacos concretos y/o afectan sobre todo a pacientes con una comorbilidad o un genotipo específicos.

TABLA 51-1. Comparación entre farmacología convencional y farmacoepidemiología

FARMACOLOGÍA CONVENCIONAL	FARMACOEPIDEMIOLOGÍA
Se estudia a un número limitado de pacientes	Se estudian poblaciones
Las relaciones dosis-respuesta son directas	Se definen las probabilidades de los riesgos y los beneficios
Se centra en la biología	Se centra en la conducta de los médicos y los pacientes, además de en la biología
Los efectos ocurren en un período breve	Se estudian períodos prolongados
Es difícil detectar los efectos poco frecuentes	Permite evaluar efectos poco frecuentes

TABLA 51-2. Retiradas importantes de medicamentos de amplio uso

NOMBRE COMERCIAL (DENOMINACIÓN COMÚN)	MOTIVO DE LA RETIRADA
Duract® (bromfenaco)	Hepatotoxicidad
Posicor® (mibefradil)	Hipotensión, bradicardia
Fen-phen® (fenfluramina/fentermina)	Hipertensión pulmonar, valvulopatía cardíaca
Rezulin® (troglitazona)	Hepatotoxicidad
Baycol® (cerivastatina)	Rabdomiólisis
PPA® (fenilpropanolamina)	Hemorragia cerebral
Vioxx® (rofecoxib)	Infarto de miocardio, ictus
Bextra® (valdecoxib)	Síndrome de Stevens-Johnson, infarto de miocardio

Fuentes de datos epidemiológicos

Cuando un medicamento se utiliza de forma habitual, la información sobre sus efectos adversos puede proceder de fuentes como*: a)* las notificaciones espontáneas que los médicos, otros profesionales sanitarios o los pacientes presentan a la FDA o al laboratorio fabricante; *b)* los análisis de grandes conjuntos de datos recopilados por los programas gubernamentales y las compañías que ofrecen los distintos tipos de seguros médicos disponibles en Estados Unidos en el momento del pago o del reembolso de los medicamentos o de los servicios médicos; *c)* los registros activos de los pacientes a quienes se prescribe un determinado medicamento o se diagnostica una determinada enfermedad, y *d)* los estudios individuales *ad hoc* diseñados para responder a una pregunta específica. Cada uno de estos métodos tiene ventajas e inconvenientes que deben considerarse al evaluar la calidad de los datos procedentes de una determinada fuente.

Notificaciones espontáneas

Las notificaciones espontáneas han sido una de las fuentes de información más fiables utilizadas desde siempre por la FDA para el seguimiento de los efectos adversos de los medicamentos comercializados. Se trata de informes que los médicos o los pacientes envían a los laboratorios fabricantes o la FDA para informar de un efecto adverso sufrido por un paciente que pueda tener un origen yatrógeno. El valor de las notificaciones espontáneas es que, a menudo, son la primera señal de un efecto que hasta entonces no se había advertido (p. ej., una valvulopatía cardíaca en pacientes que toman fármacos anorexígenos derivados de la fenfluramina).

Si bien estas notificaciones pueden ser de utilidad para plantear nuevas hipótesis, también tienen importantes limitaciones. La primera de ellas es que la mayoría de los efectos perjudiciales de los medicamentos (del 90 % al 99 %) no se notifican, incluso cuando se trata de efectos adversos graves que no se han detectado previamente. La frecuencia de las notificaciones depende en gran medida de la novedad del medicamento y de los informes disponibles en la bibliografía médica y en medios no especializados, entre otros factores. Debido a que estas notificaciones proceden de poblaciones de usuarios no definidas, es difícil sacar conclu-

siones acerca de su frecuencia, lo cual supone un inconveniente para intentar comparar las frecuencias de un determinado efecto adverso conocido entre un fármaco y otras moléculas de la misma clase. Otro factor que también puede dificultar la evaluación de factores de confusión que puedan distorsionar la interpretación de la relación entre el fármaco y sus posibles efectos adversos es la escasa disponibilidad de datos clínicos sobre el caso notificado (v. a continuación).

Bases de datos automatizadas

Las bases de datos automatizadas sobre la utilización de servicios sanitarios se han convertido en un elemento de importancia creciente para establecer relaciones entre los medicamentos y sus efectos adversos. La práctica totalidad de las recetas dispensadas en las farmacias estadounidenses quedan registradas en una base de datos informatizada (por lo general, a efectos de la facturación de los productos) que constituye el único elemento totalmente «conectado» del sistema de salud. Por la misma razón, también se guardan registros, en bases de datos de facturación, de todas las interacciones de numerosos pacientes con el entorno clínico (p. ej., visitas al médico, intervenciones quirúrgicas o pruebas diagnósticas), normalmente asociándolas a uno o más diagnósticos. Incluso cuando esos servicios no se prestan de forma coordinada (como ocurre con la mayoría de los pacientes de los seguros Medicaid y Medicare), el seguimiento retrospectivo de los datos registrados permite conocer la frecuencia de uso de un determinado medicamento en una población definida de pacientes, así como la frecuencia de determinados efectos (esperados o no deseados) que presentan sus usuarios.

Si la población está relativamente bien definida y es estable, como puede ocurrir con varios de los programas públicos de seguros médicos y con algunas compañías de seguros médicos privados como las *health maintenance organizations*, es posible evaluar las exposiciones y los efectos de forma sistemática. Utilizando la información clínica adecuada contenida en esos conjuntos de datos (como los diagnósticos o el número y la duración de las hospitalizaciones por motivos específicos), es posible realizar estudios rigurosos sobre posibles relaciones causales entre un medicamento y un efecto adverso, como se explica más adelante. Uno de los principales motivos de preocupación en torno al empleo de estas bases de datos del uso de servicios médicos ha sido el carácter limitado y, a menudo, no validado de la información diagnóstica, en especial la procedente del ámbito ambulatorio. Mientras que una receta que permite comprar cápsulas de 30 mg de simvastatina para un tratamiento de 30 días se registra sin ambigüedades en el archivo de datos de las farmacias, una depresión, una alergia a un fármaco o una insuficiencia cardíaca pueden representar una gama mucho más amplia de posibilidades clínicas. En algunos casos, es posible realizar diagnósticos con certeza basándose en datos informatizados de solicitudes de reembolso, como una fractura de cadera tratada mediante cirugía o una hospitalización por un infarto de miocardio. En otros casos, es necesario comprobar ese diagnóstico mediante el examen de la historia clínica básica. Afortunadamente, a medida que aumenta la cantidad y la calidad de estos datos, en especial gracias a la proliferación de historias clínicas electrónicas, esta limitación es cada vez menos importante.

Registros de pacientes

La FDA exige a los fabricantes de determinados fármacos que mantengan un registro de todos los pacientes en tratamiento (o, al menos, de una muestra bien definida de ellos) a fin de conocer y prevenir efectos adversos peligrosos (p. ej., la agranulocitosis que puede producir el antipsicótico **clozapina**).

Estudios ad hoc

Los métodos mencionados antes no permiten dar respuesta a algunas cuestiones importantes de farmacoepidemiología; sin embargo, estas cuestiones pueden abordarse obteniendo datos nuevos sobre grupos específicos de pacientes que padezcan una determinada enfermedad o tomen un determinado medicamento. Un ejemplo de ello es el registro de casos de la somnolencia súbita e incontrolable (en ocasiones denominada «ataques de sueño») que sufren los pacientes que toman agonistas dopaminérgicos para tratar la enfermedad de Parkinson. Estos efectos adversos no se documentaron de forma sistemática en la mayoría de los grandes ensayos clínicos con estos fármacos, y no era probable que pudiesen detectarse como nuevos diagnósticos en las visitas de los pacientes a sus médicos. Para determinar cuáles de estos fármacos causaban este problema con mayor frecuencia fue necesario entrevistar a una amplia muestra de enfermos de parkinson en tratamiento con distintas clases de medicamentos.

Diseño de los estudios

Cuando se ha identificado una fuente de datos farmacoepidemiológicos, se utilizan métodos estadísticos para evaluarlos y llegar a conclusiones sobre la relación entre un fármaco y sus posibles efectos adversos. Los dos tipos de análisis utilizados más habitualmente para evaluar estos datos observacionales son los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. Ambos están diseñados para evaluar estadísticamente el riesgo de un determinado desenlace adverso asociado con la exposición a un fármaco específico.

Estudios de cohortes y estudios de casos y controles

En los estudios de cohortes se identifica un grupo de pacientes expuestos a un medicamento (p. ej., pacientes con artritis tratados con un determinado antiinflamatorio no esteroideo [AINE]) y otro grupo de pacientes, lo más parecido posible al grupo expuesto, que no recibe el fármaco motivo del estudio (es decir, pacientes con artritis de la misma gravedad en tratamiento con otro AINE). Se hace un seguimiento a ambos grupos durante un período determinado a fin de saber cuántos pacientes de cada grupo presentan el efecto adverso que se está estudiando (p. ej., un infarto de miocardio; fig. 51-1). Además de este seguimiento en tiempo real, es habitual determinar la exposición (o no exposición) en el pasado a partir de una base de datos existente, de forma que los efectos durante el seguimiento pueden interpretarse de forma retrospectiva. Los estudios de cohortes permiten conocer tasas de incidencia (p. ej., la probabilidad de que ocurra un determinado efecto adverso con el uso de un fármaco concreto) y llevar un registro de sus diversos efectos.

En los estudios de casos y controles se especifica el efecto adverso que define los casos (p. ej., el infarto de miocardio) y se selecciona un grupo de «casos» o pacientes en una población que lo haya sufrido. En cuanto a los controles, son pacientes de la misma población con unas características similares a los casos, pero que no hayan sufrido el efecto adverso objeto de estudio (es decir, pacientes con la misma edad y sexo y con factores de riesgo cardiovascular similares que no hayan tenido un infarto de miocardio). En estos estudios se registran todos los medicamentos que hayan tomado los casos y los controles antes de la aparición (o no aparición) del efecto adverso, con el fin de determinar si el uso de un fármaco concreto ha sido superior a lo esperado en los casos que en los controles (v. fig. 51-1). El diseño de casos y controles es más eficaz que el de cohortes si el efecto adverso que se está estudiando es poco frecuente, y es necesario entrevistar a todos los participantes del estudio, porque permite

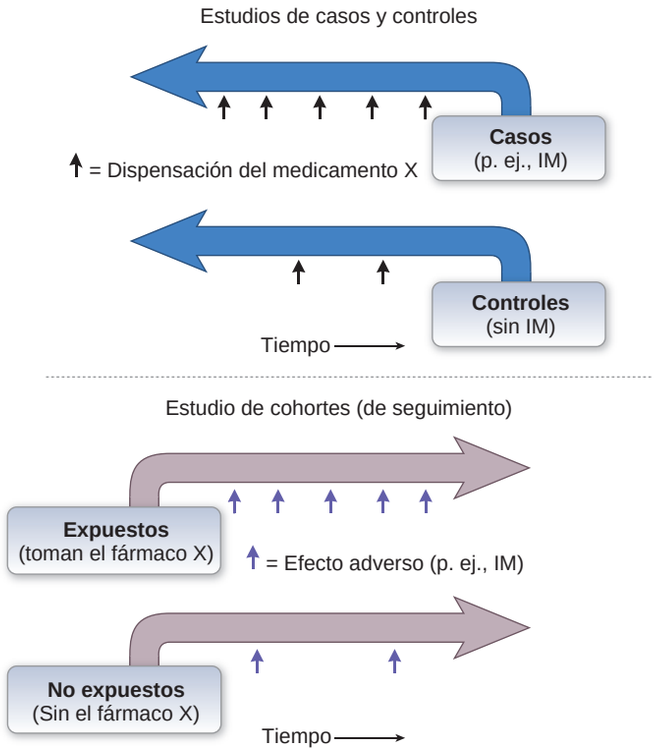


FIGURA 51-1. Representación esquemática de los estudios de casos y controles y de cohortes. *Arriba:* en un estudio de casos y controles, los casos son un grupo de pacientes de una población determinada que han sufrido el efecto adverso que define el caso (p. ej., infarto de miocardio [IM]) y los controles son pacientes de la misma población con unas características lo más similares posible a los casos, pero que no hayan sufrido dicho efecto adverso. En estos estudios se registran de forma retrospectiva todos los medicamentos que hayan tomado los casos y los controles con el fin de determinar si el uso de un fármaco concreto ha sido mayor que lo esperado en los casos que en los controles. *Abajo:* en un estudio de cohortes se identifican dos grupos de pacientes: un grupo expuesto al medicamento y otro grupo no expuesto con unas características lo más similares posible. Se hace un seguimiento a ambos grupos durante un período determinado a fin de conocer cuántos pacientes de cada grupo presentan el efecto adverso que se está estudiando (p. ej., un infarto de miocardio).

	Con efecto adverso	Sin efecto adverso
Exposición al fármaco	A **Exposición +** **Efecto adverso +**	B **Exposición +** **Efecto adverso –**
Sin exposición al fármaco	C **Exposición –** **Efecto adverso +**	D **Exposición –** **Efecto adverso –**

FIGURA 51-2. Análisis simplificado de los datos en los estudios de cohortes y de casos y controles. Se elabora una tabla de 2 × 2 en la que los datos se organizan en cuatro celdas en función de la presencia o ausencia de la exposición al fármaco de interés y la presencia o ausencia del efecto adverso. La celda **A** corresponde a los pacientes que han tomado el medicamento y han sufrido el efecto adverso; la **B,** a los que han tomado el medicamento y no han sufrido el efecto adverso; la **C,** a los que no han tomado el medicamento y han sufrido el efecto adverso, y la **D,** a los que no han tomado el medicamento y no han sufrido el efecto adverso. En términos sencillos, el cociente del producto de A × D entre el producto de B × C indica la fuerza de la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto adverso. En los estudios de casos y controles (siempre que el efecto adverso estudiado no sea frecuente) este parámetro se denomina *cociente de probabilidades (odds ratio),* mientras que en los estudios de cohortes, se denomina *riesgo relativo.*

centrarse en un determinado grupo de pacientes que han sufrido dicho efecto adverso.

Evaluación del riesgo

En su nivel más básico, los estudios de cohortes y los de casos y controles proporcionan datos que permiten elaborar una tabla de 2 × 2 en la que los datos se disponen en cuatro celdas en función de la presencia o ausencia de la exposición al fármaco de interés y la presencia o ausencia del efecto adverso, tal y como muestra la figura 51-2. Los pacientes que han tomado el fármaco y han sufrido el efecto adverso (A), los que han tomado el fármaco y no han sufrido el efecto adverso (B), los que no han tomado el fármaco y han sufrido el efecto adverso (C) y los que no han tomado el fármaco y no han sufrido el efecto adverso (D).

Los datos de las celdas A y D son concordantes para la relación entre el fármaco y el efecto adverso, y los de las celdas B y C son discordantes para tal relación. El cociente del producto de A × D dividido entre el producto de B × C indica la magnitud de esa asociación. En los estudios de cohortes, este valor se denomina **riesgo relativo,** mientras que en los estudios de casos y controles (siempre que el efecto adverso estudiado no sea frecuente) se denomina **cociente de probabilidades *(odds ratio).*** Cuando el riesgo relativo (o el cociente de probabilidades) es igual a 2, los pacientes en tratamiento con el fármaco tienen el doble de probabilidades de sufrir el efecto adverso que los que no lo toman. En cambio, cuando el valor es de 0,5, los pacientes en tratamiento tienen la mitad de probabilidades que los que no lo toman de sufrir el efecto adverso (es decir, el fármaco tiene un efecto protector de ese efecto adverso).

Problemas de diseño e interpretación de los estudios

Los epidemiólogos y los estadísticos han elaborado varias estrategias para corregir los problemas inherentes a los estudios observacionales. El principal problema es la presencia de **factores de confusión.** En ocasiones se asocia un fármaco con un efecto concreto, a pesar de no ser el agente causal, debido a que tanto el fármaco como el efecto están relacionados con un tercer factor de confusión. Por ejemplo, el cáncer de pulmón es más frecuente entre las personas que toman café regularmente, pero ello no se debe a que el café cause la enfermedad, sino a que la probabilidad de que los bebedores de café fumen es más elevada. Para hacer frente a este problema, los investigadores intentan recabar los máximos datos posibles sobre las características de los pacientes que tomaron cada uno de los fármacos que se están estudiando. Se plantean preguntas como las siguientes: ¿tienen los pacientes a los que se prescribe el fármaco objeto de estudio una edad superior a la de los pacientes en tratamiento con el fármaco de comparación? ¿Reviste más gravedad su enfermedad? ¿Es más probable que tomen (o que no tomen) otros tratamientos que puedan afectar a la probabilidad de que se produzca un efecto concreto? Por ejemplo, en un estudio en el que se comparen las tasas de infarto de miocardio en pacientes en tratamiento con **rofecoxib** y en pacientes que tomen **celecoxib, ibuprofeno** o ningún AINE, conviene obtener la máxima información relativa a los antecedentes cardiovasculares de los

pacientes, además de sus factores de riesgo cardíaco. Si se observa que estas características son similares entre los usuarios de los distintos fármacos, es poco probable que supongan un problema en la interpretación de los resultados. Sin embargo, en el caso contrario (p. ej., si es más probable que los consumidores de rofecoxib sean fumadores en comparación con los consumidores de celecoxib, o si es menos probable que tomen dosis preventivas de ácido acetilsalicílico), sería necesario ajustar los resultados antes de analizarlos. Este ajuste puede realizarse mediante técnicas estadísticas avanzadas, como la regresión múltiple, los índices de propensión o los métodos de variables instrumentales.

Sesgo de confusión por indicación

En los ensayos aleatorizados, los sujetos son asignados a los distintos tratamientos de forma arbitraria. Si el estudio incluye a un número suficiente de pacientes y la asignación aleatoria se realiza correctamente, es probable que las diferencias en los desenlaces obtenidos entre los distintos grupos sean consecuencia de los tratamientos ya que, por definición, son similares en el resto de aspectos. En cambio, los investigadores de los estudios observacionales están obligados a estudiar la evolución de pacientes a quienes sus médicos ya han decidido prescribir un fármaco A, un fármaco B o ningún tratamiento. Por consiguiente, es necesario un análisis más complejo que la tabla de 2 × 2 descrita antes, ajustando las relaciones observadas para corregir las diferencias que puedan haber existido antes de que los pacientes empezasen a tomar los fármacos objeto de estudio.

Por ejemplo, es más probable que los pacientes en tratamiento con antihipertensores sufran enfermedades cardiovasculares que un grupo de sujetos de su misma edad y sexo que vivan en su mismo entorno pero que no tomen este tipo de medicamentos. Evidentemente, ello no se debe a que los antihipertensores causen cardiopatías; al contrario: disminuyen el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (como la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio o el ictus) en estos pacientes. Sin embargo, aunque estos fármacos reducen el riesgo de una cardiopatía, no lo anulan por completo. Además, muchos pacientes hipertensos empiezan a tratarse a una edad avanzada, o no cumplen debidamente el tratamiento prescrito. Como consecuencia de ello, la tasa de cardiopatías entre los usuarios de antihipertensores es, en conjunto, *superior* a la de la población que tiene sus mismas características demográficas pero que no toma estos medicamentos. A este problema se le denomina *sesgo de confusión por indicación*.

Sesgo de selección

Un segundo problema es el causado por el hecho de que en la atención médica habitual son los médicos quienes determinan los tratamientos que toman los pacientes, y no los investigadores. Por ejemplo, cuando a finales de la década de 1980 se introdujo la **fluoxetina,** el primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), aparecieron informes que indicaban que los pacientes con depresión a los que se prescribía este fármaco tenían más propensión al suicidio que los que tomaban antidepresivos más antiguos como los tricíclicos **(amitriptilina, nortriptilina** o **desipramina).** De hecho, después de realizarse ensayos aleatorizados y controlados con placebo, persiste la preocupación de que los ISRS puedan desencadenar ideación o conductas suicidas en algunos pacientes, sobre todo en niños y adolescentes. Sin embargo, tras analizar los primeros informes relativos al aumento del riesgo se indicó que podría haberse producido un **sesgo de selección,** que sería una explicación alternativa al suicidio en los pacientes en tratamiento con fluoxetina. Debido a que era menos probable que se prescribiese el nuevo medicamento a pacientes en los que los antiguos antidepresivos eran eficaces, se habría recetado en mayor proporción a personas que no evolucionaban bien (es decir, a un grupo de pacientes que, tal vez, eran más proclives al suicidio). Por otra parte, la DL_{50} de los fármacos más antiguos es baja debido a su toxicidad cardiovascular, mientras que para sufrir una sobredosis mortal por un ISRS sería necesario tomar un número muy elevado de cápsulas. Por consiguiente, lo lógico es que el médico prefiera que un paciente potencialmente suicida tenga en casa cápsulas de fluoxetina en lugar de las de un antidepresivo tricíclico. Con independencia del riesgo de generar conductas suicidas de cada fármaco, la combinación de estos factores podría explicar por qué las tasas de suicidio fueron más elevadas entre los nuevos usuarios de fluoxetina que entre los pacientes en tratamiento con un antidepresivo tricíclico en un estudio observacional.

Efecto del «usuario sano»

En varios estudios epidemiológicos sobre el uso de fármacos y sus efectos se han encontrado relaciones no observadas en ensayos controlados aleatorizados. Por ejemplo, se han descrito tasas más reducidas de cardiopatías, incontinencia y depresión en las mujeres en tratamiento con estrógenos durante la posmenopausia, o tasas más reducidas de cáncer y enfermedad de Alzheimer en pacientes que toman estatinas. No obstante, estos estudios adolecen a menudo de lo que se ha denominado «efecto del usuario sano». Los pacientes que toman regularmente medicamentos de forma preventiva presentan características distintas de los que no muestran esta conducta: es más probable que vayan al médico para que les prescriban tratamientos preventivos o, como mínimo, aceptan mejor tomarlos. Además, sus médicos también suelen conceder suficiente importancia a la prevención como para prescribirlos. Por otra parte, este tipo de pacientes también adoptan otras conductas saludables, como la evitación del tabaco, el control del peso, el ejercicio físico y el cumplimiento de otras pautas farmacológicas que se les prescriben.

Este fenómeno también se ha observado en grandes ensayos aleatorizados: los pacientes a los que se ha asignado aleatoriamente a tomar un placebo que cumplen las pautas prescritas suelen evolucionar más favorablemente que los que no las siguen (esta diferencia puede comprobarse incluso en la mortalidad en ambos grupos). Puesto que el placebo no puede ser responsable de ese efecto, los resultados de estos estudios demuestran claramente que los pacientes que adoptan conductas saludables tienen, en general, una mejor evolución clínica, con independencia de los efectos terapéuticos que proporcionen los medicamentos que tomen. Para evitar este problema en los estudios observacionales, algunos grupos investigadores han empezado a utilizar solamente «controles activos» como grupos de comparación cuando, por ejemplo, se compara a grupos de pacientes que cumplen el tratamiento prescrito con estatinas con otros grupos con un buen cumplimiento terapéutico de otros medicamentos preventivos, en lugar de hacerlo con pacientes que no toman estatinas.

Interpretación de la significación estadística

Cuando se evalúan los resultados de los estudios observacionales y de los ensayos aleatorizados, suele utilizarse un valor de $p = 0{,}05$ como umbral o punto de referencia de la significación estadística.

Un error que se observa con frecuencia a este respecto es considerar que cualquier resultado es «real» cuando el valor de p para la diferencia entre grupos es inferior a 0,05, y «no es real» cuando supera este valor. Sin embargo, cualquier persona que consulte la bibliografía con un criterio más informado sabe

que ese valor de corte es, en gran medida, arbitrario (comparado con, por ejemplo, un valor de *p* de 0,03 o 0,07), y que también es importante fijarse en la magnitud de la diferencia. Por ejemplo, una significación de $p < 0{,}05$ entre un nuevo fármaco y un placebo puede ser clínicamente irrelevante si la diferencia en la magnitud del efecto es de sólo un 2 %.

La situación es todavía más problemática cuando se evalúa la significación estadística de los datos relacionados con las reacciones adversas, ya sea en un ensayo aleatorizado o en un análisis observacional. Es importante recordar que el valor de *p* lo determinan el tamaño de la muestra y la magnitud de la diferencia observada. En el diseño de la mayoría de ensayos clínicos se incluye a un número suficiente de pacientes para detectar una diferencia entre el fármaco de estudio y el de comparación en una variante clínica relativamente común (p. ej., la reducción de la presión arterial o la concentración de colesterol LDL). No obstante, ello significa que, probablemente, esos estudios no tienen suficiente potencia estadística para encontrar una diferencia «significativa» entre los grupos para resultados mucho más raros (p. ej., la reducción de la función renal). Si se considera como criterio suficiente un valor de $p < 0{,}05$ para los efectos adversos infrecuentes, pueden no detectarse riesgos importantes debido a que la potencia estadística del estudio es insuficiente.

La solución a este problema es no aceptar cualquier diferencia en las tasas de efectos adversos con independencia de sus propiedades estadísticas. Lo que hay que hacer es valorar estas diferencias detenidamente y buscar pruebas adicionales que permitan aclarar cualquier posible relación preocupante (con algún posible efecto adverso del fármaco), incluso si no es «significativa» en términos de su valor de *p*. Por ejemplo, cuando la FDA evaluó el riesgo de provocar conductas o ideación suicidas de los antidepresivos de la clase de los ISRS en niños y adolescentes en el contexto de ensayos controlados con placebo, las tasas de los efectos relativamente raros eran, en general, superiores en los pacientes en tratamiento que en aquellos a los que se había asignado aleatoriamente el placebo. En ninguno de los estudios se encontró un grado de significación de $p < 0{,}05$ para estas diferencias, pero cuando la FDA agrupó los datos de todos los ensayos (en algunos casos, años después de haberse completado), resultó evidente que el riesgo en el conjunto de los estudios era claro e incuestionable (y, además, cumplía el criterio convencional de $p < 0{,}05$).

Ocurre lo contrario cuando se considera la significación estadística de datos procedentes de amplios estudios epidemiológicos realizados en la población. En este caso, el tamaño de la muestra (que corresponde a la potencia estadística) no supone una limitación, en especial en los estudios que utilizan datos de cientos de miles de pacientes mediante bases de datos automatizadas de solicitudes de reembolso de medicamentos y servicios. Una diferencia de un 4 % o un 5 % en la tasa de un determinado efecto (ya sea terapéutico o adverso) puede alcanzar un valor de $p < 0{,}001$, simplemente a causa del enorme tamaño de la población estudiada. En este caso, incluso cuando este dato es estadísticamente significativo, una diferencia tan pequeña puede tener escasa o nula importancia clínica.

EL SISTEMA SANITARIO FRENTE A LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

Las sucesivas retiradas de medicamentos ampliamente prescritos como consecuencia de problemas de toxicidad detectados en la década de 1990 y los primeros años de la década de 2000 ha renovado el interés por encontrar maneras de prevenir estos problemas o, como mínimo, limitar el número de pacientes expuestos a riesgos mediante la detección más temprana de los efectos adversos. Como consecuencia de ello, la «gestión del riesgo» se ha convertido en un concepto importante para el desarrollo y la reglamentación de los medicamentos.

Equilibrio entre beneficios y riesgos

Como se ha explicado antes, cuando se evalúan nuevos fármacos para autorizar su comercialización es frecuente que no se realicen comparaciones con opciones terapéuticas existentes, y que estos estudios tampoco se lleven a cabo después de la autorización. En consecuencia, en el caso de los fármacos con riesgos asociados es difícil saber si causan un efecto adverso con mayor frecuencia que otra molécula de su misma clase (p. ej., hemorragias gastrointestinales con los AINE o rabdomiólisis con las estatinas). Una tasa más elevada de un determinado efecto adverso puede ser aceptable si se acompaña de una eficacia sustancialmente mayor; sin embargo, la ausencia de ensayos clínicos en los que se comparen fármacos con la misma indicación dificulta realizar ese tipo de evaluación. Por esta razón, en la mayoría de los casos el médico debe tomar decisiones terapéuticas sin contar con los datos necesarios para sopesar con rigor distintas opciones. Un avance reciente puesto en marcha en Estados Unidos y dirigido a solucionar este problema es un programa público de financiación de estudios comparativos de eficacia que permiten evaluar de forma sistemática un tratamiento frente a otro. Se espera que este programa, que se inició en 2009 gracias a una inversión de 1 100 millones de dólares del Gobierno Federal, se convierta en un elemento importante de las políticas de los organismos federales en materia de investigación.

La industria farmacéutica dedica 30 000 millones de dólares anualmente a la comercialización de sus productos e influye considerablemente en el uso clínico de los medicamentos. Esta inversión se concentra en la fase inicial, ya que se destinan grandes cantidades de dinero a aumentar las ventas de los medicamentos inmediatamente después de su comercialización y durante los años de vigencia de la patente, a fin de amortizarla. Paradójicamente, ello significa que la promoción principal del medicamento se lleva a cabo durante un período en que se dispone de poca experiencia de uso y en el que no se conocen suficientemente los efectos sobre la población en conjunto. Cuando se autoriza un medicamento, existe muy poca o ninguna información en la bibliografía homologada por revisores externos sobre su eficacia y seguridad, de forma que la información que reciben los médicos se limita fundamentalmente a la publicidad que los propios laboratorios hacen de sus productos. Esta cuestión ha generado preocupación y se ha alegado que estos materiales promocionales informan de forma más persuasiva de los beneficios terapéuticos de los medicamentos que de sus posibles riesgos asociados. Como alternativa, han surgido diversos programas innovadores de «marketing» independiente que cuentan con financiación pública y proporcionan a los prescriptores datos basados en la evidencia sobre los beneficios, los riesgos y el coste de los medicamentos (consúltese, por ejemplo, la página www.RxFacts.org).

Papel de la FDA

Del mismo modo que la tragedia de la talidomida a principios de la década de 1960 dio lugar a una serie de reformas normativas que dotaron a la FDA de más autoridad para exigir pruebas de la eficacia de un medicamento antes de autorizar su uso,

tras la retirada del rofecoxib en 2004 también se exigieron nuevas reformas de la reglamentación, en especial respecto al modo de detectar efectos adversos y hacer un seguimiento de ellos. Una cuestión que generó intensos debates fue la ausencia de autoridad de la FDA para exigir la realización de estudios sobre los riesgos de los medicamentos después de su comercialización. Si bien la agencia influye considerablemente en el proceso inicial de autorización, tiene poco poder para obligar a los laboratorios a continuar realizando estudios una vez se ha comercializado el medicamento. En las revisiones realizadas por el gobierno se ha demostrado que, incluso cuando se exige la realización de estudios poscomercialización en el momento de la autorización, éstos no suelen completarse, e incluso ni siquiera se ponen en marcha (v. anteriormente). Ello explica la tardanza con que se detectan muchos efectos adversos importantes y se aplican medidas para evitarlos. La racionalización de la respuesta a este problema a escala nacional se ha convertido en un objetivo prioritario de las políticas en materia de medicamentos. En 2007, la ***FDA Admendments Act*** *(Ley de enmiendas de la FDA)* dotó a la agencia de la autoridad y la responsabilidad necesarias para mantener una vigilancia sistemática de los efectos adversos de los medicamentos comercializados, modificar el prospecto oficial para advertir de los riesgos en materia de seguridad (anteriormente, esta responsabilidad recaía en los laboratorios fabricantes) y obligar a las empresas farmacéuticas a realizar estudios de seguimiento de posibles problemas de toxicidad. Además, en virtud de la citada ley se creó un Sistema Nacional de Vigilancia que permite utilizar grandes conjuntos de datos automatizados procedentes de diversos sistemas de asistencia sanitaria para mantener una vigilancia constante de la toxicidad de los medicamentos después de su comercialización.

Cuestiones éticas y jurídicas

Las controversias sobre la seguridad de los fármacos, surgidas en los últimos años (v. tabla 51-2), han llevado a muchos médicos, funcionarios gubernamentales y la sociedad civil a preguntarse cómo debería repartirse la responsabilidad de la detección de datos importantes sobre efectos adversos y de la adopción de las medidas que se consideren necesarias. Además de la mayor vigilancia que debe ejercer la FDA, existe un consenso creciente acerca de la obligación que deben tener los laboratorios de actuar como «supervisores» de su molécula y de su responsabilidad para llevar a cabo estudios más allá de los exigidos legalmente a fin de prevenir sus posibles efectos perjudiciales. En ello han coincidido tribunales y jurados, que han obligado a los laboratorios a desembolsar más de 1 000 millones de dólares en un proceso sobre la **cerivastatina** y de 21 000 millones de dólares en otro proceso relativo a la **fenfluramina** y la **dexfenfluramina,** incluso sin haberse dictado condenas penales.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los avances logrados en materia de disponibilidad y de detalle de los datos informatizados relativos al uso de los medicamentos y de sus efectos adversos en poblaciones muy amplias de pacientes, junto con los avances de la informática en el procesamiento de datos, han permitido realizar una vigilancia más precisa de los efectos del uso continuo de los medicamentos con el rigor y la eficiencia necesarias. Estos datos serán todavía más útiles gracias al uso de instrumentos metodológicos avanzados, como los índices de propensión y las variables instrumentales, con los que se mejorará el control de los factores de confusión en los estudios observacionales. Los análisis farmacoepidemiológicos basados en estos instrumentos pueden guiar las decisiones tanto en el ámbito clínico como en el de las políticas sanitarias, con un fundamento claro en la ciencia en lugar de en la intuición, el miedo o la publicidad.

Desde una perspectiva biológica, la detección sistemática de efectos adversos se beneficiará también del desarrollo de herramientas de investigación que permitan predecir con mayor precisión la toxicidad de las nuevas moléculas para que se aplique una vigilancia intensiva cuando se comercialicen. Además, la farmacogenómica (v. cap. 6) está abordando muchas de estas cuestiones desde el punto de vista de las diferencias hereditarias en el metabolismo de los fármacos (farmacocinética) y la respuesta a ellos (farmacodinámica).

Lecturas recomendadas

Avorn J. *Powerful medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Knopf; 2005. *(Un examen de las relaciones entre la farmacología, la industria, la práctica clínica y la reglamentación en materia de medicamentos.)*

Baciu A, Stratton K, Burke S, eds. *The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public.* Washington, DC: National Academies Press; 2006. *(Un influyente informe del comité del Institute of Medicine publicado a raíz de la retirada de Vioxx®.)*

Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512–522. *(Un enfoque innovador para el uso de bases de datos informatizadas a gran escala con objeto de estudiar los efectos de medicamentos comercializados.)*

Strom B. *Pharmacoepidemiology.* New York: John Wiley & Sons; 2005. *(Un libro de texto muy completo sobre farmacoepidemiología.)*

U.S. Government Accountability Office. Drug safety: improvement needed in FDA's postmarket decision-making and oversight process. March 2006. http://www.gao.gov/products/GAO-06-402. *(Informa sobre el debate público al respecto de la vigilancia poscomercialización.)*

VIII

Toxicología ambiental

52

Toxicología ambiental

Laura C. Green, Sarah R. Armstrong, Joshua M. Galanter y Armen H. Tashjian, Jr.

INTRODUCCIÓN Y CASO 883-884
TOXICOLOGÍA AGUDA Y SUBCRÓNICA 883
Monóxido de carbono 883
Cianuro 885
Plomo 885
Contaminantes de los alimentos 886
Hongos y plantas tóxicos 887
Ácidos y bases 887
Plaguicidas 888
CARCINOGENIA Y TOXICIDAD CRÓNICA 889
Tabaco 891
Etanol 892
Aflatoxinas 893
Arsénico 893
Exposición profesional 893
Amianto, sílice, polvos y metales 894
Hidrocarburos clorados 894
Contaminación atmosférica 895
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 895
Lecturas recomendadas 896

INTRODUCCIÓN

La **toxicología ambiental** es el estudio de los efectos nocivos de los agentes físicos, químicos y microbiológicos presentes en el aire, el agua, los alimentos y otros medios. En este contexto, entre los tóxicos presentes en el aire respirado se incluyen aquellos a los que están expuestos los fumadores de tabaco y las personas que trabajan en distintas industrias, así como los contaminantes atmosféricos que respira toda la población. Muchos de los principios y mecanismos propios de la toxicidad farmacológica que se han expuesto en el capítulo 5 también se aplican a las sustancias tóxicas distintas de los fármacos. En concreto, el principio de dosis-respuesta explica por qué una exposición a concentraciones bajas de sustancias químicas ubicuas en el ambiente suele ser inocua, mientras que la exposición a concentraciones crecientes conlleva un aumento proporcionalmente creciente del riesgo de sufrir daños.

En Estados Unidos y en otros países, las medidas adoptadas por organismos reguladores como la Food and Drug Administration (FDA), la Occupational Safety and Health Administration o la Environmental Protection Agency han permitido mejorar considerablemente la seguridad de los alimentos, los lugares de trabajo y otros entornos con respecto a mediados del siglo XX y épocas anteriores. Con todo, las intoxicaciones accidentales, las intoxicaciones alimentarias, el tabaquismo, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y las consecuencias de la sobreexposición profesional al amianto, la sílice y otros carcinógenos laborales continúan causando numerosos problemas de salud. Del mismo modo, aunque las sobreexposiciones infantiles a cantidades elevadas de plomo metálico tóxico son, en la actualidad, menos frecuentes en gran parte del mundo (gracias, fundamentalmente, a la eliminación del tetraetilo de plomo de la gasolina y la disminución del uso de los pigmentos de plomo), continúa habiendo fuentes de este metal en el ambiente, y los niños que presentan deficiencias de hierro y calcio tienen un riesgo especialmente elevado de sufrir trastornos neuroconductuales causados por el plomo. La prevalencia de sustancias tóxicas y la protección contra ellas varía considerablemente tanto entre distintos países como dentro del territorio de cada país, y la salud de determinadas poblaciones de niños, trabajadores y otros individuos está más comprometida debido a problemas como la malnutrición, las infecciones crónicas y otras afecciones que, por sí solas y sumadas a la exposición a tóxicos, son perjudiciales para la salud.

TOXICOLOGÍA AGUDA Y SUBCRÓNICA

Numerosas sustancias pueden causar problemas agudos de salud graves que, incluso, pueden ser mortales. En este apartado se explican las principales causas de las intoxicaciones agudas y subcrónicas, los mecanismos por los que actúan y, cuando se dispone de ellos, los tratamientos adecuados.

Monóxido de carbono

La combustión de cualquier material orgánico genera **monóxido de carbono (CO)** y otros gases, producto de su combustión incompleta. Los hornos domésticos, las estufas de leña y otras fuentes de combustión insuficientemente aireadas pueden dar lugar a la acumulación de CO en espacios cerrados hasta alcanzar concentraciones tóxicas e incluso mortales. Por ejemplo, la insuficiente ventilación del generador a propano del caso introductorio fue la causa de que se alcanzasen concentraciones mortales de CO en el interior de la vivienda. En Estados Unidos, se registran anualmente alrededor de 15 000 visitas a servicios de urgencias y 500 muertes debidas a sobreexposiciones al CO, sin contar con las muertes causadas por incendios en los que el CO también actúa como agente letal.

El CO produce hipoxia tisular al unirse al hierro del grupo hemo de la hemoglobina con una afinidad 200 veces superior al O_2, de modo que reduce el transporte de oxígeno en la sangre

Golan3e_CH52_cast.indd 883 18/03/12 20:18

CASO

La familia W. atraviesa problemas económicos. Al padre le han echado del trabajo y a la madre le han reducido la jornada. Después de algunos meses de ir llegando a fin de mes a duras penas, un amigo les presta un generador eléctrico que funciona con gas propano. Lo instalan en un garaje anexo a la casa y deciden dejar de pagar el recibo de la electricidad. Esa misma noche, durante la cena, la señora W. se encuentra mal, como al principio de una gripe, el señor W. tiene dolor de cabeza y su hijo adolescente está irritable. Después de cenar, se van a la cama temprano.

A la mañana siguiente, el hijo no va al colegio y su madre tampoco se presenta en el trabajo. Algunos amigos llaman a casa, pero nadie contesta al teléfono. Alguien avisa a la policía, que echa la puerta abajo y encuentra a los miembros de la familia muertos en sus camas.

Preguntas

1. ¿Qué agente o agentes tóxicos pudieron haber causado el fallecimiento de la familia?
2. ¿Qué análisis de laboratorio podrían confirmar la causa probable de la muerte?

(fig. 52-1). Además, la **carboxihemoglobina** desplaza hacia la izquierda la curva de disociación de la oxihemoglobina, impidiendo la disociación del O_2. El CO también se une a los citocromos y a la mioglobina de la musculatura cardíaca y esquelética, pudiendo actuar así como reservorio interno de CO cuando disminuyen las concentraciones sanguíneas de carboxihemoglobina. La unión del CO a la mioglobina del miocardio interfiere en la fosforilación oxidativa, un fenómeno que reduce la energía de que dispone el corazón. Los pacientes que presentan trastornos cardíacos tienen una mayor predisposición a sufrir una intoxicación aguda por CO, y aquellos que sobreviven a las intoxicaciones moderadas o graves por este gas presentan un mayor riesgo de fallecer por causas cardíacas incluso años después de la intoxicación.

Debido a que los síntomas iniciales de la intoxicación por CO (cefalea, mareos e irritabilidad, entre otros) no son específicos, no es fácil realizar un diagnóstico preciso. En el caso introductorio, la familia no reaccionó a la presencia del gas debido a que es inodoro y no irritante, y a que los síntomas que experimentaron poco antes de acostarse no habían sido causa de alarma. Sin embargo, podrían haber evitado su muerte casi con toda seguridad si hubieran instalado en casa un detector de CO. La determinación de la concentración de carboxihemoglobina es sencilla. Las concentraciones superiores a un 3 % en los no fumadores y a entre un 5 % y un 10 % en los fumadores indica una exposición no habitual (debe recordarse que la pO_2 suele ser normal en un individuo intoxicado por CO), y los signos y los síntomas de la intoxicación aguda se corresponden aproximadamente con las concentraciones de carboxihemoglobina: la cefalea intensa, los vómitos y las alteraciones visuales aparecen a concentraciones de un 30 a un 40 %, y el síncope y las convulsiones, cuando alcanzan un 50-60 %. Las concentraciones superiores a un 70 % pueden causar la muerte, aunque ésta también puede producirse a concentraciones más bajas.

Las personas que sobreviven a una intoxicación grave por CO pueden sufrir lesiones cerebrales; las áreas que suelen verse más afectadas son las de mayor demanda de oxígeno, aunque los mecanismos y los efectos de la intoxicación por CO son distintos de los de una simple hipoxia. Las neuropatías causadas por CO se deben a una acusada vasodilatación cerebral, una disfunción mitocondrial, la muerte celular por apoptosis y, con la reoxigenación, a las lesiones por reperfusión.

La semivida de la carboxihemoglobina es de aproximadamente 5 h si se respira aire ambiental, pero se reduce a unos 90 min en un aire saturado de O_2 al 100 % y una presión normal. El tratamiento con oxígeno hiperbárico (a 3 atmósferas y con un 100 %

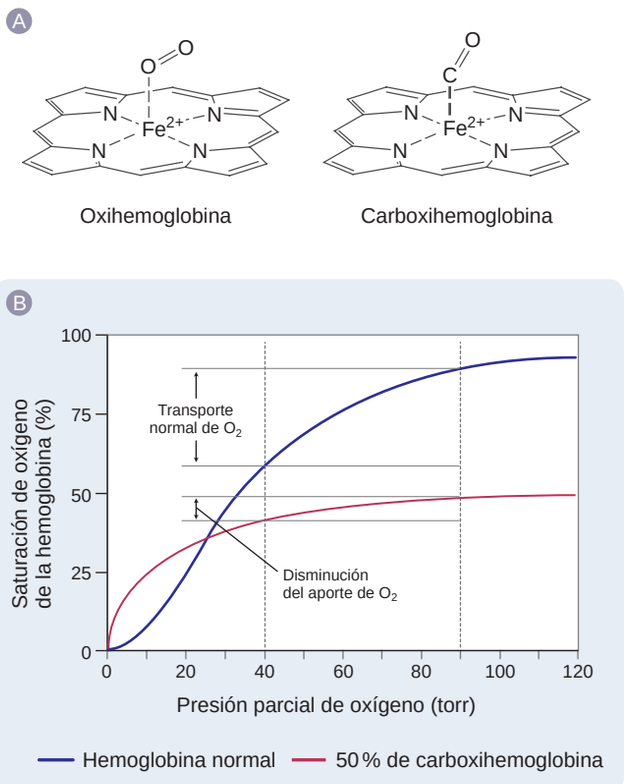


FIGURA 52-1. Mecanismo de la intoxicación por monóxido de carbono. A) El lugar de unión de la hemoglobina es un hemo ferroso al que puede unirse el oxígeno de forma reversible. El óxido de carbono evita la unión al oxígeno al formar un enlace con el hemo ferroso significativamente más fuerte que el enlace hemo-oxígeno *(línea de trazos más gruesa).* **B)** El monóxido de carbono obstaculiza considerablemente el transporte de oxígeno porque evita la unión del oxígeno y aumenta la afinidad del hemo por el oxígeno. En condiciones normales *(línea azul),* la hemoglobina está saturada al 85 % con oxígeno en los alvéolos (en los que la presión parcial de oxígeno es de aproximadamente 90 torr). A las presiones parciales en los tejidos (40 torr), la hemoglobina normal está saturada al 60 % con O_2. Por consiguiente, en condiciones normales, el 25 % de los sitios de unión de la hemoglobina liberan oxígeno a los tejidos. Cuando más del 50 % de los sitios de unión del oxígeno están ocupados por monóxido de carbono *(línea roja),* la saturación de oxígeno de la hemoglobina no puede ser superior al 50 % a una presión parcial de 90 torr. A las presiones parciales de los tejidos (40 torr), la saturación de oxígeno de la hemoglobina continúa siendo superior al 35 %, lo que indica que menos de un 15 % de los sitios del hemo pueden liberar su oxígeno a los tejidos.

de O_2) puede reducir la semivida del CO hasta unos 20 min, y permite evitar las lesiones cerebrales a largo plazo gracias a que mejora el metabolismo energético y la peroxidación lipídica, y disminuye la adherencia de los neutrófilos. De acuerdo con una regla general, debe someterse a un tratamiento con oxígeno hiperbárico a los individuos que presenten unas concentraciones de carboxihemoglobina superiores a un 25 % (o de un 15 % en las embarazadas). Sin embargo, estas concentraciones son sólo una indicación aproximada del riesgo, por lo que es preferible administrar el tratamiento con oxígeno hiperbárico si está disponible.

Cianuro

El ion cianuro (C N$^-$) es un veneno muy tóxico y frecuentemente mortal. Puede inhalarse, ingerirse o absorberse a través de la piel a partir de fuentes tan diversas como el ácido hidrociánico gaseoso; las sales de cianuro; los huesos de albaricoque, melocotón y cereza; la yuca; el humo de los incendios, y los vapores que genera la galvanoplastia de metales. El cianuro también es un metabolito de los nitrilos y el nitroprusiato. Se une al óxido férrico en el centro hemo a_3/Cu_B de la citocromo *c* oxidasa, inhibiendo de ese modo la respiración aerobia e impidiendo que las células puedan utilizar oxígeno. Este efecto produce un cambio al metabolismo anaerobio y la consiguiente acidosis metabólica. Como ocurre con el CO, la intoxicación por cianuro lesiona los tejidos con elevada demanda de oxígeno, como el corazón y el cerebro.

Los signos y síntomas de la intoxicación por cianuro dependen de la dosis y de la vía de exposición y, en cierta manera, son inespecíficos. Pueden aparecer: cefalea, confusión, cambios en el estado mental, hipertensión (al principio) o hipotensión (más tardíamente), náuseas y otros síntomas. Sin embargo, no hay palidez ni cianosis (salvo que haya exposición concomitante al CO). Si no se ha notificado ni presenciado la exposición a cianuro, o ésta se ha producido como consecuencia del trabajo o de las actividades recientes del paciente, puede ser difícil diagnosticarla. En ocasiones, puede notarse un olor a almendras amargas. Debido a que el cianuro se elimina rápidamente de la sangre y, también, a las dificultades técnicas, las pruebas de determinación de su concentración sanguínea pueden requerir mucho tiempo y proporcionar resultados engañosos. Además, cualquier individuo sano puede producir pequeñas cantidades de cianuro de forma endógena, y la sangre de los fumadores también lo contiene a concentraciones elevadas. Aunque existen opiniones diversas sobre las concentraciones sanguíneas de cianuro que deben considerarse tóxicas o potencialmente mortales, se acepta que 1 mg/l (39 μmol/l) es, en general, un valor potencialmente tóxico.

El tratamiento de la intoxicación aguda por cianuro puede consistir en la descontaminación, la terapia sintomática y la administración de un antídoto. Para la descontaminación puede bastar con eliminar todas las ropas contaminadas y evitar nuevas exposiciones inadvertidas a materiales que contengan el tóxico. La terapia sintomática, que incluye la administración de oxígeno, debe estar dirigida a evitar las insuficiencias orgánicas y efectos como el coma, la acidosis láctica, la hipotensión y la insuficiencia respiratoria.

El antídoto utilizado tradicionalmente en Estados Unidos es el denominado CAK *(cyanide antidote kit)* que contiene **nitrito de amilo, nitrito de sodio** y **tiosulfato de sodio.** Los nitritos actúan oxidando la hemoglobina a metahemoglobina y proporcionando así un sustrato que puede competir por las moléculas de cianuro con el hemo a_3 de la citocromo *c* oxidasa. El nitrito de amilo suele administrarse por vía inhalatoria y actúa de forma rápida (también se elimina en poco tiempo del torrente circulatorio), mientras que el nitrito de sodio se administra por vía intravenosa y su acción es más duradera. La enzima **rodanasa** (también denominada *transulfurasa*) oxida a tiocianato el cianuro unido a la metahemoglobina, que es relativamente inocuo y se excreta con la orina. El tiosulfato de sodio proporciona una fuente rápida del azufre necesario para la reacción de desintoxicación y potencia el metabolismo del cianuro.

Es importante recordar que el uso del CAK supone un riesgo importante para el paciente debido a que una parte sustancial de la hemoglobina debe convertirse en metahemoglobina para competir de forma eficaz por el ion cianuro. Por esta razón, este antídoto es peligroso para los individuos que puedan haber sufrido una intoxicación por cianuro después de haber inhalado humo, ya que también se han expuesto a concentraciones elevadas de CO y podrían sufrir hipoxia. Por ello, la exacerbación de la hipoxia que produciría el tratamiento con CAK al forzar la conversión de hemoglobina a metahemoglobina podría ser muy perjudicial. Este antídoto también está contraindicado en las embarazadas y los niños pequeños, que pueden tener hemoglobina fetal en la sangre y cuya actividad metahemoglobina reductasa puede ser inmadura. Además, el CAK puede causar hipotensión grave que derive en una lipotimia.

A raíz de la preocupación ante el posible uso de cianuro con fines terroristas, la FDA autorizó en 2006 el uso de hidroxocobalamina (Cyanokit®) como antídoto alternativo. Esta molécula, que forma parte de la familia de la vitamina B_{12}, es un compuesto endógeno que ya estaba autorizado para tratar la deficiencia de esta vitamina. Su mecanismo de acción es distinto al de los compuestos que incluye el CAK. El cobalto de la hidroxocobalamina tiene una elevada afinidad por el cianuro y compite directamente por el ion férrico de la citocromo *c* oxidasa, formando cianocobalamina, una molécula no tóxica que se excreta con la orina. En general, la hidroxocobalamina es bien tolerada, pero también puede dar lugar a reacciones anafilácticas. El tratamiento puede producir alteraciones del color de la piel en la zona de inyección, y la orina puede adquirir un color rojo intenso en la semana siguiente a la administración. Además, también puede interferir en los análisis espectrofotométricos y los ensayos de determinación de la concentración de oxihemoglobina, carboxihemoglobina y metahemoglobina.

Plomo

El plomo es un elemento ubicuo en el medio ambiente debido a su persistencia, su uso generalizado e innecesario como aditivo de la gasolina, hasta no hace mucho, y su empleo en pigmentos, pinturas, cañerías, soldaduras y otros productos. Es tóxico para el sistema nervioso central (SNC), por lo que la exposición es especialmente peligrosa para el feto y los niños menores de 7 años. Además, los niños pequeños corren más riesgo por tener más probabilidades de ingerir polvo de pinturas y otros materiales distintos de los alimentos que contengan plomo. A pesar de que los valores actuales de exposición al plomo en Estados Unidos y en otros países son cinco veces inferiores a los existentes a mediados del siglo XX, el riesgo de los niños de sufrir lesiones neurocognitivas todavía no ha desaparecido por completo, en especial si viven cerca de minas o fundiciones de plomo activas y mal controladas, o en países en los que hasta hace poco se usaban combustibles con plomo (p. ej., la gasolina con plomo no se prohibió en China hasta el año 2000). En determinadas regiones continúa siendo habitual el uso de plomo en las soldaduras y vidriados de los utensilios de cocina de barro, que contaminan el agua y los alimentos. Incluso la exposición al plomo que no causa síntomas claros puede ser peligrosa, por lo que es fundamental determinar las concentraciones sanguíneas

de este metal en los niños. Aunque la semivida del plomo en las partes blandas es relativamente corta, en los huesos puede ser de hasta 20 años. Por ello, una exposición sustancial en los primeros años de la infancia puede hacer que su presencia en los huesos continúe siendo elevada durante décadas.

El plomo altera la barrera hematoencefálica y puede penetrar en el SNC, además de permitir el paso de otras posibles neurotoxinas. En el SNC, el plomo puede bloquear canales de calcio dependientes de voltaje, interferir en la función de los neurotransmisores y, lo que puede resultar más grave, alterar las interacciones entre las células del encéfalo, induciendo cambios permanentes en los circuitos neuronales. La encefalopatía franca, que es poco frecuente en Estados Unidos en la actualidad, produce letargia, vómitos, irritabilidad y mareos, y puede derivar en cambios del estado mental, coma y la muerte. En los niños pequeños, se cree que la exposición a concentraciones bajas o moderadas causa deficiencias en el coeficiente intelectual de dos a cuatro puntos por cada incremento de 10 μg/dl de sus concentraciones sanguíneas. Se continúa estudiando e investigando si existen concentraciones de plomo en sangre suficientemente bajas como para no suponer prácticamente ningún riesgo de deficiencia neuroconductual.

Por otra parte, el plomo interfiere en distintos pasos de la síntesis de hemoglobina, causando anemia microcítica e hipocrómica. En concreto, inhibe la acción de la **δ-aminolevulínico deshidratasa (ALAD),** una enzima que cataliza la síntesis de porfobilinógeno, un precursor del grupo hemo. Además, también inhibe la incorporación de hierro al anillo porfirínico.

En el riñón, el plomo causa una toxicidad tanto reversible como irreversible. Puede interferir de forma reversible en la producción de energía de las células tubulares proximales mediante la alteración de la función mitocondrial y produciendo una reducción de la reabsorción de iones, glucosa y aminoácidos dependiente de energía. Cuando la exposición es crónica, puede aparecer nefritis intersticial que podría derivar en fibrosis e insuficiencia renal crónica.

Cuando esté clínicamente indicado, la carga de metales como el plomo, el mercurio o el cadmio en el organismo puede reducirse mediante donantes de electrones, como una amina, un hidróxido, un carboxilato o un mercaptano, que forman **complejos metal-ligando.** Los **quelantes** (término que deriva de una palabra griega que significa «pinza») son moléculas con una estructura polidentada y varios sitios de unión (fig. 52-2). Al unirse a los metales por varios puntos, desplazan la constante de equilibrio a favor del complejo metal-ligando. Es fundamental que exista una elevada afinidad de unión entre el ligando y el metal, porque el quelante debe competir con las macromoléculas tisulares por la unión del mismo. Además, el quelante debe ser inocuo e hidrosoluble, y el quelato debe eliminarse fácilmente. Por último, un quelante ideal debería tener una baja afinidad de unión por iones endógenos como el calcio. Para evitar que se agote el calcio en los tejidos, muchos quelantes se administran en forma de complejos de calcio. De este modo, el metal que debe eliminarse se intercambia por calcio, y la cantidad de calcio en el organismo no disminuye.

Los quelantes de metales pesados más importantes son el **edetato disódico** (complejo disódico de EDTA y calcio), que puede utilizarse para quelar el plomo; el **dimercaprol** (British anti-Lewisite o BAL), cuyos dos grupos tiol se unen al oro, el arsénico, el plomo y el mercurio, y el **succímero** (ácido 2,3-dimercaptosuccínico), que ha sustituido al dimercaprol como quelante para la eliminación de plomo, cadmio, mercurio y arsénico. La **deferoxamina** se utiliza para tratar la intoxicación con hierro que puede producirse, por ejemplo, por la ingestión accidental

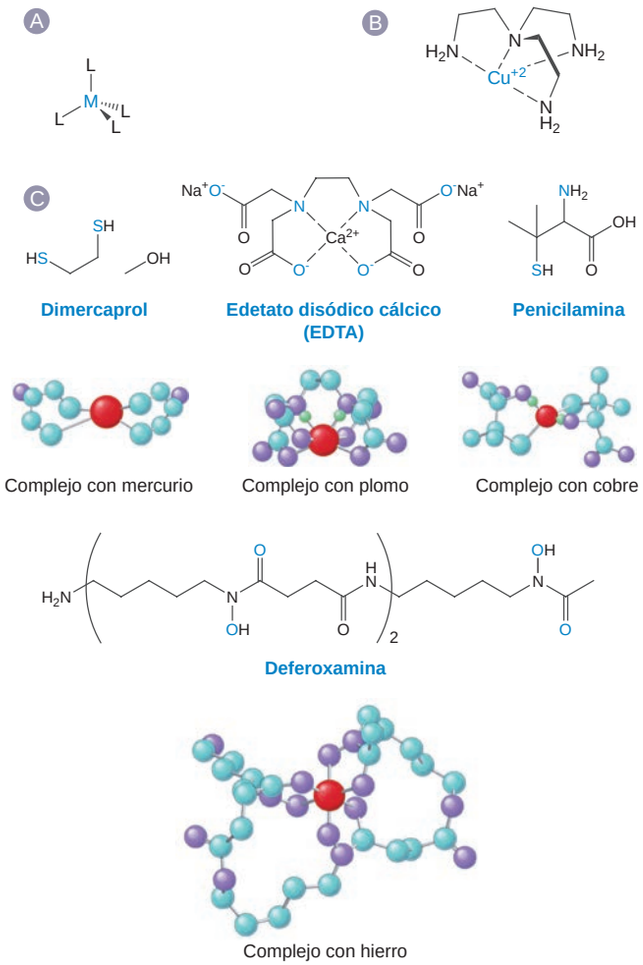


FIGURA 52-2. Quelantes de metales pesados. A) un ligando (L) es un compuesto que contiene una base de Lewis (como un grupo amina, tiol, hidroxilo o carboxilato) que puede formar un complejo con un metal (M). **B)** Un quelante es una estructura multidentada, es decir, un ligando que puede unirse a un metal a través de varios átomos, como en este ejemplo de un ligando tetraamínico unido al cobre (Cu^{2+}) mediante sus cuatro grupos amina. **C)** Estructuras del dimercaprol, el EDTA cálcico, la penicilamina y la deferoxamina; los átomos que forman enlaces con el metal son de color *azul*. También se muestran las estructuras tridimensionales de los complejos de dimercaprol con mercurio, EDTA con plomo, penicilamina con cobre y deferoxamina con hierro. El metal pesado se muestra de color *rojo*. Para simplificar la figura, no se muestran los átomos de hidrógeno.

de complementos de la dieta que lo contengan o en los pacientes con anemia que requiera transfusiones. El **deferasirox** es un quelante del hierro con buena biodisponibilidad oral, que ha sido autorizado recientemente por la FDA; este fármaco puede reemplazar a la deferoxamina como tratamiento de muchos trastornos asociados con la sobrecarga crónica de hierro. Para la eliminación de cobre que suelen necesitar, sobre todo, los individuos que presentan la enfermedad de Wilson, se emplea **penicilamina** o, en los pacientes que no la toleran, **trientina.**

Contaminantes de los alimentos

Se calcula que, cada año, uno de cada cuatro estadounidenses presenta problemas de salud importantes debidos a **toxiinfecciones alimentarias.** Las intoxicaciones transmitidas por los alimentos pueden deberse a una infección, que suele manifestarse de uno a varios días después de la exposición, o a una intoxica-

ción por una toxina preformada de bacterias o de algas, en cuyo caso los síntomas aparecen pocas horas después de la exposición. Las especies que causan intoxicaciones alimentarias con mayor frecuencia son *Salmonella, Listeria, Cryptosporidium* y *Campylobacter.* Otras intoxicaciones menos habituales pero bastante virulentas son las causadas por cepas enteropatógenas de *Escherichia coli,* que pueden producir en ocasiones una colitis hemorrágica mortal o un síndrome hemolítico-urémico, probablemente a través de la captación de proteínas bacterianas patógenas por las células del hospedador.

Las toxiinfecciones alimentarias son causadas a menudo por toxinas sintetizadas por *Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus,* así como por toxinas de algas marinas que se ingieren a través del pescado y el marisco. *S. aureus* sintetiza diversas toxinas; las enterotoxinas estafilocócicas producen emesis al estimular receptores de las vísceras abdominales. Una manipulación inadecuada de los alimentos después de la cocción, seguida de una mala refrigeración, puede causar la contaminación de los alimentos ricos en proteínas como la carne, los fiambres y los productos lácticos y a base de huevo.

B. cereus es un contaminante habitual del arroz cocido que sintetiza diversas toxinas que producen vómitos y diarrea; es especialmente peligrosa la **cereulida,** un pequeño ciclopéptido que estimula los receptores 5-HT_3 del intestino, produciendo emesis. Este péptido resiste temperaturas de hasta 126 ºC durante 90 min, de modo que recalentar arroz cocido que ya esté contaminado no es un método eficaz para evitar la intoxicación.

La mayoría de las toxinas de algas son neurotóxicas y termoestables, por lo que no se degradan al cocinar el alimento. Entre las toxinas de algas, las **saxitoxinas** son un grupo de alrededor de 20 moléculas heterocíclicas cuya estructura deriva de la guanidina. Estas toxinas tienen una elevada afinidad por los canales de sodio dependientes de voltaje e inhiben de ese modo la actividad neuronal produciendo hormigueo y entumecimiento, pérdida del control motor, somnolencia, incoherencia y, a dosis suficientes (superiores a 1 mg), parálisis respiratoria.

Muchas intoxicaciones alimentarias son causadas por patógenos todavía no caracterizados. Además, pueden aparecer otros nuevos patógenos debido a los cambios en el medio natural y los avances tecnológicos, o por transferencia de factores de virulencia móviles como los bacteriófagos.

Hongos y plantas tóxicos

Existe otro tipo de afecciones agudas causadas por la ingestión por error de plantas y setas tóxicas recogidas por micólogos aficionados. Por ejemplo, hay algunas setas como la oronja verde ***(Amanita phalloides),*** que sintetiza numerosas toxinas ciclopeptídicas que son captadas por los hepatocitos. Estas toxinas no se degradan al secar o cocinar el hongo y no tienen ningún sabor distintivo. Las **amatoxinas** se unen con un enlace fuerte a la ARN polimerasa II, enlenteciendo considerablemente la síntesis de ARN y proteínas y causando necrosis de los hepatocitos. Otras toxinas algo menos tóxicas, como las falotoxinas y las virotoxinas, interfieren en las actinas F y G del citoesqueleto. El consumo de especies de *Amanita* o de setas similares puede causar, por tanto, una disfunción hepática grave e incluso insuficiencia hepática (y renal) y la muerte. Los síntomas iniciales de la intoxicación, como los cólicos abdominales, las náuseas, los vómitos y la diarrea intensos, la fiebre y la taquicardia pueden aparecer de 6 h a 24 h después del consumo del hongo. Las funciones hepática y renal pueden deteriorarse incluso después de remitir los síntomas iniciales, produciendo ictericia, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática fulminante; el paciente puede fallecer de 4 días a 9 días después del consumo. No existe antídoto específico para esta intoxicación.

La ingestión de **estramonio,** una planta de la especie *Datura,* puede causar un síndrome anticolinérgico. Todas las partes de la planta son tóxicas, pero las semillas y las hojas, en particular, contienen atropina, hiosciamina y escopolamina, que pueden absorberse rápidamente y producir síntomas anticolinérgicos como midriasis, rubefacción y sequedad de la piel, agitación, taquicardia, hipertermia y alucinaciones. La regla mnemotécnica de los efectos anticolinérgicos «ciego como un murciélago, seco como un hueso, rojo como la remolacha, loco como una cabra y caliente como una liebre» es aplicable a la intoxicación por estramonio.

Algunas plantas de la familia de las umbelíferas (como el perejil, la chirivía, el eneldo, el apio o el perejil gigante), las rutáceas (como los limones y las limas) y las moráceas (como los higos) contienen en las hojas, los tallos y la savia **furocumarinas,** un grupo de **isómeros del psoraleno** que pueden ser absorbidos por la piel con el simple contacto. La exposición posterior a radiación ultravioleta A de longitudes de onda superiores a 320 nm (normalmente, con la luz solar) puede excitar las furocumarinas y producir lesiones epidérmicas. A los 2 días, las áreas que han estado en contacto con la planta y han recibido luz presentan quemaduras, enrojecimiento y ampollas; incluso después de la curación, estas áreas pueden conservar la hiperpigmentación durante meses. La respuesta es mayor cuando aumenta el contacto con la planta, la humedad, y la duración y la intensidad de la exposición a las radiaciones. Este mecanismo **fitofototóxico** no es de tipo alérgico y constituye la base de la terapia con psoralenos y radiaciones UVA (PUVA) para los eccemas y otros trastornos dermatológicos.

Ácidos y bases

Los ácidos, bases (sustancias con efectos cáusticos), oxidantes y reductores fuertes lesionan gravemente los tejidos al alterar la estructura de las proteínas, los lípidos, los hidratos de carbono y los ácidos nucleicos, afectando a la integridad celular. Algunas sustancias, como el **hidróxido de potasio** presente en los productos desatascadores de cañerías o el **ácido sulfúrico** de las baterías de los automóviles producen **quemaduras químicas** mediante la hidrólisis, la oxidación o la reducción de macromoléculas biológicas o la desnaturalización de proteínas. Las concentraciones elevadas de **detergentes** también pueden producir lesiones tisulares no específicas al alterar y disolver la membrana plasmática de las células.

Aunque algunas de estas sustancias pueden atacar macromoléculas específicas, en general, las sustancias que dañan los tejidos son relativamente inespecíficas. Por esta razón, los sistemas que resultan más afectados son los que están más expuestos al ambiente, como la piel y los ojos, a los que pueden llegar salpicaduras o en los que pueden verterse accidentalmente productos con sustancias tóxicas. El sistema respiratorio resulta afectado cuando se inhalan gases o vapores tóxicos, y el sistema digestivo, por la ingestión accidental o deliberada de sustancias tóxicas.

Muchas sustancias pueden lesionar tejidos profundos después de atravesar la barrera cutánea; algunas de ellas lo hacen produciendo relativamente pocas lesiones locales en la piel pero destruyendo tejidos más profundos como los músculos o los huesos. Por ejemplo, el **ácido fluorhídrico** presente en la formulación de productos utilizados para limpiar baldosas, entre otros, produce quemaduras cutáneas menos graves que las provocadas por el **ácido clorhídrico.** Sin embargo, cuando alcanza tejidos más internos destruye la matriz calcificada del hueso. Además de este efecto directo, la liberación del calcio almacenado en el hueso

puede producir arritmias cardíacas potencialmente mortales. Por esta razón, el ácido fluorhídrico puede ser más peligroso que una cantidad equivalente de ácido clorhídrico.

Hay tres características que determinan la gravedad de la lesión tisular: el tipo de compuesto, su dosis o concentración, y su **capacidad amortiguadora** (es decir, su capacidad para resistir las variaciones del pH o del potencial redox). Como ya se ha mencionado, el ácido fluorhídrico es más nocivo que una cantidad equivalente de ácido clorhídrico. En general, un ácido o una base más fuertes (según indique su pH) o una sustancia oxidante o reductora más potente (en función del potencial redox) son más nocivas que un compuesto equivalente a un pH o un potencial de reducción más fisiológicos. Una solución 10^{-2} M de hidróxido de sodio en agua tiene un pH de 12, pero escasa capacidad para producir lesiones tisulares debido a su baja capacidad amortiguadora y a que es rápidamente neutralizada en los tejidos. En cambio, una solución tamponada a pH = 12, como la que tiene el hormigón rápido húmedo [fabricado con $Ca(OH)_2$ tamponado], puede producir quemaduras alcalinas más graves debido a que los tejidos no pueden neutralizar fácilmente el pH tan alto del material.

Plaguicidas

Los plaguicidas incluyen insecticidas, herbicidas, rodenticidas y otras sustancias que se utilizan para eliminar organismos no deseados presentes en el medio ambiente. Por su naturaleza, los pesticidas (de los cuales hay centenares, más de origen natural que sintético) son biológicamente activos; sin embargo, su especificidad por los organismos que deben eliminar varía, y muchos de ellos son tóxicos para los seres humanos y para otros organismos no perseguidos. Algunas de las intoxicaciones agudas más frecuentes son causadas por rodenticidas e insecticidas organofosfatos y piretroides.

El grupo de los **insecticidas organofosfatos,** que derivan del ácido fosfórico o el ácido tiofosfórico, incluye el **paratión,** el **malatión,** el **dimpilato,** el **fentión** y el **clorpirifós,** entre muchos otros. Se trata de compuestos de uso generalizado que actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa mediante la fosforilación del sitio esterásico de la enzima (fig 52-3). Al inhibir la acetilcolinesterasa se produce una acumulación de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas del tejido nervioso y los órganos efectores, causando efectos agudos de tipo muscarínico y nicotínico. Además, actúan también en el SNC, causando broncoconstricción, aumento de las secreciones bronquiales, salivación, lagrimeo, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y miosis (signos muscarínicos), así como fasciculaciones, debilidad muscular, cianosis y aumento de la presión arterial (signos nicotínicos). Los efectos en el SNC pueden ser inquietud, ansiedad, confusión y cefalea. Estos síntomas suelen aparecer al cabo de minutos u horas de exposición, y remiten a los pocos días si la intoxicación no es letal.

La exposición tóxica puede producirse por inhalación, ingestión o contacto cutáneo, en función de la formulación del producto y del modo en que se usa, correcta o incorrectamente. Algunas personas han sufrido exposiciones tóxicas secundarias a través del contacto cercano con las víctimas de la exposición directa; por ejemplo, el personal de ambulancias y servicios hospitalarios de urgencias puede sufrir toxicidad por organofosfatos después del contacto o, simplemente, de haber tenido cerca ropas, piel, secreciones o contenidos gástricos contaminados.

Los insecticidas organofosfatos más utilizados se metabolizan y excretan con relativa rapidez, por lo que las toxinas no se acumulan en el organismo. Sin embargo, el efecto tóxico puede ser más intenso tras la exposición repetida porque la recuperación de la actividad colinesterasa, ya sea por disociación de la acetilcolinesterasa fosforilada o por síntesis *de novo* de la enzima, es lenta si no se administra un tratamiento. Debido a que los insecticidas organofosfatos son activados por las colinesterasas de los artrópodos e hidrolizados por las carboxiesterasas de los mamíferos, estos compuestos son más tóxicos para los artrópodos que para el ser humano. Se trata, por tanto, de un ejemplo de **toxicidad selectiva,** aunque también causen cierta toxicidad en el ser humano.

El objetivo del tratamiento agudo de la intoxicación por organofosfatos es restablecer el sitio activo de la enzima. Aunque la administración de anticolinérgicos como la atropina puede inhibir los efectos del exceso de acetilcolina en los receptores muscarínicos, no permite que se recupere la función enzimática de la acetilcolinesterasa. Como se ha explicado en el capítulo 9, la **pralidoxima** puede facilitar la hidrólisis del enlace serina-fosfato entre el organofosfato y la acetilcolinesterasa, pero debe administrarse antes de que el «envejecimiento» haga que la inhibición del organofosfato sea prácticamente irreversible (v. fig. 52-3).

Los **insecticidas piretroides** como la **permetrina,** la **deltametrina,** la **cipermetrina** y la **ciflutrina** son moléculas semisintéticas relacionadas estructuralmente con piretrinas naturales de las flores del crisantemo. Los piretroides (y las piretrinas) tienen una afinidad muy elevada por los canales de sodio dependientes de voltaje y, aunque no alteran la activación de los flujos de sodio por despolarización de la membrana, retrasan considerablemente la finalización del potencial de acción. Los piretroides son plaguicidas muy usados en la agricultura, si bien también están presentes en algunos productos de uso doméstico, como los champúes antipiojos.

Los piretroides se han clasificado en dos grupos en función de su actividad, gracias fundamentalmente a experimentos realizados en el laboratorio. Los de tipo I, que no tienen en su molécula un grupo ciano, actúan produciendo corrientes de cola de sodio de más corta duración y descargas repetitivas, produciendo el denominado **síndrome T** en los mamíferos, que cursa con **temblor** fino, un incremento de la respuesta a los estímulos e hipertermia. Los piretroides de tipo II contienen normalmente un grupo ciano y producen una corriente de cola más prolongada, además de una despolarización y un bloqueo nerviosos que dependen del estímulo. Este grupo de piretroides causan el denominado **síndrome de coreoatetosis y salivación (síndrome CS),** caracterizado por movimientos sinuosos y reptantes (coreoatetosis) y salivación, temblor brusco, convulsiones clónicas e hipotermia. Algunos piretroides provocan síntomas intermedios. Igual que sucede en los animales de laboratorio, las personas que sufren una exposición aguda a cantidades suficientes de piretroides, como ocurre en los usos agrícolas de estos productos, presentan signos de los síndromes T y CS. A menudo, las formulaciones insecticidas que contienen piretroides incluyen también productos que ejercen un **efecto sinérgico,** como el butóxido de piperonilo, que inhibe las enzimas del citocromo P450 de los insectos (y, por consiguiente, su metabolismo) y potencian la toxicidad de los piretroides.

Los piretroides son relativamente poco tóxicos para los seres humanos, pero se han notificado algunas muertes de pacientes con asma expuestos a champúes para perros que contienen estos insecticidas, por lo que es posible que exacerben el asma. La exposición profesional a piretroides suele producirse por inhalación o contacto cutáneo, debido a que los insecticidas se aplican por fumigación y el polvo rociado puede llegar hasta algunos trabajadores. La absorción es rápida a través del pulmón pero muy lenta a través de la piel. Los síntomas más habituales son parestesias (sobre todo en la piel del rostro), mareos, cefalea, visión borrosa, irritación nasal y laríngea y disnea. No se ha determi-

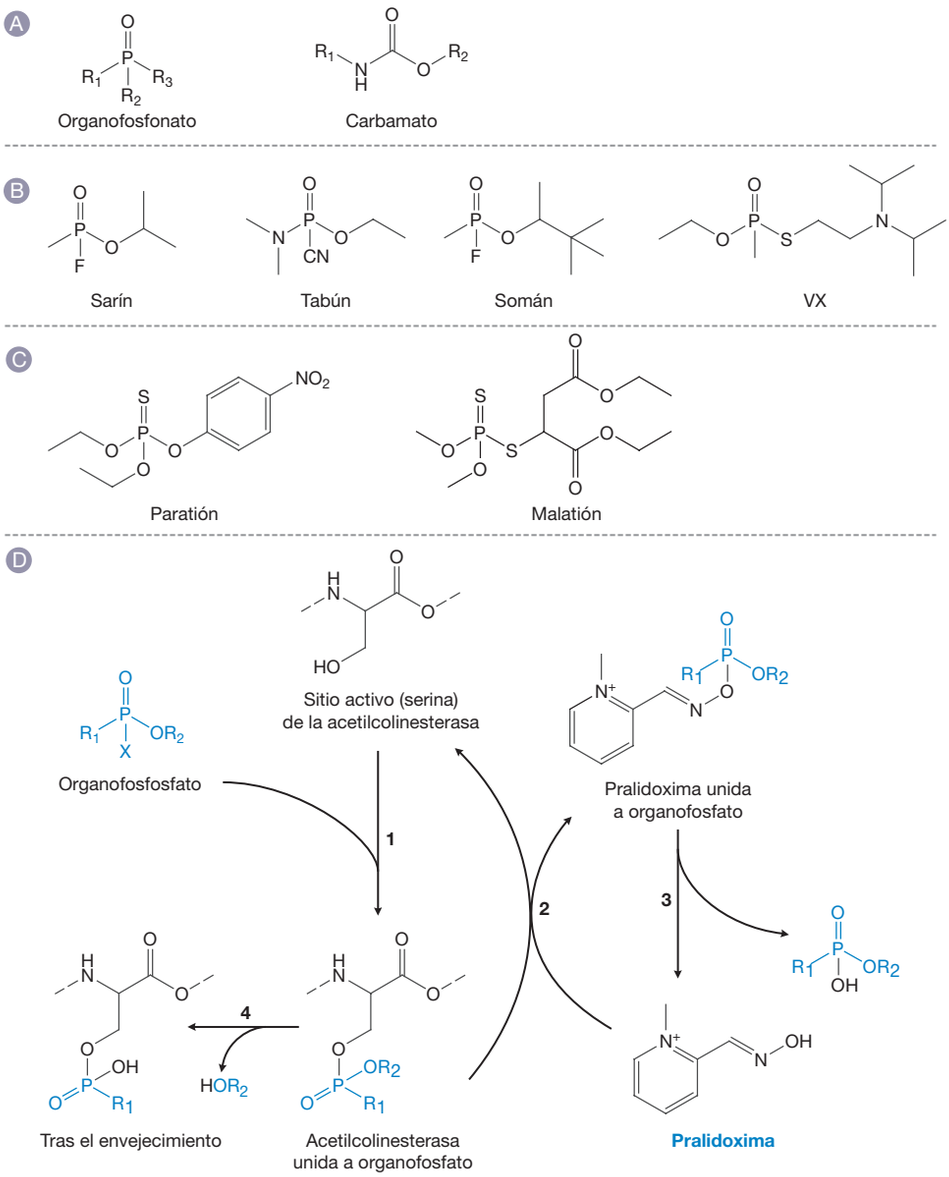


FIGURA 52-3. Estructuras y mecanismos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. A) Estructuras de inhibidores típicos de la acetilcolinesterasa; un organofosfonato a la izquierda y un carbamato a la derecha. **B)** Estructuras de los gases nerviosos sarín, tabún, somán y VX, que son potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa humana. **C)** Estructuras de los insecticidas organofosfatos paratión y malatión. Los enlaces tiofosfato entre el fósforo y el azufre son oxidados más eficazmente por las oxigenasas de los artrópodos que por las de los mamíferos, por lo que estos compuestos son menos tóxicos para el ser humano que los gases nerviosos relacionados estructuralmente con ellos. **D)** Los organofosfatos atacan el sitio activo de serina localizado en la acetilcolinesterasa, formando un enlace fósforo-oxígeno estable (1). La pralidoxima desplaza el organofosfato de la serina, restableciendo la actividad de la acetilcolinesterasa (2). La pralidoxima unida al organofosfato es inestable, por lo que se regenera de forma espontánea (3). La acetilcolinesterasa unida al organofosfato puede perder un grupo alcoxi, en un proceso denominado envejecimiento. El producto final del envejecimiento es más estable y no puede ser desintoxicado por la pralidoxima *(no se muestra en la figura).*

nado si otras sustancias presentes en la formulación del insecticida, como los hidrocarburos del petróleo, pueden ser también responsables de estos síntomas.

CARCINOGENIA Y TOXICIDAD CRÓNICA

Algunas causas importantes de cáncer son de tipo ambiental, como demuestra el hecho de que los hijos de inmigrantes tienden a presentar tipos de cáncer característicos del entorno en que viven, en lugar de los habituales en los países de sus progenitores. La alimentación es distinta según el lugar y la cultura, por lo que la exposición a sustancias cancerígenas y anticancerígenas de los alimentos de los inmigrantes adultos suele ser distinta de la de sus hijos. Algunos de los factores ambientales son virus y microorganismos cancerígenos (o bien actúan en combinación con ellos), cuya prevalencia varía considerablemente según la región. Por consiguiente, la prevalencia de los distintos tipos de cáncer puede ser muy variable en función del país (y, a menudo, dentro de cada país).

Algunos de los agentes cancerígenos del ambiente (tabla 52-1) son el tabaco, las bebidas alcohólicas, los alimentos, las infecciones crónicas, las radiaciones (ionizantes y no ionizantes) y la exposición profesional a determinadas fibras, polvos y sustancias químicas. La carcinogenia debida a los subproductos tóxi-

TABLA 52-1. Algunas exposiciones ambientales cancerígenas

EXPOSICIÓN	TIPO DE CÁNCER
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) debido al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer invasivo de cuello uterino
Aflatoxinas (en la dieta)	Cáncer de hígado
Bebidas alcohólicas	Cáncer de faringe, laringe, esófago, hígado, bucal, colorrectal y de mama (en la mujer)
Arsénico (en el agua y el aire del lugar de trabajo)	Cáncer de pulmón, piel y vejiga urinaria
Amianto	Cáncer de pulmón, mesotelioma
Helicobacter pylori	Cáncer de estómago
Virus de las hepatitis B y C	Cáncer de hígado
Virus linfotrófico de células T humanas de tipo I	Leucemia de células T, linfoma de células T
Radiaciones ionizantes	Leucemia, cáncer de piel, cáncer de órganos internos
Tabaco no fumado	Cáncer bucal
Humo del tabaco	Cáncer de pulmón, bucofaríngeo, nasofaríngeo, hipofaríngeo, de la cavidad nasal y los senos paranasales; de laringe, de la cavidad bucal, de esófago (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide); de estómago, colorrectal, de hígado, de páncreas, de cuello uterino, de ovario (mucinoso), de vejiga urinaria, de riñón (parénquima y pelvis) y de uréter; leucemia mielógena
Radiaciones ultravioletas	Cáncer de piel

cos del oxígeno y a otras causas endógenas o no evitables (como los errores espontáneos en la replicación y la reparación del ADN) también contribuye a buena parte de los casos de cáncer tanto en el ser humano como en otros animales. Todos los organismos aerobios, algunos de ellos bacterias, han desarrollado defensas contra la oxidación y contra otras alteraciones del ADN que contrarrestan, como mínimo, la exposición a concentraciones bajas de los numerosos agentes mutágenos y cancerígenos exógenos y endógenos.

Como muestra la figura 52-4, los agentes cancerígenos pueden actuar de formas muy diversas. Muchas sustancias orgánicas cancerígenas no son genotóxicas por sí mismas, sino a través de uno o más metabolitos electrofílicos que forman **aductos** (productos de adición) con una o más bases del ADN. Estos aductos pueden causar mutaciones, algunas de las cuales acaban produciendo tumores. Cabe señalar que algunos electrófilos tienen semividas muy cortas y sólo son mutágenos en el órgano en que se generan (como el hígado o el riñón), mientras que otros son suficientemente estables para migrar a otros tejidos y órganos, aumentando el riesgo de cáncer en sitios distantes del organismo. Los metales carcinogénicos pueden ser tóxicos de forma directa o a través de reacciones metabólicas como la metilación, pudiendo alterar la estructura de los cromosomas mediante la hipermetilación del ADN o la desacetilación de histonas. Los oncovirus y la bacteria carcinógena *Helicobacter pylori* pueden actuar a través de diversos mecanismos, entre ellos la inducción de la inflamación que, por sí sola, es un factor de riesgo de cáncer. Se ha calculado que las infecciones crónicas contribuyen a un 15% del total de casos de cáncer en el mundo.

La carcinogenia se produce a través de etapas progresivas que, simplificando, pueden clasificarse en iniciación, promoción y progresión del tumor (fig. 52-5). Esta secuencia incluye diversas rondas de selección y mutaciones aleatorias, sobre todo de protooncogenes y genes de supresión tumoral. También contribuyen a los efectos cancerígenos mutaciones poco frecuentes en otros genes y vías del cáncer, por lo que se están llevando a cabo investigaciones para determinar cuáles son las mutaciones «causantes del cáncer» y cuáles no participan.

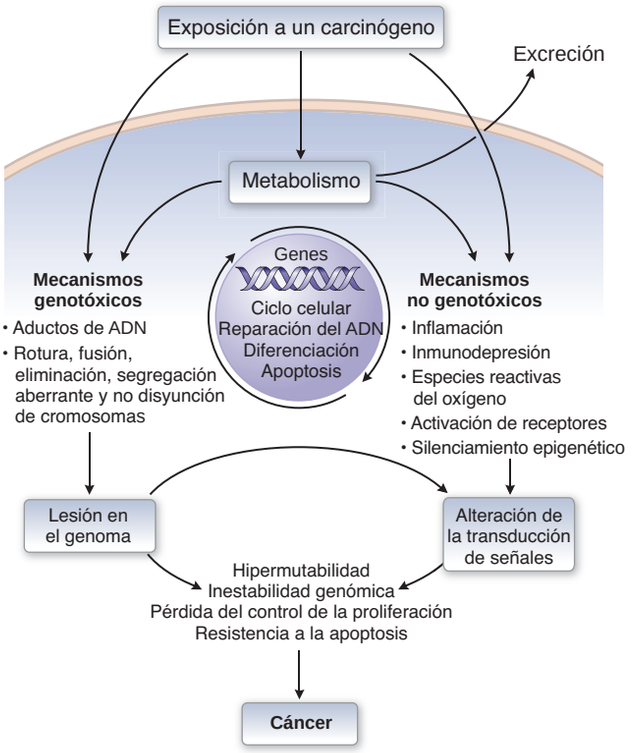


FIGURA 52-4. Esquema de los efectos genotóxicos y no genotóxicos de las sustancias cancerígenas. Cuando una sustancia cancerígena entra en una célula, a menudo es metabolizada y da lugar a metabolitos que se excretan o se retienen. Las sustancias cancerígenas o sus productos metabólicos pueden afectar, de forma directa o indirecta, a la regulación de la expresión de genes involucrados en el control del ciclo celular, la reparación del ADN, la diferenciación celular y la apoptosis. Algunas de estas sustancias actúan por mecanismos genotóxicos, como la formación de aductos de ADN o la inducción de la rotura, la fusión, la eliminación, la segregación aberrante y la no disyunción de cromosomas. En cambio, otros actúan mediante mecanismos no genotóxicos, como la inducción de la inflamación, la inmunodepresión, la formación de especies reactivas del oxígeno, la activación de receptores como el receptor de hidrocarburos de arilo o el receptor estrogénico, y el silenciamiento epigenético. En conjunto, estos mecanismos genotóxicos y no genotóxicos pueden alterar las vías de transducción de señales produciendo hipermutabilidad, inestabilidad del genoma, pérdida del control de la proliferación y resistencia a la apoptosis, algunas de las características de las células cancerígenas.

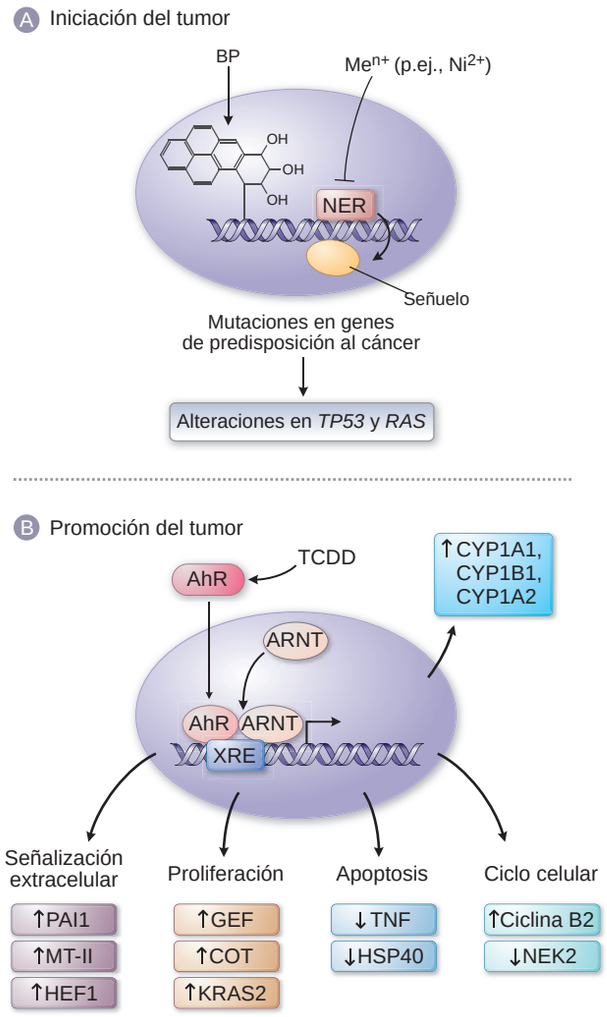


FIGURA 52-5. Iniciación y promoción de tumores. Las sustancias cancerígenas genotóxicas pueden inducir lesión en genes u oncogenes supresores de varias formas, algunas de las cuales contribuyen a la transformación de células sanas en células tumorales (iniciación del tumor). Algunos carcinógenos químicos también pueden promover el crecimiento de clones de células transformadas (promoción tumoral). **A)** La iniciación del tumor suele producirse debido a mutaciones. Por ejemplo, el aducto benzo[a]pireno (BP)-ADN puede inducir mutaciones en genes de predisposición al cáncer como *TP53* o *RAS*. La potencia de esos aductos puede aumentar debido a la inhibición de la reparación por escisión de nucleótidos (NER) por metales como el níquel (Ni^{2+}) o por la inmovilización de los factores de reparación en sitios resistentes a la reparación de aductos de ADN (aductos señuelo). **B)** Algunas sustancias químicas, como la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), pueden comportarse como promotores tumorales a través de la transducción de señales mediadas por el receptor de hidrocarburos aromáticos (receptor Ah, o AhR). La unión de TCDD al AhR produce la activación y la translocación del complejo al núcleo. Después de la heterodimerización con el translocador nuclear del AhR (ARNT), el complejo se une a elementos de respuesta a xenobióticos (XRE) e induce la expresión de diversos genes que participan en el metabolismo de sustancias cancerígenas, entre ellos los que codifican para las isoformas 1A1, 1B1 y 1A2 del citocromo P450 (CYP). Además, este complejo altera el patrón de expresión de factores involucrados en el crecimiento y la diferenciación celular, como el inhibidor del activador de plasminógeno de tipo I (PAI-1), la metalotioneína II (MT-II), la proteína HEF1 *(human enhancer of filamentation 1),* el factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), la proteína cinasa COT (una serina/treonina de cinasa) y K-RAS (KRAS2). También reduce la expresión de los factores proapoptóticos, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la HSP40 (proteína 40 de choque térmico) y modifica la expresión de genes que codifican proteínas que controlan el ciclo celular, aumentándola (como ocurre con la ciclina B2) o disminuyéndola (como sucede con la NEK2, otra cinasa de serina/treonina).

La evolución desde una célula sana hasta un tumor clínicamente detectable suele durar décadas, por lo que el riesgo aumenta con la edad en la mayoría de tipos de cáncer. En el caso de los fumadores de tabaco, por ejemplo, el cáncer aparece al cabo de un promedio de 30 años de la primera exposición. Ello explica por qué las personas que abandonan el hábito (algo bastante difícil de conseguir) reducen de ese modo su riesgo de cáncer, que es superior al de los individuos que nunca han fumado, pero no lo eliminan por completo. Los perros, gatos y roedores de laboratorio que mueren como consecuencia de un cáncer lo hacen en la mayoría de los casos a edades avanzadas y a pesar de que no se les haya expuesto de forma deliberada a sustancias químicas cancerígenas. No obstante, también hay excepciones a estas latencias prolongadas, como los tipos de cáncer que aparecen en la infancia y las leucemias mielógenas agudas debidas al tratamiento de otros tipos de cáncer con alquilantes; estas leucemias pueden darse tan sólo de 2 a 5 años después del tratamiento.

Tabaco

Los efectos tóxicos del **tabaco** son enormes: se calcula que mata anualmente a 5 millones de personas en todo el mundo. El **humo del tabaco** es la causa más importante de cáncer que se conoce: el 30 % de las muertes por cáncer en los países desarrollados están causadas por el consumo de cigarrillos, mientras que, en los países en desarrollo, se prevé que la mortalidad por esta causa aumente proporcionalmente al incremento de la prevalencia del hábito tabáquico. El tabaco también causa enfermedades pulmonares no malignas (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) y aumenta el riesgo de los fumadores de sufrir enfermedades cardiovasculares que pueden ser mortales: la mitad de los individuos adictos fallecen por enfermedades relacionadas con el tabaco.

El poder cancerígeno del humo del tabaco se debe probablemente a la acción combinada de, como mínimo, 60 sustancias cancerígenas y un número desconocido de radicales libres. Algunos de los componentes cancerígenos del humo del tabaco son la 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y la N'-nitrosonornicotina (NNN) (dos nitrosaminas derivadas de la nicotina que se encuentran sólo en el tabaco), así como algunos hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), aminas aromáticas, benceno, aldehídos y otros compuestos orgánicos volátiles, así como varios metales. Uno de los HPA presentes en el humo del tabaco es el benzo[a]pireno (fig. 52-6), que también podría ser responsable, en parte, de la carcinogenia del hollín y el alquitrán de hulla. Las sustancias cancerígenas y otras toxinas importantes del humo del tabaco se encuentran tanto en la fase sólida (alquitrán) como en los gases y vapores que la componen; por consiguiente, los cigarrillos «bajos en alquitrán» son tan cancerígenos y causantes de enfermedades cardiovasculares como los convencionales.

El tabaco también puede consumirse como rapé, chupado o mascado (sólo o incluido en productos como el *pan masala* u otros productos). Estos tipos de tabaco contienen concentraciones importantes de nitrosaminas, además de nicotina, y provocan cáncer bucal y enfermedades de las encías. La proporción de cáncer bucal atribuible a estos tipos de tabaco en una población determinada depende de la prevalencia del hábito, la potencia de los productos consumidos localmente (p. ej., *pan masala* o mezclas de tabaco y nuez de areca) y las otras causas de cáncer concomitantes. Debido a estas variaciones, el tabaco no fumado causa el 7 % de los casos de cáncer bucal en Estados Unidos, mientras que en la India esta proporción es de más del 50 %, tanto en hombres como en mujeres.

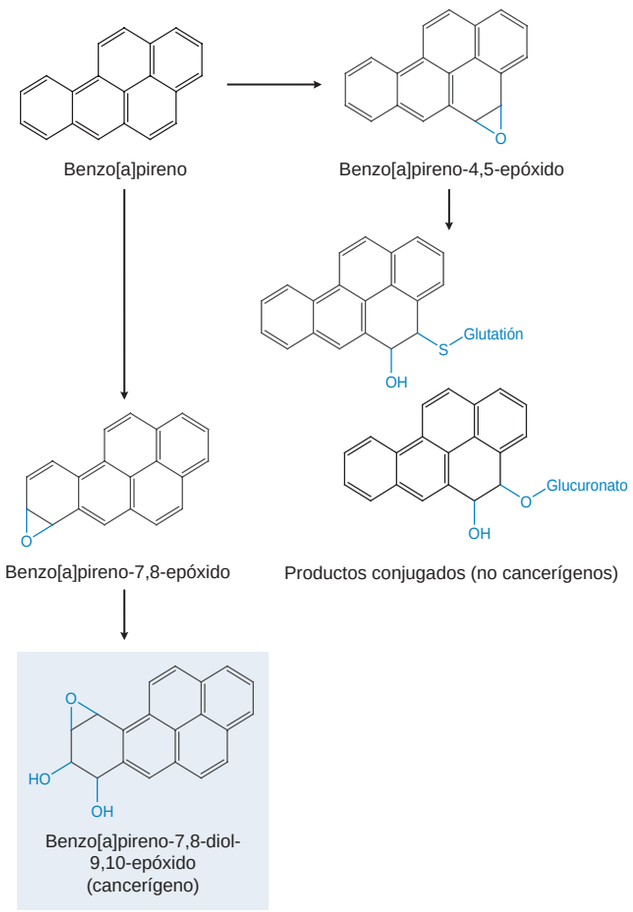


FIGURA 52-6. Metabolismo del benzo[a]pireno. El benzo[a]pireno es metabolizado a varios productos *(no se muestran todos)*. La epoxidación en los carbonos 4 y 5, seguida de la conjugación con glutatión o ácido glucurónico, da lugar a derivados no tóxicos que se excretan fácilmente. En cambio, la oxidación de la región bahía (región L) de la molécula genera el metabolito cancerígeno benzo[a]pireno-7,8-diol-9,10-epóxido, que forma un aducto con guanina resistente a la reparación. La posterior duplicación del ADN, en presencia de este voluminoso aducto aromático policíclico, produce transversiones de pares de bases en los que se sustituye la G por la T, incluidos los genes asociados al cáncer como los *TP53* y los *RAS*.

Etanol

El consumo excesivo de **etanol** es un problema habitual y complejo. Una minoría considerable de adolescentes y adultos jóvenes consumen cantidades elevadas de alcohol, al menos en determinadas culturas. En los adultos con arteriopatía coronaria, el consumo compulsivo de alcohol puede causar isquemia miocárdica y angina de pecho. Los efectos agudos del alcohol son sedación y retraso psicomotor. Por otra parte, una proporción importante de la morbimortalidad causada por intoxicaciones por alcohol es consecuencia de las lesiones (o autolesiones) sufridas bajo sus efectos.

El consumo crónico de cantidades excesivas de alcohol produce esteatosis hepática en prácticamente el 100 % de los consumidores. De ellos, el 30 % desarrollan fibrosis, del 10 % al 20 % evolucionan hasta la cirrosis hepática, y una parte importante de estos últimos fallece como consecuencia de un cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular). El riesgo de afectación del hígado aumenta con la dosis ingerida del tóxico: el riesgo de carcinoma hepatocelular se duplica por término medio en los bebedores crónicos, y se multiplica por seis cuando se beben cinco o más copas diarias.

Al metabolizarse, el etanol da lugar a varias especies reactivas, entre ellas acetaldehído, radicales hidroxilo, aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. El acetaldehído, en particular, es genotóxico, y se cree que es el metabolito inmediato cancerígeno en algunos casos de cáncer asociado al alcohol. Además, el consumo crónico de cantidades excesivas de alcohol incrementa la producción de la enzima CYP2E1, que no sólo genera acetaldehído por degradación del etanol, sino que transforma varias nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos en sus metabolitos genotóxicos. Aunque el acetaldehído puede ser metabolizado a acetato, un compuesto no tóxico, las aldehído deshidrogenasas, que son las enzimas que catalizan la reacción, pueden estar inactivas o ser menos eficaces por causas inherentes en determinados grupos de personas (en especial, en los asiáticos orientales), por lo que el riesgo de cáncer asociado al consumo de bebidas alcohólicas es sustancialmente más elevado en estos casos.

El etanol también es teratógeno y causa **fetopatía alcohólica,** que se caracteriza por un retraso en el crecimiento craneofacial, tanto antes como después del parto, y por problemas neurocognitivos. Además, puede causar un retraso del crecimiento físico, que es más acusado en los niños que en las niñas. El grado de incapacidad que puede producir la fetopatía alcohólica es variable y, probablemente, depende de la cantidad de alcohol ingerido por la madre y de la etapa de la gestación en que se consume. A este respecto, es posible que algunas mujeres beban sin moderación al principio de su embarazo, cuando todavía desconocen que están embarazadas. Por ello, el método preventivo más sencillo (la evitación del estímulo cuando se necesita) no resulta práctico. La fetopatía alcohólica se ha inducido a ratas y ratones de laboratorio, y tras evaluar los estudios realizados con modelos animales se han postulado varias hipótesis sobre los mecanismos de estos efectos tóxicos. Se cree que las anomalías faciales se deben a la apoptosis de las células de la cresta neural durante la gastrulación o la neurulación. La exposición del embrión al alcohol puede reducir la producción de ácido retinoico, un compuesto esencial para la morfogénesis normal. Otros posibles mecanismos son la formación de radicales libres, la rotura de las bicapas lipídicas de la membrana celular y la interferencia en la actividad de los factores del crecimiento.

El consumo excesivo de alcohol también aumenta el riesgo de pancreatitis, ictus hemorrágico e infarto de miocardio. La fisiopatología de la miocardiopatía alcohólica es compleja y parece que en ella intervienen la muerte celular y cambios patológicos en la función de los miocitos.

Por otra parte, la ingestión de alcohol de leve a moderada protege del riesgo cardiovascular. En particular, se cree que el vino tinto tiene un efecto protector gracias a que, además de etanol, contiene resveratrol y otros polifenoles; se han postulado varios mecanismos cardioprotectores, como la mejora de la función endotelial y los efectos sobre la hemostasia. Sin embargo, si se tiene en cuenta que los datos que sustentan los beneficios del consumo moderado de alcohol proceden de estudios observacionales, y no experimentales, no debe descartarse la posibilidad de que las personas que, por sus hábitos o por factores genéticos o de otro tipo, beben cantidades moderadas de alcohol tengan una menor predisposición a sufrir enfermedades cardiovasculares en general. Por tanto, la relación entre el consumo moderado de alcohol y la protección de la salud podría ser, en realidad, consecuencia de un factor de confusión. En ese caso, no sería muy recomendable animar a beber alcohol a personas que no lo consumen.

Aflatoxinas

En 1960, una enfermedad desconocida mató a más de 100 000 pavos en granjas de Inglaterra, además de otras aves y animales de granja. Las muertes se relacionaron con lotes específicos de harina de cacahuete y, finalmente, con metabolitos secundarios del moho *Aspergillus flavus;* estos compuestos se denominaron aflatoxinas. La más importante, la aflatoxina B_1 (AFB_1 de *blue,* por la fluorescencia azul de la sustancia bajo la luz ultravioleta), causa toxicidad hepática aguda y cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular) en varias especies de mamíferos y en otros animales. Su metabolito inmediato es un epóxido exocíclico inestable que reacciona con el ADN formando un potente aducto mutágeno en la posición N7 de la guanina. En estudios realizados en el laboratorio se ha comprobado que incorporada en el pienso incluso a concentraciones muy bajas, la AFB_1 produce tumores hepáticos en modelos murinos. La administración concomitante de fármacos que inducen las glutatión-S-transferasas, como el antihelmíntico oltipraz [5-(2-pirazinil)-4-metil-1,2-ditiol-3-tiona], confiere a estos animales resistencia a la carcinogenia inducida por la AFB_1. En la actualidad se están realizando ensayos para determinar si esta quimioprevención también es eficaz en el ser humano.

Como se ha indicado anteriormente, las aflatoxinas tienen varios metabolitos no tóxicos, entre ellos el conjugado con glutatión y un producto de la hidrólisis que se une a residuos de lisina de las proteínas, como la albúmina sérica. Mediante el análisis de los aductos de aflatoxina y de otros biomarcadores en sangre y orina puede conocerse la exposición a las aflatoxinas que se han ingerido en la dieta durante los 2 o 3 meses anteriores, y en las regiones tropicales donde la contaminación por aflatoxinas es endémica y la alimentación en las zonas rurales se limita a productos básicos, durante varios años.

En estudios epidemiológicos con poblaciones de África y China en los que se han utilizado estos marcadores se ha demostrado que las aflatoxinas causan carcinoma hepatocelular, tanto de forma directa como actuando sinérgicamente con las lesiones hepáticas producidas por el virus de la hepatitis B. La vacunación contra este virus y la reducción de la exposición a aflatoxinas reducen el riesgo de cáncer de hígado, que causa anualmente 500 000 muertes en todo el mundo.

Arsénico

En varias partes del mundo, como en regiones de Bangladesh, Taiwán, Bengala Occidental, Chile, Argentina y Estados Unidos, el agua freática contiene de forma natural altas concentraciones de arsénico inorgánico (hasta miles de microgramos por litro). Parte de esta agua se toma de pozos subterráneos y en ocasiones se utiliza como agua potable sin haberla sometido a un tratamiento adecuado. A veces se encuentran fuentes de agua más seguras pero, debido a diversas restricciones, cientos de miles de personas han sufrido arsenicismo (intoxicación crónica por arsénico) y hay millones que corren riesgo de sufrir cáncer.

El arsenicismo se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, vasculopatía periférica, trastornos cerebrovasculares, trastornos cardiovasculares y otras afecciones crónicas. Las lesiones cutáneas y las patologías vasculares periféricas inducidas por el arsénico son bien conocidas e incluyen una pigmentación anormal, queratosis, la denominada *blackfoot disease* (una alteración vascular de las piernas) y el síndrome de Raynaud en los dedos de las manos y los pies. Puede observarse tanto hiperpigmentación como hipopigmentación, de manera característica en las plantas de los pies, las palmas de las manos y el tronco. También se aprecia hiperqueratosis en las palmas y las plantas. De acuerdo con un estudio epidemiológico, estas lesiones cutáneas pueden aparecer a concentraciones más bajas (decenas de microgramos por litro) que otros efectos tóxicos del arsénico. La *blackfoot disease* era endémica en el suroeste de Taiwán, donde el arsénico se encontraba en altas concentraciones en los pozos artesianos, y alcanzó su máxima incidencia a finales de la década de 1950, antes de la introducción de agua potable de fuentes más seguras. La enfermedad tiene una evolución característica: los primeros signos son trastornos vasculares periféricos preclínicos, a los que les siguen cambios progresivos del color de la piel desde los dedos de los pies y hacia los tobillos. Más tarde aparece una sensación de entumecimiento y frío en las piernas, seguida de claudicación intermitente y, por último, gangrena, ulceración y amputaciones espontáneas o quirúrgicas. Se desconoce por qué esta enfermedad no se observa en otras regiones en las que la exposición al arsénico por vía oral también es elevada y crónica.

En estudios epidemiológicos se han observado asociaciones entre la exposición a concentraciones elevadas de arsénico (cientos de microgramos por litro) y varias enfermedades cardiovasculares, como hipertensión y cardiopatía isquémica, y también entre las concentraciones urinarias de arsénico y las de marcadores circulantes de la inflamación y de la lesión endotelial, como la molécula de adhesión intracelular de tipo 1 soluble (sICAM-1) y la molécula de adhesión vascular también de tipo 1 soluble (sVCAM-1), que son indicativas del riesgo cardiovascular. Además, en estudios recientes con ratones deficitarios en apoproteína E (que son vulnerables al desarrollo de ateroesclerosis) se ha comprobado que la exposición a arsénico inorgánico puede aumentar el riesgo cardiovascular. Todavía no se han descubierto los mecanismos por los que se producen estos efectos, ni tampoco el grado de riesgo cardiovascular que supone el consumo de agua de bebida que contenga concentraciones más bajas de arsénico.

Se sabe que el arsénico inorgánico es cancerígeno para el ser humano y, en ocasiones, se ha asociado con casos de cáncer de piel, vejiga urinaria y pulmón. Las asociaciones con otros tipos de cáncer (p. ej., de hígado o de próstata) son menos claras. La relación causal con el cáncer se ha demostrado en comunidades que sufren una exposición continua al arsénico en el agua de bebida, en especial en Taiwán y en Chile, habiéndose establecido patrones claros de dosis-respuesta. El cáncer de piel aparece a menudo, aunque no siempre, en zonas donde se han producido lesiones queratósicas no malignas, y tiende a ser de tipo no melanoma. No se han encontrado modelos animales adecuados del cáncer inducido por arsénico; sin embargo, además de los efectos observados en cohortes humanas, se han utilizado modelos experimentales para determinar posibles mecanismos cancerígenos, como la genotoxicidad indirecta, los efectos sobre el control del ciclo celular, las lesiones oxidativas y la interferencia en la reparación o la metilación del ADN. También hay otros factores que pueden aumentar el riesgo de cáncer inducido por arsénico, como el estado nutricional, los polimorfismos genéticos y la exposición concomitante a otras toxinas.

Exposición profesional

Existen varios tipos de exposición profesional que pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer y otras enfermedades. En general, las cifras de exposición en la industria son mucho más elevadas que las del ambiente general. Gracias a que se han caracterizado y minimizado importantes exposiciones profesionales muy perjudiciales, se ha conseguido disminuir los casos de carcinogenia laboral. Sin embargo, huelga decir que no siempre se obliga a establecer límites a la exposición a tóxicos en este

contexto y que en ocasiones no se cumplen las normativas vigentes, por lo que determinados grupos de trabajadores en algunas industrias o países continúan corriendo un riesgo excesivo de presentar una o más formas de cáncer.

Uno de los primeros investigadores en describir la carcinogenia profesional fue Percivall Pott, un cirujano inglés que en el siglo XVIII dedujo que «el depósito de hulla en los pliegues del escroto» causaba cáncer de escroto en los deshollinadores jóvenes que, para evitar mancharse la ropa, trabajaban desnudos. Algunos ejemplos de exposición laboral a tóxicos en los siglos XIX y XX son: *a)* el benceno, que provoca enfermedades de la médula ósea como anemia aplásica y leucemia mielógena aguda; *b)* la 2-naftilamina utilizada en la fabricación de tintes, que aumenta el riesgo de sufrir cáncer de vejiga urinaria; *c)* varios metales que pueden producir cáncer de pulmón, y *d)* el amianto, causante de cáncer de pulmón y mesotelioma. Además, se han identificado otras sustancias químicas, industrias y procesos industriales cancerígenos.

Amianto, sílice, polvos y metales

Muchos casos de lesiones pulmonares de causa profesional son o han sido consecuencia de la inhalación de fibras o polvos como amianto, sílice cristalina, talco y polvo de carbón, así como diversos metales. El **amianto** es cancerígeno para el pulmón y el mesotelio tras una exposición prolongada a fibras respirables de dimensiones específicas. Se calcula que el uso en el pasado de productos que contenían amianto en la construcción naval, la construcción de edificios, la industria textil y otras industrias ha causado 200 000 muertes por cáncer en los países industrializados. Además, debido a la latencia característica de esta enfermedad, muchas personas continúan falleciendo en la actualidad. En partes de India y de otros países de Asia sigue habiendo exposiciones profesionales perjudiciales al amianto. Otra cuestión importante es que el amianto y el humo del tabaco actúan de forma sinérgica, por lo que el riesgo de cáncer de pulmón (aunque no el de mesotelioma, que no es causado por el tabaco) debido a la exposición a ambos tóxicos es muy superior que el que causa cada factor por separado. La potencia tóxica y cancerígena de las fibras de amianto varía en función de sus dimensiones, sus propiedades químicas de superficie y su biopersistencia. Los mecanismos por los que se producen las lesiones en los pulmones y la pleura incluyen la producción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno por los macrófagos que intentan destruir las fibras. El amianto también causa **asbestosis,** una enfermedad respiratoria no cancerosa pero grave caracterizada por la aparición de lesiones fibróticas en el parénquima pulmonar que limitan el intercambio gaseoso.

La **antracosis** o **neumoconiosis** es otra enfermedad pulmonar fibrótica no maligna (pero potencialmente mortal) inducida por la exposición excesiva al polvo de carbón. En su forma más simple, no limita la respiración de forma acusada, sino que afecta sólo a partes pequeñas del pulmón. Sin embargo, puede evolucionar y agravarse incluso cuando la exposición no es continua, causando enfisema grave. Por otro lado, cabe señalar que el polvo de carbón no aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Aunque la exposición profesional al polvo de carbón en Estados Unidos se ha limitado en las últimas décadas gracias a la aplicación de reglamentos pertinentes y se han reducido las explotaciones mineras subterráneas, miles de mineros del carbón de otros países, en especial de China, corren riesgo de sufrir antracosis y enfermedades similares.

La exposición profesional a **metales** como el arsénico, el cadmio, el cromo (VI) y el níquel aumenta el riesgo de cáncer de pulmón de muchos trabajadores; en algunos casos, también aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad nasal y los senos paranasales. Se han descrito un gran número de mecanismos implicados, tanto genéticos como epigenéticos.

La sobreexposición a determinados metales también puede causar enfermedades no malignas. La exposición crónica al cadmio, por ejemplo, provoca nefropatías. En 1950 se informó por primera vez de las anomalías de la función renal en trabajadores del cadmio, caracterizadas por proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular, unos hallazgos que se han confirmado en numerosas investigaciones. La proteinuria afecta a proteínas de bajo peso molecular como la microglobulina β_2, la proteína de unión a retinol, la lisozima y cadenas ligeras de inmunoglobulinas; normalmente, estas proteínas se filtran en el glomérulo y se reabsorben en el túbulo proximal. Los trabajadores expuestos al cadmio también presentan una tasa más elevada de cálculos renales, probablemente debido a la afectación del metabolismo del calcio como consecuencia de las lesiones renales. La disfunción renal tubular aparece sólo cuando se alcanza una concentración mínima de cadmio en la corteza renal. Este umbral varía en función de la persona, pero se ha calculado que es de aproximadamente 200 μg/g en peso húmedo. En varios estudios sobre la prevalencia de la proteinuria en los trabajadores expuestos se ha concluido que la inhalación continuada de más de 0,03 mg/m^3 durante 30 años aumenta el riesgo de disfunción tubular. Además, la evitación de la exposición no siempre detiene la evolución de la enfermedad en los trabajadores que han sufrido lesión renal inducida por el cadmio, y la tasa de filtración glomerular puede reducirse progresivamente hasta que el paciente acaba presentando insuficiencia renal terminal. La evolución de la enfermedad puede depender de la cantidad de cadmio en el organismo y de la gravedad de la proteinuria en la última exposición. Salvo si la lesión renal es significativa, la concentración de cadmio en la orina es indicativa de la cantidad de metal en el organismo.

Aunque esta lesión renal se debe, claramente, a la acumulación de cadmio en el órgano, no se conoce el mecanismo molecular por el que se produce. Una de las hipótesis es que la metalotioneína, una proteína que se une al cadmio, sintetizada en el hígado y el riñón, facilita el transporte del cadmio al riñón y su retención en el órgano.

Hidrocarburos clorados

Los hidrocarburos clorados de bajo peso molecular se usan ampliamente en la industria y en otros ámbitos. El cloruro de vinilo, por ejemplo, es un gas que se utiliza para fabricar policloruro de vinilo (PVC). El cloruro de vinilo gaseoso no es irritante ni tóxico de forma aguda (excepto a concentraciones muy altas con efectos narcóticos), pero los trabajadores que estuvieron inicialmente en contacto con PVC se expusieron a concentraciones bastante elevadas. En la década de 1970, tras la exposición al cloruro de vinilo se registraron casos de angiosarcoma, una forma poco habitual de cáncer de hígado, tanto en ratas de laboratorio como en trabajadores; desde entonces, se han establecido límites estrictos en la mayoría de los lugares de trabajo. La carcinogenia se debe al metabolito epóxido del cloruro de vinilo. Alrededor del 98 % de los aductos de ADN con epóxido de cloruro de vinilo son benignos, pero el 2 % restante son aductos de eteno con guanina y citosina muy mutágenos. Estos aductos de eteno, que se forman también a diario por el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, suelen eliminarse mediante la reparación por escisión de bases, pero cuando las alteraciones del ADN son suficientemente frecuentes, este mecanismo de reparación no es 100 % eficaz. Por ello, se ha demostrado que las exposiciones a concentraciones elevadas de cloruro de vinilo y a genotoxinas similares son

cancerígenas, mientras que la exposición a concentraciones más bajas puede no serlo. Por ejemplo, en un experimento en que se expuso a ratas de laboratorio a dosis bajas de cloruro de vinilo, este producto causó alteraciones precancerosas (focos preneoplásicos) con una incidencia no distinguible de las observadas en un grupo de control no expuesto.

El tricloroetileno (TCE) y el tetracloroetileno (o percloretileno) son disolventes utilizados para desengrasar y limpiar en seco. Todos estamos expuestos a cantidades mínimas de TCE y percloretileno en el aire ambiental. La exposición a concentraciones elevadas de TCE causa tumores renales, pero no ocurre lo mismo con valores bajos o moderados. Ello se debe a que, a dosis bajas, el TCE se degrada a metabolitos no tóxicos que se eliminan fácilmente, mientras que con la exposición a dosis elevadas se satura la vía de desintoxicación y se activa una segunda vía por la que se genera S-(1,2-diclorovinil)-L-cisteína (DCVC), un metabolito nefrotóxico. La lesión renal que causa la DCVC es un precursor necesario para inducir los tumores renales causados por TCE. La exposición no tóxica a TCE aumenta la expresión de genes asociados con el estrés, el metabolismo de la DCVC, la proliferación y reparación celular, y la apoptosis, por lo que protege las células de los túbulos renales. Por lo que respecta al percloretileno, no es cancerígeno para el ser humano, probablemente porque se elimina en su práctica totalidad mediante la activación metabólica.

Contaminación atmosférica

La toxicidad debida a la contaminación del aire ambiental depende tanto del tipo de contaminante como de su concentración. Como ocurre con la exposición a otros contaminantes ambientales, la contaminación atmosférica afecta sobre todo a la población que vive en zonas en las que no se dispone de recursos o de protección contra estas agresiones. Los contaminantes que generan los combustibles al quemarse son una fuente importante de toxicidad; en la mayoría de ciudades y barrios periféricos, los gases de escape de los automóviles que funcionan con gasolina o gasóleo son la principal fuente de contaminantes. Los vehículos de motor fabricados en los últimos años tienen unas emisiones mucho más limpias que los que se fabricaban antes de la década de 1970, pero el número de vehículos continúa aumentando y los gases de escape que emiten se encuentran a ras del suelo, por lo que su dilución en el aire más limpio es limitada.

En algunos lugares es frecuente el uso de combustibles de baja calidad en lugares cerrados; por ejemplo, en hogares poco ventilados de China, Nepal, México y otros países se emplea carbón, hulla y estiércol de vaca seco para cocinar y calentar la casa. Las concentraciones de contaminantes medidos en estos hogares superan en dos órdenes de magnitud los valores de contaminación del exterior. Como consecuencia de esta exposición en su domicilio, las mujeres y los niños, especialmente, corren riesgo de sufrir bronquitis crónica, disnea y, finalmente, enfermedad pulmonar intersticial. Además, el poder cancerígeno del humo de hulla es 1 000 veces superior al del humo del tabaco, según indicó un ensayo en que se estudiaron tumores cutáneos en modelos murinos. Las mujeres chinas que utilizan hulla en sus hogares tienen cantidades muy elevadas de aductos de guanina-benzo[a]pireno, y la mortalidad por cáncer de pulmón en esta población es ocho veces superior a la media nacional de las mujeres.

La combustión genera miles de sustancias químicas, en función del material quemado, además de otras sustancias inherentes al proceso de combustión. Algunas de ellas son el monóxido de carbono, irritantes orgánicos como el formaldehído y la acroleína, óxidos de nitrógeno, el dióxido de azufre, el amoníaco, el cianuro de hidrógeno y el fluoruro de hidrógeno, entre otras sustancias potencialmente tóxicas. También se forman abundantes compuestos semivolátiles y no volátiles que quedan adsorbidos en la fase de partículas del humo. Además, los metales presentes en el material quemado no se destruyen y también pueden ser tóxicos de forma aguda y crónica si se inhalan con el humo.

En determinadas condiciones químicas y meteorológicas, el aire contaminado puede alcanzar valores de acidez poco habituales, y la inhalación de aerosoles ácidos puede producir broncoconstricción y disminuir la eficacia de la depuración mucociliar. Por otra parte, la acción de la radiación ultravioleta presente en la luz solar sobre los óxidos de nitrógeno y los hidrocarburos reactivos da lugar a la formación de bruma industrial (*smog*), que contiene concentraciones significativas de sustancias químicas oxidantes como el ozono, algunos peróxidos y el nitrato de peroxiacetilo. La exposición aguda y subcrónica a concentraciones tóxicas de estas sustancias oxidantes puede causar inflamación e irritación, descamación del epitelio y pérdida de cilios, mientras que la exposición crónica produce fibrosis y EPOC, probablemente a través de la alteración del metabolismo del colágeno y la elastina.

Los efectos pulmonares de los contaminantes atmosféricos dependen, en parte, de su solubilidad en agua. El dióxido de azufre, por ejemplo, se disuelve fácilmente en las membranas mucosas de las vías respiratorias altas por lo que, normalmente, no alcanza los pulmones. Sin embargo, la disolución de este gas no es instantánea, por lo que el ejercicio o la hiperventilación permiten que una parte del bióxido de azufre inhalado alcance las vías respiratorias bajas donde, si sus concentraciones son suficientes, puede provocar broncoconstricción. Los asmáticos son especialmente sensibles a este efecto.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Los tratamientos de la exposición a tóxicos se dirigen, en su mayor parte, a los pacientes que han sufrido intoxicaciones agudas. Sin embargo, una parte sustancial de la morbilidad asociada a los factores ambientales se debe a la exposición crónica y sólo es clínicamente evidente pasados varios años o, incluso, décadas de la agresión inicial. De hecho, por lo general no existen tratamientos específicos para las lesiones causadas por la exposición tóxica crónica, y los tipos de tratamiento del cáncer utilizados son independientes de las causas subyacentes.

Teóricamente, el cáncer y otras enfermedades crónicas causadas por el tabaquismo o el consumo excesivo de alcohol, entre otros hábitos, son totalmente prevenibles, y aunque se han realizado progresos en este sentido, todavía puede mejorarse la prevención. Sin embargo, su erradicación completa no es un objetivo realista. La exposición laboral a tóxicos está bien controlada en la mayoría de los países desarrollados, pero continúa siendo un problema en los países en vías de industrialización. Los datos epidemiológicos indican que determinados alimentos como el pescado salado al estilo chino (que contiene elevadas concentraciones de dimetilnitrosamina, una sustancia cancerígena) y otros alimentos contaminados con aflatoxinas aumentan el riesgo de cáncer de la población, y que, en general, el consumo de hortalizas y vegetales lo disminuye. Se continúan realizando estudios para determinar cuáles son las características o los componentes de la dieta que modifican el riesgo. La obesidad (y quizá el sedentarismo) es un factor de riesgo de cáncer cada vez más importante, probablemente combinado con la exposición ambiental y con otros factores.

La exposición ambiental incluye mezclas complejas de sustancias, algunas de las cuales no se han caracterizado por completo. Los ensayos toxicológicos tradicionales de sustancias aisladas o de mezclas simples pueden proporcionar resultados de escasa relevancia o ser poco concluyentes. El estudio de los tóxicos puede beneficiarse de la información generada a través de técnicas de micromatrices y otras herramientas de la genómica, la preoteómica y la metabolómica. Nuestros microbiomas (es decir, los microorganismos que conviven con nosotros) son hasta 10 veces más numerosos que nuestras propias células, y podrían afectar a nuestra respuesta a las exposiciones ambientales por mecanismos que todavía se desconocen. Desde una perspectiva más amplia, se espera que la investigación básica y aplicada y los estudios sobre los mecanismos toxicológicos permitan conocer las interconexiones entre los factores genéticos, ambientales y de otros tipos que son causantes de enfermedades, con el objetivo de mejorar la seguridad del ambiente y la salud de la población.

Lecturas recomendadas

Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010;26:5–13. *(Estudia las bases fisiopatológicas y moleculares de las lesiones cerebrales de tipo hipóxico y citotóxico.)*

Hall AH, Saiers J, Baud F. Which cyanide antidote? *Crit Rev Toxicol* 2009;39:541–552. *(Estudia los mecanismos, la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad, y los argumentos toxicológicos de los antídotos para la intoxicación por cianuro disponibles en Estados Unidos y otros países.)*

Hecht SS. Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008;21:160–171. *(Una revisión realizada por uno de los principales investigadores en este ámbito.)*

International Agency for Cancer Research (IARC). Continuing series of monographs. Available at http://monographs.iarc.fr/. *(Como continuación de la labor desempeñada desde 1971, el IARC reúne a grupos de expertos encargados de evaluar los estudios publicados relativos a la determinación de los efectos cancerígenos probables, posibles o demostrados de varias exposiciones y agentes químicos, biológicos y físicos. Hasta la fecha, este organismo ha caracterizado 107 sustancias y exposiciones cancerígenas para el ser humano.)*

Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. *(Un libro de texto exhaustivo sobre toxicología que proporciona una base sólida para comprender esta materia. Incluye apartados sobre principios generales, toxocinética, toxicidad no específica, toxicidad específica de órganos, agentes tóxicos, toxicología ambiental y aplicaciones de la toxicología, así como un capítulo sobre toxicología clínica.)*

Lang CH, Frost RA, Summer AD, et al. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2180–2195. *(Explica los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales el alcohol afecta a la función del miocardio y la musculatura esquelética, con especial hincapié en las alteraciones de las vías de señalización que regulan la síntesis proteica.)*

Luch A. Nature and nurture—lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005;5:113–125. *(Repasa los mecanismos de la carcinogenia inducida por sustancias químicas.)*

Sant'Anna LB, Tosello DO. Fetal alcohol syndrome and developing craniofacial and dental structures—a review. *Orthod Craniofacial Res* 2006;9:172–185. *(Revisa estudios clínicos y experimentales, explica estrategias de tratamiento y sugiere vías de investigación.)*

Schumacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:271–298. *(Se centra especialmente en los datos relativos al riesgo de enfermedades debidas a la exposición a concentraciones bajas de arsénico.)*

Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360. *(Una revisión realizada por algunos de los principales investigadores en la materia.)*

States JC, Srivastava S, Chen Y, Barchowsky A. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol Sci* 2009;107:312–323. *(Una revisión de datos epidemiológicos y experimentales.)*

Tauxe RV. Emerging foodborne pathogens. *Int J Food Microbiol* 2002;78: 31–41. *(Una visión general de las fuentes habituales de intoxicaciones alimentarias.)*

Tseng C-H. Blackfoot disease and arsenic: a never-ending story. *J Environ Sci Health* 2005;23:55–74. *(Una revisión realizada por uno de los principales investigadores en la materia.)*

Toxnet. Available at http://toxnet.nlm.nih.gov/. *(Esta fuente del Gobierno estadounidense subvencionada por la National Library of Medicine incluye una amplia base de datos de sustancias tóxicas y artículos sobre toxicología.)*

Tzipori S, Sheoran A, Akiyoshi D, et al. Antibody therapy in the management of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:926–941. *(Explica la estructura y el mecanismo de acción de las toxinas Shiga sintetizadas por* E. coli *O157:H7 y por otras bacterias enteropáticas, las manifestaciones y el tratamiento del síndrome urémico-hemolítico, y la posible utilidad del tratamiento con anticuerpos.)*

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057–1067. *(Se ha postulado que el oxígeno hiperbárico ayuda a tratar la intoxicación por monóxido de carbono, y esta terapia se utiliza desde 1960; este estudio demuestra su eficacia clínica para la reducción del déficit cognitivo a las 6 semanas y a los 12 meses.)*

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2004;14:473–486. *(Una revisión realizada por algunos de los principales investigadores en la materia.)*

IX

Fronteras en farmacología

Golan3e_CH53_cast.indd 897 18/03/12 20:18

53

Proteínas terapéuticas

Quentin J. Baca, Benjamin Leader y David E. Golan

INTRODUCCIÓN Y CASO 898-899
USOS DE LAS PROTEÍNAS EN MEDICINA 900
Grupo I: enzimas y proteínas reguladoras 900
Grupo II: proteínas dirigidas 901
Grupo III: vacunas proteicas 912
Grupo IV: proteínas diagnósticas 913
RETOS DE LA TERAPÉUTICA BASADA EN PROTEÍNAS 915
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN 916
Lecturas recomendadas 916

INTRODUCCIÓN

Las proteínas tienen las funciones más dinámicas y diversas de todas las macromoléculas del organismo, al catalizar reacciones bioquímicas, formar receptores y canales en las membranas, servir de armazón intra y extracelular, y transportar moléculas de una célula a otra o de un órgano a otro. En la actualidad se calcula que hay cerca 25 000 genes codificadores de proteínas en el genoma humano y, con el corte y empalme alternativo de los genes y la modificación postraducción de las proteínas (p. ej., por escisión, fosforilación, acilación y glucosilación), el número de proteínas funcionalmente distintas probablemente es mayor. Desde la perspectiva de los mecanismos de las enfermedades, estas estimaciones son un reto inmenso para la medicina moderna, porque cuando alguna de estas proteínas contiene mutaciones u otras anomalías o se encuentra a una concentración anormalmente alta o baja, puede producirse una enfermedad. Sin embargo, desde la perspectiva del tratamiento, estas estimaciones representan una formidable oportunidad en cuanto a la implementación de la terapéutica con proteínas para aliviar la enfermedad. En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado para uso clínico más de 145 proteínas o péptidos diferentes y se están desarrollando muchos más.

El tratamiento con proteínas tiene diversas ventajas sobre los fármacos de molécula pequeña. En primer lugar, las proteínas suelen tener un conjunto de funciones muy específicas y complejas que no pueden ser imitadas por compuestos químicos simples. Segundo, debido a que la acción de las proteínas es muy específica, con frecuencia el potencial de las proteínas terapéuticas para interferir en los procesos biológicos normales y provocar efectos adversos es menor. Tercero, debido a que el organismo produce de forma natural muchas de las proteínas que se utilizan en terapéutica, estos fármacos a menudo son bien tolerados y es menos probable que desencadenen respuestas inmunitarias. Cuarto, en enfermedades con pérdida o mutación de un gen, el tratamiento con proteínas puede ser un tratamiento restitutivo eficaz sin necesidad de genoterapia, no disponible en la actualidad para la mayoría de trastornos genéticos. Quinto, el desarrollo clínico y el tiempo de autorización por la FDA de proteínas terapéuticas pueden ser más rápidos que los de los fármacos de molécula pequeña. En un estudio publicado en 2003 se observó que el desarrollo clínico medio y el tiempo de aprobación fueron más de 1 año más rápidos para 33 proteínas terapéuticas autorizadas entre 1980 y 2002 que para 294 fármacos de molécula pequeña autorizados durante el mismo período. Por último, debido a que las proteínas tienen una forma y función exclusivas, las empresas pueden obtener la protección de patentes trascendentales para las proteínas terapéuticas. Las dos últimas ventajas hacen atractivas a las proteínas desde una perspectiva económica en comparación con los fármacos de molécula pequeña.

Un número relativamente pequeño de proteínas terapéuticas se purifican a partir de la fuente natural, como las **enzimas pancreáticas** de páncreas de cerdo y el **inhibidor de la α_1-proteinasa** de una mezcla de plasmas humanos. En cambio, la mayoría de proteínas terapéuticas se producen ahora por técnicas de ingeniería genética y se purifican a partir de una amplia variedad de organismos. Los sistemas de producción de las proteínas recombinantes incluyen bacterias, levaduras, células de insectos, células de mamíferos y animales y plantas transgénicos. El sistema de elección puede venir dictado por el coste de la producción o las modificaciones de la proteína (p. ej., glucosilación, fosforilación o escisión proteolítica) necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, las bacterias no realizan reacciones de glucosilación y los demás sistemas biológicos mencionados anteriormente producen un tipo o patrón de glucosilación diferente. Los patrones de glucosilación proteica pueden tener un efecto espectacular en la actividad, la semivida y la inmunogenicidad de la proteína recombinante en el organismo. Por ejemplo, la semivida de la **eritropoyetina** natural, un factor de crecimiento importante en la producción de los eritrocitos, puede alargarse aumentando la glucosilación de la proteína. La **darbepoetina α** es un análogo de la eritropoyetina recombinante manipulada para contener dos aminoácidos adicionales que son sustratos de las reacciones de glucosilación ligadas a N. Cuando se expresa en células de ovario de hámster chino, el análogo se sintetiza con cinco (en vez de tres) cadenas de hidratos de carbono ligadas a N; esta modificación hace que la semivida de la darbepoetina sea tres veces más larga que la de la eritropoyetina.

Quizá el mejor ejemplo de las tendencias en la producción y el uso de proteínas terapéuticas viene dado por la historia de la insu-

Golan3e_CH53_cast.indd 898 18/03/12 20:18

CASO

M. R. es un viajante de comercio de 55 años que acude al servicio de urgencias de un pequeño hospital rural con dolor torácico izquierdo y aturdimiento. El dolor había empezado súbitamente hacía 1 hora mientras transportaba una voluminosa caja. Al principio, pensaba que iba a morirse, pero el dolor y el aturdimiento mejoraron con el reposo y finalmente se resolvieron en 20 min. Niega otros síntomas y no tiene antecedentes médicos. No toma ninguna medicación, no fuma y su padre murió de forma inesperada en un accidente automovilístico a los 53 años. A la exploración física, no tiene fiebre, tiene una frecuencia cardíaca de 100 lat/min, una presión arterial de 150/90 mm Hg y una frecuencia respiratoria de 16 resp/min. La pulsioximetría es del 96 % con flujo de oxígeno a 2 l/min por cánula nasal. Parece estar bien, y del resto de la exploración física destaca un cuarto tono cardíaco. No hay signos de sangre oculta en heces. El ECG muestra taquicardia sinusal, sin elevación del segmento ST. El análisis bioquímico de urgencia muestra concentraciones normales de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, urea y creatinina. Los biomarcadores cardíacos y los estudios de coagulación están pendientes. M. R. es tratado con ácido acetilsalicílico, metoprolol y nitroglicerina sublingual al llegar a urgencias.

Al ingresar en el hospital, la troponina T asciende a 1,34 ng/ml (normal, 0-0,1 ng/ml) y el paciente desarrolla una depresión del segmento ST de 2 mm en las derivaciones V_1-V_3 cuando tiene dolor torácico. En este momento también es tratado con heparina, abciximab y clopidogrel, y el dolor torácico se resuelve. Su estado clínico es estable por la noche.

Sin embargo, al día siguiente presenta un dolor torácico subesternal opresivo y diaforesis, y el ECG muestra una elevación de 4 mm del segmento ST en las derivaciones V_2-V_4. Al no disponer de cateterización cardíaca en el centro cardíaco regional durante al menos 4 h, M. R. es tratado con tenecteplasa en la unidad de cuidados coronarios y continúa el tratamiento con ácido acetilsalicílico, metoprolol, nitroglicerina, heparina y clopidogrel, pauta con la que se estabiliza.

Después de 5 días de hospitalización sin incidentes, M. R. es trasladado al centro cardíaco regional para la cateterización, con un diagnóstico de angina inestable que evolucionó a infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Los planes ambulatorios incluyen rehabilitación cardíaca y tratamiento con ácido acetilsalicílico, metoprolol, enalapril, espironolactona y nitroglicerina sublingual a demanda.

Preguntas

1. ¿Por qué mecanismo actúa la tenecteplasa?
2. ¿En qué se diferencia la acción de la tenecteplasa de la heparina?
3. ¿Por qué mecanismo actúa el abciximab?
4. ¿Cómo aumentaría el abciximab la función del clopidogrel y del ácido acetilsalicílico en este caso?

lina en el tratamiento de la **diabetes mellitus** de **tipo 1** y **2.** De no tratarse, la diabetes de tipo 1 es una enfermedad que produce una consunción grave y la muerte por falta de insulina, una hormona proteica que incita a las células a realizar numerosas funciones relacionadas con la homeostasis de la glucosa y el metabolismo intermedio. En 1922, la insulina se purificó por primera vez de páncreas bovino y porcino y se utilizó en inyección diaria para salvar la vida de pacientes con diabetes de tipo 1. Al menos tres problemas impidieron el amplio uso de este tratamiento proteico: primero, la disponibilidad de pancreasas animales para purificar la insulina; segundo, el coste de la purificación de la insulina de páncreas animal, y tercero, la reacción inmunitaria de algunos pacientes frente a la insulina animal. Estos problemas se solucionaron al aislar el gen de la insulina humana y genomanipular *Escherichia coli* para expresar la insulina humana por técnicas de ingeniería genética. Con el crecimiento de cantidades industriales de estas bacterias, se consiguió la producción a gran escala de insulina humana. La insulina resultante era abundante, económica, de baja inmunogenicidad y libre de otras sustancias pancreáticas animales. La **insulina recombinante,** autorizada por la FDA en 1982, fue la primera proteína terapéutica recombinante comercialmente disponible y ha sido el principal tratamiento de la diabetes de tipo 1 (y un tratamiento importante para la diabetes de tipo 2) desde entonces.

Las proteínas producidas por recombinación pueden tener otros beneficios en comparación con las proteínas no recombinantes. Primero, la transcripción y traducción de un gen humano exacto puede aumentar la actividad específica de la proteína y disminuir la probabilidad de rechazo inmunitario. Segundo, las proteínas recombinantes con frecuencia se producen de forma más eficaz y económica y en una cantidad potencialmente ilimitada. Un llamativo ejemplo se encuentra en el tratamiento proteico de la enfermedad de Gaucher, un trastorno congénito crónico del metabolismo lipídico causado por una deficiencia de la **β-glucocerebrosidasa** (también conocida como glucosilceramidasa), que se caracteriza por hepatoesplenomegalia, aumento de la pigmentación cutánea y lesiones óseas dolorosas. Al principio se utilizaba β-glucocerebrosidasa purificada de placenta humana para tratar esta enfermedad, pero esto requiere purificar la proteína de 50 000 placentas por paciente y año, lo que claramente pone un límite práctico a la cantidad de proteína purificada disponible. Posteriormente se desarrolló e introdujo una forma recombinante de β-glucocerebrosidasa, de la que no sólo se dispone de cantidades suficientes para tratar a muchos pacientes con la enfermedad, sino que también se elimina el riesgo de enfermedades transmisibles (p. ej., por virus o priones) asociadas a la purificación de la proteína derivada de placentas humanas. Esto también muestra un tercer beneficio de las proteínas recombinantes respecto a las no recombinantes –la reducción de la exposición a enfermedades humanas o animales.

Una cuarta ventaja es que las técnicas de ingeniería genética permiten modificar una proteína o seleccionar una variante génica concreta para mejorar la función o la especificidad. De nuevo, la β-glucocerebrosidasa es un ejemplo interesante. Cuando esta proteína es recombinante, un cambio del aminoácido arginina 495 por histidina permite añadir residuos de manosa a la proteína. La manosa es reconocida por los receptores endocíticos de los hidratos de carbono en los macrófagos y muchos otros tipos celulares, lo que permite que la enzima entre con mayor eficacia en estas células y escinda el lípido intracelular que se ha acumulado en cantidades patológicas y, por tanto, mejora el resultado terapéutico. Por último, las técnicas de ingeniería genética

permiten producir proteínas con una nueva función o actividad, como se explica a continuación.

Los casi 30 años transcurridos desde la aprobación de la insulina recombinante por la FDA han visto una extraordinaria expansión en el número de aplicaciones terapéuticas de las proteínas. En la actualidad, la FDA ha autorizado para uso clínico más de 145 proteínas (de las que 105 son recombinantes) y se están desarrollando muchas más.

USOS DE LAS PROTEÍNAS EN MEDICINA

El reconocimiento de las muchas indicaciones terapéuticas de las proteínas puede facilitarse dividiéndolas según su mecanismo de acción. En este capítulo resumiremos las proteínas terapéuticas actualmente autorizadas mediante un sistema de clasificación basado en su mecanismo de acción farmacológica (cuadro 53-1). En el texto se presentan ejemplos de proteínas terapéuticas de cada grupo y las situaciones clínicas en las que se utilizan, y en las tablas 53-1 a 53-5, los tratamientos proteicos autorizados por la FDA, con sus funciones e indicaciones clínicas. En las tablas 53-6 y 53-7 se presentan ejemplos de vacunas y diagnósticos basados en proteínas, que también resaltan la importancia creciente de las proteínas en medicina.

Grupo I: enzimas y proteínas reguladoras

Las proteínas terapéuticas de este grupo funcionan por un paradigma clásico en el que una proteína endógena específica es deficiente y la deficiencia se resuelve mediante el tratamiento con proteína exógena. Las proteínas terapéuticas del grupo Ia se utilizan para restituir una actividad concreta en casos de deficiencia o producción anormal de una proteína. Estas proteínas se utilizan en diversas patologías, desde la lactasa en pacientes que carecen de esta enzima gastrointestinal hasta la restitución de factores de la coagulación vitales como el **factor VIII** y el **factor IX** en los hemofílicos. Un ejemplo clásico, mencionado anteriormente, es el uso de la **insulina** para el tratamiento de la diabetes. Otro ejemplo importante es en el tratamiento de la **fibrosis quística,** un trastorno genético mortal común. En esta enfermedad, los defectos en el canal de cloro codificados por el gen *CFTR* producen secreciones anormalmente espesas, que pueden (entre otros efectos) bloquear el paso de las enzimas pancreáticas del conducto pancreático al duodeno. Esto impide la digestión adecuada

CUADRO 53-1. Clasificación funcional de las proteínas terapéuticas

Las proteínas terapéuticas de las tablas se organizan por función y aplicación terapéutica. El número de proteínas por grupo refleja la dificultad relativa asociada al desarrollo de fármacos entre varias clases de proteínas terapéuticas. Se ha hecho todo lo posible por incluir en estas tablas todos los tratamientos basados en proteínas de los grupos I y II autorizados por la FDA. Los grupos III y IV presentan ejemplos seleccionados que destacan el uso de las proteínas en vacunas y diagnósticos.

Grupo I: enzimas y proteínas reguladoras

- Ia: restituir una proteína que es deficitaria o anormal (tabla 53-1).
- Ib: aumentar una vía existente (tabla 53-2).
- Ic: proporcionar una nueva función o actividad (tabla 53-3).

Los trastornos endocrinos y metabólicos, con etiologías moleculares definidas, dominan el grupo Ia. Esta clase seguirá creciendo a medida que haya más enfermedades que se relacionen con deficiencias de proteínas específicas. El grupo Ib está dominado por tratamientos que aumentan las vías hematológicas y endocrinas y las respuestas inmunitarias. Los numerosos tratamientos con interferones y factores de crecimiento del grupo Ib tratan eficazmente la enfermedad, incluso aunque se desconozca su mecanismo de acción farmacológico exacto. El grupo Ic muestra el uso racional de proteínas naturales para modificar la fisiopatología de las enfermedades humanas. El futuro crecimiento de esta clase dependerá del conocimiento de la función de la proteína en la fisiología humana, además de la función de la proteína en otros organismos.

Grupo II: proteínas dirigidas

- IIa: interferir en una molécula u organismo (tabla 53-4).
- IIb: aportar otros compuestos o proteínas (tabla 53-5).

Las proteínas terapéuticas del grupo IIa utilizan su actividad específicamente dirigida para interferir en moléculas u organismos con los que se unen en concreto, bloqueando su función, marcándolos para que sean destruidos o estimulando una vía de señalización. Este grupo ha crecido a medida que ha madurado la tecnología de los anticuerpos monoclonales y seguirá expandiéndose a medida que se identifiquen claramente las vías de señalización y las etiologías de las enfermedades. Las proteínas del grupo IIb liberan otros compuestos o proteínas en un sitio específico. Esta clase tiene un gran potencial de crecimiento, como demuestra la amplitud de los tratamientos del grupo IIa dirigidos específicamente.

Grupo III: vacunas proteicas

- IIIa: proteger frente a un agente extraño perjudicial (tabla 53-6).
- IIIb: tratar una enfermedad autoinmunitaria (tabla 53-6).
- IIIc: tratar el cáncer (tabla 53-6).

Aunque en la actualidad es una clase con un número reducido de tratamientos, existe un gran potencial de producción de vacunas recombinantes con una amplia protección frente a microorganismos. Asimismo, es probable que se produzca una gran demanda de vacunas individualizadas contra el cáncer. Los ejemplos seleccionados entre las más de 70 vacunas autorizadas por la FDA de la tabla 53-6 destacan el uso de las técnicas de ingeniería genética en la producción de vacunas. Muchas de las vacunas autorizadas por la FDA protegen frente a múltiples agentes infecciosos e incluyen componentes proteicos sintéticos, recombinantes y purificados. Puede encontrarse una lista completa de las vacunas autorizadas por la FDA en: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts.

Grupo IV: diagnósticos basados en proteínas

Las proteínas de uso diagnóstico del grupo IV, de las que se muestran ejemplos seleccionados en la tabla 53-7, son una clase que afecta poderosamente a la toma de decisiones clínicas. Estos diagnósticos utilizan la tecnología y los productos desarrollados en otras clases para responder cuestiones clínicas. En esta tabla se presentan principalmente proteínas diagnósticas *in vivo,* pero las proteínas diagnósticas *in vitro* también son fundamentales en la toma de decisiones médicas y son demasiado numerosas para abordarlas exhaustivamente aquí.

de los alimentos, que acaba provocando una desnutrición. Los pacientes con fibrosis quística frecuentemente se tratan con una combinación de enzimas pancreáticas aisladas de cerdos –como lipasas, amilasas y proteasas– que permiten la digestión de lípidos, hidratos de carbono y proteínas. Los pacientes a los que se ha extirpado el páncreas o que sufren una pancreatitis crónica también pueden beneficiarse de este tratamiento. Otros ejemplos llamativos incluyen varias enfermedades causadas por deficiencias de enzimas metabólicas, como la enfermedad de Gaucher ya mencionada, las mucopolisacaridosis, la **enfermedad de Fabry** y otras. En la tabla 53-1 se enumeran otros tratamientos proteicos que restituyen una actividad concreta.

A veces puede ser deseable aumentar la magnitud o cronología de una actividad proteica normal concreta, y para conseguirlo se administran las proteínas terapéuticas del grupo Ib. Estas proteínas terapéuticas han tenido éxito en el tratamiento de defectos hematopoyéticos; el ejemplo más destacado es la **eritropoyetina** recombinante, una hormona secretada por el riñón que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea. En pacientes con anemia inducida por la quimioterapia o con un síndrome mielodisplásico, la eritropoyetina recombinante se utiliza para aumentar la producción de eritrocitos y, por tanto, mejorar la anemia. En pacientes con insuficiencia renal, con concentraciones de eritropoyetina endógena inferiores a las normales, se administra proteína recombinante para corregir esta deficiencia. Otro ejemplo es el tratamiento de pacientes neutrocitopénicos con factor estimulador de las colonias de granulocitos o de granulocitos-monocitos (**G-CSF** o **GM-CSF,** respectivamente), que estimulan la médula ósea para aumentar el número de neutrófilos en estos pacientes para combatir mejor las infecciones bacterianas. De forma parecida, los pacientes trombocitopénicos pueden tratarse con **interleucina 11 (IL-11),** que aumenta la producción de plaquetas y, por tanto, evita las complicaciones hemorrágicas.

La fecundación *in vitro* (FIV) es otra área en la que se aplican las proteínas del grupo Ib. La adenohipófisis normalmente produce concentraciones elevadas de **folitropina (FSH)** justo antes de la ovulación. Estas altas concentraciones de FSH pueden potenciarse por el tratamiento con FSH recombinante, que da lugar a la maduración de un mayor número de folículos y de ovocitos para la FIV. Asimismo, en las técnicas de reproducción asistida se utiliza **coriogonadotropina humana (hCG)** para potenciar la rotura folicular, un proceso que debe producirse antes del transporte de los ovocitos a las trompas de Falopio para su fecundación.

Las proteínas del grupo Ib también pueden tener efectos salvadores en la trombosis y la hemostasia. La **alteplasa** (activador del plasminógeno tisular [tPA] recombinante) se utiliza para tratar coágulos de sangre potencialmente mortales en trastornos como la oclusión coronaria, el ictus isquémico agudo y la embolia pulmonar. El tPA endógeno es secretado por las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. El tPA secretado normalmente escinde el plasminógeno en plasmina, que luego degrada la fibrina y, por tanto, lisa los coágulos de fibrina. Aunque el tPA endógeno puede encontrarse a concentraciones normales o incluso elevadas cerca de un coágulo de sangre, puede ser necesario administrar cantidades relativamente grandes de tPA exógeno para destruir estos coágulos. La **reteplasa,** una forma genéticamente modificada de tPA recombinante, se utiliza para tratar el infarto agudo de miocardio, y la **tenecteplasa,** otro derivado genéticamente modificado del tPA, es más específica que el tPA en la unión al plasminógeno y, por tanto, hace que la lisis de fibrina en los coágulos de sangre sea más eficaz. Las concentraciones suprafisiológicas del **factor VIIa** de la coagulación pueden catalizar la trombosis y, por tanto, detener una hemorragia potencialmente mortal en pacientes con **hemofilia A** o **B.** Además, en estudios recientes se ha sugerido que la **proteína C activada** puede mejorar la inmunorregulación y evitar reacciones de coagulación excesivas en pacientes con sepsis y disfunción orgánica potencialmente mortal. También se utilizan otras proteínas terapéuticas del grupo Ib en la inmunorregulación; la **hepatitis B** y **C crónica,** el **sarcoma de Kaposi,** el melanoma y algunos tipos de leucemia y linfoma se han tratado con varias formas de **interferón,** como se indica en la tabla 53-2, que también incluye un resumen de otras enfermedades tratadas con estas proteínas.

En ocasiones, se desea la actividad de una proteína concreta, aunque el cuerpo normalmente no la exprese. Las proteínas terapéuticas del grupo Ic incluyen proteínas extrañas con nuevas funciones y proteínas endógenas que actúan en un momento o lugar nuevos en el organismo. Por ejemplo, la **papaína** es una proteasa purificada del fruto *Carica papaya.* Se utiliza terapéuticamente para degradar los restos proteináceos de las heridas. La **colagenasa,** obtenida de *Clostridium histolyticum* por fermentación, puede utilizarse para digerir el colágeno de la base necrótica de las heridas. El desbridamiento mediado por la proteasa o la eliminación del tejido necrótico es útil en el tratamiento de quemaduras, úlceras de decúbito, heridas postoperatorias, forúnculos del ántrax y otros tipos de heridas. La **desoxirribonucleasa I** (ADNasa I) humana recombinante también tiene un nuevo uso interesante. Hallada normalmente en el interior de las células humanas, esta enzima recombinante puede utilizarse para degradar el ADN que queda de los neutrófilos destruidos en el aparato respiratorio de pacientes con fibrosis quística. Este ADN puede formar tapones de moco que obstruyen el aparato respiratorio y causar fibrosis pulmonar, bronquiectasias y neumonías recurrentes. Por tanto, las técnicas de ingeniería genética han permitido la aplicación terapéutica de una enzima normalmente intracelular en un nuevo entorno extracelular.

Existen muchos otros ejemplos exitosos de este tipo de tratamiento proteico. Por ejemplo, algunas formas de leucemia linfocítica aguda no pueden sintetizar asparagina y, por tanto, necesitan disponer de este aminoácido para sobrevivir. La **L-asparaginasa,** purificada de *E. coli,* puede utilizarse para disminuir las concentraciones séricas de asparagina en estos pacientes y, por tanto, inhibir el crecimiento de las células neoplásicas. En estudios de la sanguijuela medicinal *Hirudo medicinalis* se observó que su glándula salival produce hirudina, un potente inhibidor de la trombina. El gen de esta proteína se identificó, se clonó y manipuló para dar lugar a una nueva proteína terapéutica, la **lepirudina,** que impide la formación de coágulos en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Para producir proteínas capaces de descomponer coágulos ya formados también pueden utilizarse otros organismos; por ejemplo, la **estreptocinasa** es una proteína activadora del plasminógeno producida por estreptococos β-hemolíticos del grupo C. En la tabla 53-3 se presentan muchas más proteínas terapéuticas con una función o actividad nuevas.

Grupo II: proteínas dirigidas

La exquisita especificidad de unión de los anticuerpos monoclonales y de las inmunoadhesinas puede explotarse de varias formas con técnicas de ingeniería genética. Muchas proteínas terapéuticas del grupo IIa utilizan los sitios de reconocimiento del antígeno de las moléculas de inmunoglobulina o los dominios de unión al receptor de ligandos proteicos naturales para guiar al sistema inmunitario en la destrucción de moléculas o células diana específicas. Otros anticuerpos monoclonales e inmunoadhesinas neutralizan moléculas por simple obstrucción física de una región funcionalmente importante de la molécula. Las in-

TABLA 53-1. Proteínas terapéuticas que restituyen una proteína deficitaria o anormal (grupo Ia)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Trastornos endocrinos (deficiencias hormonales)			
‡Insulina	Humulin Novolin	Regula la glucemia, desplaza el potasio hacia las células	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hiperpotasemia
‡Insulina humana inhalada	Exubera	Insulina formulada para inhalación, con inicio de acción más rápido	Diabetes mellitus
‡Insulina aspart ‡Insulina glulisina ‡Insulina lispro	Novolog (asparta) Apidra (glulisina) Humalog (lispro)	Análogos de la insulina con inicio de acción más rápido y duración de acción más corta	Diabetes mellitus
‡Insulina isófana	NPH	Formulación de insulina protamina cristalina con inicio de acción algo más lento y duración de acción más larga	Diabetes mellitus
‡Insulina detemir ‡Insulina glargina	Levemir (detemir) Lantus (glargina)	Análogos de la insulina con inicio de acción más lento y duración de acción más larga	Diabetes mellitus
‡Insulina extendida con cinc	Lente Ultralente	Complejo hexamérico de insulina y cinc con inicio de acción más lento y duración de acción más larga	Diabetes mellitus
Pramlintida	Symlin	Mecanismo desconocido; análogo peptídico sintético recombinante de amilina humana (una hormona neuroendocrina natural que regula el control posprandial de la glucosa)	Diabetes mellitus, combinada con insulina
‡Hormona de crecimiento (GH), somatotropina, somatropina, somatrem	Genotropin Humatrope Norditropin NorlVitropin Nutropin Omnitrope Protropin Siazen Serostim Valtropin Zorbtive	Efecto anabólico y anticatabólico	Retraso del crecimiento por deficiencia de GH o insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner
‡Mecasermina	Increlex	Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) recombinante que produce mitogénesis, crecimiento de condrocitos y crecimiento orgánico, que se combinan para restablecer el crecimiento adecuado	Retraso del crecimiento en niños con eliminación del gen de la GH o deficiencia primaria grave del IGF-1
‡Mecasermina rinfabato	IPlex	Similar a la mecasermina; se piensa que el IGF-1 unido a la proteína de unión IGF-3 (IGFBP-3) mantiene la hormona inactiva hasta que alcanza los tejidos diana, disminuyendo los efectos adversos similares a la hipoglucemia	Retraso del crecimiento en niños con eliminación del gen de la GH o deficiencia primaria grave del IGF-1
Hemostasia y trombosis			
Factor VIII	Bioclate Helixate Kogenate Recombinate ReFacto XYNTHA	Factor de la coagulación	Hemofilia A
Factor IX	Benefix	Factor de la coagulación	Hemofilia B
*Fibrinógeno	RiaSTAP	Factor de la coagulación purificado de mezcla de plasmas humanos	Control de la hemorragia aguda en pacientes con deficiencia congénita del fibrinógeno
Antitrombina III *Antitrombina III	ATryn (antitrombina III [AT-III] humana recombinante) Thrombate III (AT-III humana purificada de mezcla de plasmas)	En una reacción catalizada por heparina endógena o exógena, la AT-III inactiva la trombina por formación de un enlace covalente entre el residuo de serina catalítico de la trombina y un sitio activo reactivo de arginina en la AT-III; el tratamiento restitutivo con AT-III previene la formación inadecuada de coágulos de sangre	Tratamiento de la tromboembolia y prevención de episodios tromboembólicos perioperatorios y posparto en pacientes con deficiencia hereditaria de la AT-III

Continúa

TABLA 53-1. Proteínas terapéuticas que restituyen una proteína deficitaria o anormal (grupo Ia) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
*Concentrado de proteína C	Ceprotin	Después de la activación por el complejo trombina-trombomodulina, la proteína C inhibe los factores de la coagulación Va y VIIIa	Tratamiento y prevención de la trombosis venosa y la púrpura fulminante en pacientes con deficiencia hereditaria grave de proteína C
*Inhibidor de C1	Cinryze	Inhibidor de la serina proteasa purificada de plasma humano; restablece las concentraciones séricas del inhibidor de C1 e impide la activación inadecuada de las vías del complemento y de la coagulación que pueden conducir a la formación de bradicinina y al aumento de la permeabilidad vascular	Profilaxis frente a las crisis de angioedema en pacientes con angioedema hereditario
Deficiencias de enzimas metabólicas			
β-glucocerebrosidasa *β-glucocerebrosidasa	Cerezyme (rIa) Ceredase (rIa) (purificada de mezcla de placentas humanas)	Hidroliza el glucocerebrósido a glucosa y ceramida	Enfermedad de Gaucher
Alglucosidasa α	Myozyme	Degrada el glucógeno al catalizar la hidrólisis de los enlaces glucosídicos α-1,4 y α-1,6 del glucógeno lisosómico	Enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II)
Laronidasa	Aldurazyme	La α-L-iduronidasa es una enzima que digiere los glucosaminoglucanos (GAG) endógenos en los lisosomas y, por tanto, impide la acumulación de GAG que puede causar disfunción celular, tisular y orgánica	Mucopolisacaridosis de Hurler y Hurler-Scheie (MPS I)
Idursulfasa	Elaprase	La iduronato-2-sulfatasa escinde las regiones 2-O-sulfato terminales de los GAG sulfato de dermatán y suleparoide y, por tanto, permite su digestión e impide la acumulación de GAG	Mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter)
Galsulfasa	Naglazyme	La N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa escinde el sulfato terminal del GAG sulfato de dermatán y, por tanto, permite su digestión e impide la acumulación de GAG	Mucopolisacaridosis VI
α-galactosidasa A humana, agalsidasa β	Fabrazyme	Enzima que hidroliza la globotriaosilceramida (GL-3) y otros glucoesfingolípidos, reduciendo el depósito de estos lípidos en el endotelio capilar del riñón y otros tipos celulares	Enfermedad de Fabry; impide la acumulación de lípidos que podrían producir complicaciones renales y cardiovasculares
Trastornos pulmonares y gastrointestinales			
*Inhibidor de la α_1-proteinasa	Aralast Prolastin	Inhibe la destrucción mediada por la elastasa del tejido pulmonar; purificada de una mezcla de plasmas humanos	Deficiencia congénita de α_1-antitripsina
*Lactasa	Lactaid	Digiere la lactosa; purificada del hongo *Aspergillus oryzae*	Gas, meteorismo, cólicos, diarrea por la incapacidad de digerir la lactosa
*Enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa, proteasa)	Arco-Lase Cotazym Creon Donnazyme Pancrease Viokase Zymase	Digieren alimentos (proteínas, grasas e hidratos de carbono); purificadas de cerdos	Fibrosis quística, pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática, poscirugía de derivación gástrica Billroth II, obstrucción del conducto pancreático, esteatorrea, mala digestión, gas, meteorismo
Inmunodeficiencias			
*Adenosina desaminasa	Adagen (pegademasa bovina, PEG-ADA)	Metaboliza la adenosina y previene su acumulación; purificada de vacas	Inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de la adenosina desaminasa (ADA)
*Mezclas de inmunoglobulinas	Octagam Privigen Vivaglobin	Preparación intravenosa de inmunoglobulinas	Inmunodeficiencias primarias y púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica

Continúa

TABLA 53-1. Proteínas terapéuticas que restituyen una proteína deficitaria o anormal (grupo Ia) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Otras			
*Albúmina humana	Albumarc Albumin (Human) Albuminar AlbuRx Albutein Flexbumin Buminate Plasbumin	Aumenta la osmolaridad del plasma circulante, por lo que restaura y mantiene el volumen de sangre circulante	Producción disminuida de albúmina (hipoproteinemia), pérdida aumentada de albúmina (síndrome nefrótico), hipovolemia, hiperbilirrubinemia

Los tratamientos a base de proteínas deben su especificidad y función a la estructura de la proteína. Las moléculas que oscilan entre enzimas grandes y complejas y secuencias peptídicas cortas tienen una actividad biológica específica por la estructura secundaria y terciaria de aminoácidos. Por ejemplo, la somatostatina es activa como cadena de 14 o 28 aminoácidos y sus análogos sintéticos aún más cortos comparten una estructura en horquilla que define su especificidad y actividad biológica. Algunos péptidos terapéuticos muy cortos pueden considerarse preferiblemente como fármacos de molécula pequeña porque carecen de las estructuras secundaria y terciaria que definen su actividad biológica. Por esta razón, productos como el acetato de glatirámero (un péptido de cuatro aminoácidos que consta de acetato con L-Glu, L-Ala, L-Tyr y L-Lys) no se estudian en este capítulo. Las proteínas terapéuticas son recombinantes, salvo que se indique lo contrario. *No recombinante. ‡También clasificada en el grupo Ib.

TABLA 53-2. Proteínas terapéuticas que potencian una vía existente (grupo Ib)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Hematopoyesis			
Eritropoyetina, epoetina α	Epogen Procrit	Estimula la eritropoyesis	Anemia de enfermedad crónica, mielodisplasia, anemia por nefropatía crónica o quimioterapia, preparación preoperatoria
Darbepoetina α	Aranesp	Eritropoyetina modificada con una semivida más prolongada; estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea	Tratamiento de la anemia en pacientes con nefropatía crónica (± diálisis)
Metoxi-polietilenglicol-epoetina β	Mircera	Eritropoyetina conjugada con ácido metoxi-polietilenglicol (PEG) butanoico; estimula la eritropoyesis	Anemia asociada a nefropatía crónica
Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), filgrastim	Neupogen	Estimula la proliferación, diferenciación y migración de neutrófilos	Neutrocitopenia en el sida o después de quimioterapia o trasplante de médula ósea, neutrocitopenia crónica grave
Peg-G-CSF, pegfilgrastim	Neulasta	Estimula la proliferación, diferenciación y migración de neutrófilos	Neutrocitopenia en el sida o después de quimioterapia o trasplante de médula ósea, neutrocitopenia crónica grave
Factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), sargramostim	Leukine	Estimula la proliferación y diferenciación de neutrófilos, eosinófilos y monocitos	Leucocitopenia, reconstitución mieloide después de un trasplante de médula ósea, VIH/sida
Interleucina 11 (IL-11) oprelvekina	Neumega	Estimula la megacariocitopoyesis y la trombopoyesis	Prevención de la trombocitopenia grave, especialmente después de quimioterapia mielodepresora
Romiplostim	Nplate	Proteína de fusión Fc-péptido (pepticuerpo) que actúa como agonista del receptor de la trombopoyetina; estimula la producción de plaquetas	Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) crónica
Fertilidad			
Folitropina (FSH)	Gonal-F/Follistim	Estimula la ovulación	Reproducción asistida para la infertilidad
Coriogonadotropina humana (hCG)	Ovidrel	Estimula la rotura del folículo ovárico y la ovulación	Reproducción asistida para la infertilidad

Continúa

TABLA 53-2. Proteínas terapéuticas que potencian una vía existente (grupo Ib) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Lutropina α	Luveris	La lutropina (LH) humana recombinante aumenta la secreción de estradiol y el desarrollo folicular inducido por la folitropina (FSH)	Infertilidad con deficiencia de LH
Inmunorregulación			
Interferón α de tipo 1, interferón alfacón 1, interferón de consenso	Infergen	Mecanismo desconocido; inmunorregulador	Hepatitis C crónica
Interferón α_{2a} (IFN-α_{2a})	Roferon-A	Mecanismo desconocido; inmunorregulador	Tricoleucemia, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, hepatitis C crónica
Peginterferón α_{2a}	Pegasys	Mecanismo desconocido; inmunorregulador	Adultos con hepatitis C crónica con hepatopatía compensada y no tratados previamente con interferón α; utilizado solo o combinado con ribavirina (Copegus)
Interferón α_{2b} (IFN-α_{2b})	Intron A	Mecanismo desconocido; inmunorregulador	Hepatitis B, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma folicular, tricoleucemia, condiloma acuminado, hepatitis C
Peginterferón α_{2b}	Peg-Intron	Interferón α_{2b} recombinante conjugado con PEG para prolongar la semivida	Adultos con hepatitis C crónica con hepatopatía compensada y no tratados previamente con interferón α
*Interferón α_{n3} (IFN-α_{n3})	Alferon N	Mecanismo desconocido; interferón α_{n3} humano no recombinante purificado de una mezcla de leucocitos humanos	Condiloma acuminado (verrugas genitales causadas por el virus del papiloma humano)
Interferón β_{1a} (rIFN-β)	Avonex Rebif	Mecanismo desconocido; antivírico e inmunorregulador	Esclerosis múltiple
Interferón β_{1b} (rIFN-β)	Betaseron Extavia	Mecanismo desconocido; antivírico e inmunorregulador	Esclerosis múltiple
Interferón γ_{1b} (IFN-γ)	Actimmune	Aumenta la respuesta inflamatoria y antimicrobiana	Enfermedad granulomatosa crónica, osteopetrosis grave
Interleucina 2 (IL-2), factor epidérmico activador de los timocitos, aldesleukina	Proleukin	Estimula los linfocitos T y B, los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos citolíticos activados por linfocinas	Carcinoma renal metastásico, melanoma
Hemostasia y trombosis			
Activador del plasminógeno tisular (tPA), alteplasa	Activase	Potencia la fibrinólisis por unión de la fibrina y conversión del plasminógeno en plasmina	Embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus isquémico agudo, oclusión de vías venosas centrales
Reteplasa (mutación por eliminación del tPA)	Retavase	Contiene los dominios no glucosilados kringle 2 y proteasa del tPA humano; funciona de manera similar al tPA	Tratamiento del infarto agudo de miocardio, mejora de la función ventricular
‡Tenecteplasa	TNKase	Activador del plasminógeno tisular con mayor especificidad por la conversión del plasminógeno; tiene sustituciones de aminoácidos de Thr103 a Asp, Asp117 a Gln y Ala para los aminoácidos 296-299	Infarto agudo de miocardio
*Urokinasa	Abbokinase	Activador del plasminógeno no recombinante derivado de células renales neonatales humanas	Embolia pulmonar
Factor VIIa	NovoSeven	Protrombótico (factor VII activado; inicia la cascada de la coagulación)	Hemorragia en pacientes con hemofilia A o B e inhibidores del factor VIII o IX
Proteína C activada, drotrecogina α	Xigris	Antitrombótica (inhibe los factores de la coagulación Va y VIIIa), antiinflamatoria	Sepsis grave con alto riesgo de muerte

Continúa

TABLA 53-2. Proteínas terapéuticas que potencian una vía existente (grupo Ib) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Trombina (humana recombinante) *Trombina (mezcla de plasmas humanos)	Recothrom Evithrom	Escinde el fibrinógeno en fibrina y activa la cascada de la coagulación	Adyuvante de la hemostasia en situaciones quirúrgicas; aplicada por vía tópica para acelerar la coagulación
*Sellador de fibrina (mezcla de fibrinógeno y trombina)	Artiss	Sellador de fibrina de dos componentes purificado de una mezcla de plasmas humanos. Combinados, el fibrinógeno y la trombina imitan la fase final de la coagulación sanguínea. También contiene aprotinina, un inhibidor de la fibrinólisis, para retrasarla	Adhiere injertos autólogos de piel en heridas por quemaduras preparadas quirúrgicamente
Trastornos endocrinos			
Calcitonina de salmón	Fortical (recombinante) Miacalcin (sintética)	Mecanismo desconocido; inhibe la función osteoclástica	Osteoporosis posmenopáusica
Residuos 1-34 de paratirina humana, teriparatida	Forteo	Potencia notablemente la formación ósea; administrada en inyección única diaria	Osteoporosis grave
‡§Exenatida	Byetta	Incretina mimética con acciones parecidas al péptido similar al glucagón 1 (GLP-1); aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciado gástrico, disminuye el apetito (identificado por primera vez en la saliva del monstruo de Gila *Heloderma suspectum*)	Diabetes de tipo 2 resistente al tratamiento con metformina y una sulfonilurea
Regulación del crecimiento			
§Octreotida	Sandostatin	Potente análogo de la somatostatina; inhibe la somatotropina, el glucagón y la insulina	Acromegalia, alivio sintomático del adenoma secretor de péptido intestinal vasoactivo y tumores carcinoides metastásicos
§Lanreotida	Somutaline Depot	Análogo cíclico de la somatostatina formulado para liberación prolongada	Tratamiento a largo plazo de la acromegalia
Proteína morfogénica ósea 2 humana recombinante (rhBMP-2), dibotermina α	Infuse	Mecanismo desconocido	Artrodesis vertebral, reparación de lesión ósea
Proteína morfogénica ósea 7 humana recombinante (rhBPM-7)	Proteína osteogénica 1	Mecanismo desconocido	Seudoartrosis por fractura de tibia, artrodesis lumbar
†§Gonadorelina (GnRH): Goserelina Histrelina Leuprorelina Nafarelina	Eligard Lupron Supprelin LA Synarel Vantas Viadur Zoladex	Análogo sintético de la GnRH humana; actúa como potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando se administra continuamente, al causar una hiporregulación reversible de los receptores de la GnRH en la hipófisis y desensibilizar las gonadotropinas hipofisarias	Pubertad precoz Endometriosis Cáncer de mama Cáncer de próstata
Factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), palifermina	Kepivance	Análogo recombinante del KGF; estimula el crecimiento de los queratinocitos de piel, boca, estómago y colon	Varias mucositis orales en pacientes tratados con quimioterapia
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, becaplermina	Regranex	Potencia la curación de heridas al aumentar la formación de tejido de granulación y la proliferación y diferenciación de fibroblastos	Adyuvante del desbridamiento para úlceras diabéticas
Otros			
*Tripsina	Granulex	Proteólisis	Úlcera de decúbito, úlcera varicosa, desbridamiento de escaras, herida dehiscente, eritema solar
Nesiritida	Natrecor	Péptido natriurético de tipo B recombinante	Insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Las proteínas son recombinantes salvo que se indique lo contrario. *No recombinante. §Sintética. ‡También clasificada en el grupo Ic. †También clasificada en el grupo IIa.

TABLA 53-3. Proteínas terapéuticas que proporcionan una nueva función o actividad (grupo Ic)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Degradación enzimática de macromoléculas			
*Toxina botulínica de tipo A	Botox Dysport	Escinde SNAP-25 en la unión neuromuscular para alterar el complejo SNARE e impedir la liberación de acetilcolina, causando parálisis flácida	Muchos tipos de distonía, especialmente cervical; usos cosméticos
*Toxina botulínica de tipo B	Myoblock	Escinde la sinaptobrevina en la unión neuromuscular para alterar el complejo SNARE e impedir la liberación de acetilcolina, causando parálisis flácida	Muchos tipos de distonía, especialmente cervical; usos cosméticos
*Colagenasa	Collagenase Santyl	Colagenasa obtenida de *Clostridium histolyticum* por fermentación; digiere el colágeno en la base necrótica de las heridas	Desbridamiento de úlceras dérmicas crónicas y quemaduras extensas
Desoxirribonucleasa I humana, dornasa α	Pulmozyme	Degrada el ADN en las secreciones pulmonares purulentas	Fibrosis quística; disminuye las infecciones de las vías respiratorias en pacientes seleccionados con una capacidad vital forzada superior al 40% de la prevista
*Hialuronidasa Hialuronidasa	Amphadase (bovina) Hydase (bovina) Vitrase (ovina) Hylenex (recombinante humana)	Cataliza la hidrólisis del ácido hialurónico para aumentar la permeabilidad tisular y permitir la absorción más rápida del fármaco	Utilizada como adyuvante para aumentar la absorción y la dispersión de fármacos inyectados, especialmente anestésicos en cirugía oftálmica y ciertos agentes de técnicas de imagen
*Papaína	Accuzyme Panafil	Proteasa del fruto *Carica papaya*	Desbridamiento de tejido necrótico o licuefacción de las escaras en lesiones agudas y crónicas, como úlceras de decúbito, úlceras varicosas y diabéticas, quemaduras, heridas postoperatorias, heridas por quiste pilonidal, forúnculos del ántrax y otras heridas
Degradación enzimática de metabolitos de molécula pequeña			
*L-asparaginasa	ELSPAR	Proporciona actividad asparaginasa exógena, eliminando la asparagina disponible del suero; purificada de *E. coli*	Leucemia linfocítica aguda que requiere asparagina exógena para proliferar
*Peg-asparaginasa	Oncaspar	Proporciona actividad asparaginasa exógena, eliminando la asparagina disponible del suero; purificada de *E. coli*	Leucemia linfocítica aguda que requiere asparagina exógena para proliferar
Rasburicasa	Elitek	Cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico en un metabolito soluble e inactivo (alantoína); originalmente aislada de *Aspergillus flavus*	Pacientes pediátricos con leucemia, linfoma y tumores sólidos sometidos a tratamiento antineoplásico que puede causar síndrome de lisis tumoral
Hemostasia y trombosis			
Lepirudina Desirudina	Refludan Iprivask	Hirudina recombinante, un inhibidor de la trombina de glándula salival de la sanguijuela medicinal *Hirudo medicinalis*	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) Profilaxis frente a trombosis venosa en pacientes sometidos a artroplastia de cadera
§Bivalirudina	Angiomax	Análogo sintético de la hirudina; se une específicamente al sitio catalítico y al exositio de unión aniónico de la trombina circulante y unida al coágulo	Reduce el riesgo de coagulación sanguínea en la angioplastia coronaria y la TIH
*Estreptoquinasa	Streptase	Convierte el plasminógeno en plasmina; producida por estreptococos β-hemolíticos del grupo C	Infarto de miocardio con elevación aguda del segmento ST, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis o embolia arterial, oclusión de cánula arteriovenosa
*Anistreplasa, complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisoilado	Eminase	Convierte el plasminógeno en plasmina; el grupo p-anisoil protege el centro catalítico del complejo estreptocinasa-plasminógeno e impide la desactivación prematura, proporcionando una duración de acción más larga que la estreptoquinasa	Trombólisis en pacientes con angina inestable

Continúa

TABLA 53-3. Proteínas terapéuticas que proporcionan una nueva función o actividad (grupo Ic) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Protamina	Sulfato de protamina	Inactiva la heparina al formar un complejo protamina:heparina 1:1 estable	Sobredosis de heparina

Las proteínas son recombinantes salvo que se indique lo contrario. *No recombinante. §Sintética.

munoadhesinas combinan los dominios de unión al receptor de ligandos proteicos con la región Fc de una Ig. La región Fc puede dirigirse a una molécula soluble para su destrucción porque las células del sistema inmunitario pueden reconocer la región Fc, realizar la endocitosis de la molécula unida y descomponer la molécula, química y enzimáticamente. Cuando se une a moléculas reconocidas de forma específica en la superficie de una célula, la región Fc puede marcar la célula para que sea destruida por el sistema inmunitario. La destrucción celular puede estar mediada por los macrófagos, otras células inmunitarias o por fijación del complemento.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias se han autorizado varias proteínas terapéuticas del grupo IIa, como la inmunoadhesina **etanercept,** que es una fusión de dos proteínas humanas: el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) y la región Fc del anticuerpo humano IgG_1. La porción del receptor del TNF de la molécula se une al TNF excesivo del plasma, mientras que la porción Fc marca al complejo formado para que sea destruido. Al combinar estas dos funciones, el etanercept neutraliza los efectos perjudiciales del TNF (una citocina que estimula la mayor actividad del sistema inmunitario) y, por tanto, es un tratamiento eficaz para la artritis y la **psoriasis.** Otra proteína del grupo IIa dirigida hacia el TNF es el **infliximab.** Este anticuerpo monoclonal recombinante se une al TNF-α y se utiliza para neutralizar su acción en trastornos inflamatorios como la **artritis reumatoide** y la **enfermedad inflamatoria intestinal.**

Algunas proteínas del grupo IIa se utilizan para tratar infecciones. Los pacientes con riesgo elevado de infección grave por el virus respiratorio sincitial (VRS), una de las principales causas de ingreso hospitalario por infecciones respiratorias infantiles, reciben un anticuerpo monoclonal recombinante, el **palivizumab,** que se une a la proteína F del VRS y, por tanto, dirige la eliminación inmunitaria del virus del organismo. La **enfuvirtida** es un ejemplo de proteína terapéutica del grupo II que no es ni un anticuerpo monoclonal ni una inmunoadhesina. Al unirse a la gp120/gp41 –la proteína de la cubierta del VIH responsable de la fusión del virus con las células del hospedador–, este péptido de 36 aminoácidos impide el cambio conformacional de la gp41 necesario para la fusión vírica y, por tanto, impide la entrada del virus en la célula.

Otra área en la que los anticuerpos del grupo IIa han tenido éxito es la oncología. Por ejemplo, el **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino que se une a la CD20, una proteína transmembrana expresada en más del 90% de los linfomas no Hodgkin de linfocitos B, y se dirige a las células para su destrucción por el sistema inmunitario del organismo. Aunque se utiliza con mayor frecuencia combinado con quimioterapia con antraciclinas, es uno de los pocos anticuerpos monoclonales antineoplásicos autorizado en régimen de monoterapia. El **cetuximab** es un anticuerpo monoclonal que se utiliza para tratar el cáncer colorrectal y el cáncer de cabeza y cuello; se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y altera el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas. En la tabla 53-4 se enumeran otras proteínas terapéuticas del grupo IIa recientemente desarrolladas y se están haciendo muchas más que utilizan la especificidad exquisita de los anticuerpos monoclonales, en especial para el cáncer y las enfermedades inflamatorias.

Muchos procesos importantes están modulados por receptores de la superficie celular que se activan por la unión de sus ligandos análogos. Al unirse a dichos receptores, las proteínas terapéuticas dirigidas pueden activar las vías de señalización celular y alterar profundamente la función celular. Las consecuencias son variables; desde la muerte celular (por inducción de la apoptosis) a la hiporregulación de la división celular y hasta un aumento de la proliferación celular. Aunque ha sido difícil demostrar que una proteína de unión a una diana concreta interviene en un efecto *in vivo* por modulación de una vía de señalización concreta, las pruebas *in vitro* sugieren que este tipo de modulación interviene en el mecanismo de acción de ciertas proteínas terapéuticas. Por ejemplo, el tratamiento de ciertos cánceres de mama, en los que las células malignas expresan el receptor de la superficie celular Her2/Neu (también conocido como ERBB2), mejora con la adición de **trastuzumab** (un anticuerpo monoclonal anti-Her2/Neu) al régimen terapéutico. Aunque el trastuzumab contiene una región Fc que facilita la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por los linfocitos citolíticos naturales, parece improbable que éste sea su único mecanismo de acción. Otros anticuerpos monoclonales, con regiones Fc similares y capaces de dirigirse a las células del cáncer de mama, no han conseguido demostrar su eficacia *in vivo.* Sin embargo, *in vitro,* se ha observado que el trastuzumab provoca procesos de señalización intracelular que controlan el crecimiento de las células del cáncer de mama. Por tanto, es probable que la actividad terapéutica del trastuzumab se explique por una combinación de mecanismos, como la inhibición de la vía de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), la inhibición de la angiogénesis y la inhibición de la escisión del receptor Her2. La compleja acción del trastuzumab resalta el hecho de que, si bien la modulación de la fisiología celular por simple unión al receptor puede tener un papel en la actividad de algunos tratamientos dirigidos, puede ser difícil analizar la contribución relativa de la unión del receptor en la eficacia global del producto.

Uno de los principales retos del tratamiento farmacológico es conseguir que los fármacos de molécula pequeña y las proteínas lleguen a alcanzar la diana terapéutica prevista. El organismo normalmente utiliza las proteínas para lograr el transporte y la liberación especializada de moléculas. Una zona activa de las investigaciones actuales está centrada en entender los principios de la entrega dirigida de moléculas mediante proteínas, para que estos principios puedan aplicarse a la farmacoterapia moderna. Esta estrategia es explotada por las proteínas terapéuticas del grupo IIb (tabla 53-5), como **gemtuzumab ozogamicina,** que se une a la región de unión de un anticuerpo monoclonal dirigido

TABLA 53-4. Proteínas terapéuticas que interfieren en una molécula u organismo (grupo IIa)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Cáncer			
Bevacizumab	Avastin	AcMo humanizado que se une a todas las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)	Cáncer colorrectal
Cetuximab	Erbitux	AcMo que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Cáncer colorrectal
Panitumumab	Vectibix	AcMo que inhibe de forma competitiva las interacciones del ligando con el EGFR	Cáncer colorrectal metastásico
Degarelix (antagonista del receptor de la GnRH)	Firmagon	Decapéptido lineal sintético que contiene siete aminoácidos no naturales; antagonista competitivo del receptor de la GnRH que impide la unión de la GnRH a los receptores hipofisarios y, por tanto, disminuye la producción de testosterona	Cáncer de próstata avanzado
Alemtuzumab	Campath	AcMo humanizado dirigido contra el antígeno CD52 en los linfocitos T y B	Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B en pacientes tratados con alquilantes y en quienes ha fallado el tratamiento con fludarabina
Rituximab	Rituxan	AcMo quimérico (humano/murino) que se une a la CD20, una proteína transmembrana encontrada en más del 90% de los linfomas no Hodgkin de linfocitos B; se ha observado un efecto sinérgico con algunos antineoplásicos de molécula pequeña en líneas celulares de linfoma	Tratamiento de linfoma no Hodgkin de linfocitos B CD20 positivo folicular o de bajo grado que ha recidivado o es resistente al tratamiento; tratamiento de linfoma no Hodgkin primario de linfocitos B CD20 positivo, folicular o de bajo grado, en combinación con quimioterapia CVP; tratamiento de elección de linfoma no Hodgkin CD20 positivo de linfocitos B grandes difuso, en combinación con quimioterapia con CHOP y antraciclinas; tratamiento de artritis reumatoide en combinación con metotrexato
Trastuzumab	Herceptin	AcMo que se une al receptor de la superficie celular Her2/Neu y controla el crecimiento de las células cancerosas	Cáncer de mama
Inmunorregulación			
Abatacept	Orencia	Modulador selectivo de la coestimulación; inhibe la activación de los linfocitos T por unión a CD80 y CD86, bloqueando, por tanto, la interacción con CD28 e inhibiendo la activación autoinmunitaria de los linfocitos T	Artritis reumatoide (especialmente si es resistente a la inhibición del TNF-α)
Adalimumab	Humira	Se une específicamente al TNF-α y bloquea su interacción con los receptores de la superficie celular p55 y p75 del TNF, causando una disminución de las concentraciones de los marcadores inflamatorios como PCR, VSG e IL-6	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn
Golimumab	Simponi	Anticuerpo IgG/κ humano que se une específicamente y neutraliza el TNF-α	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante
Certolizumab	Cimzia	Fragmento Fab de anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (PEG); se une y neutraliza el TNF-α	Tratamiento y mantenimiento de la enfermedad de Crohn
Etanercept	Enbrel	Proteína de fusión dimérica entre el receptor del factor de necrosis tumoral soluble recombinante y la porción Fc de la IgG_1 humana	Artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave tras el fracaso de otros tratamientos, AR juvenil poliarticular activa de moderada a grave
Infliximab	Remicade	AcMo que une y neutraliza el TNF-α, impidiendo la inducción de citocinas proinflamatorias, cambios en la permeabilidad endotelial, activación de eosinófilos y neutrófilos, inducción de proteínas de fase aguda y síntesis de enzimas por sinoviocitos y/o condrocitos	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn
Tocilizumab	Actemra	AcMo humanizado recombinante antihumano contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6)	Artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos en quienes han fallado uno o más tratamientos anti-TNF

Continúa

TABLA 53-4. Proteínas terapéuticas que interfieren en una molécula u organismo (grupo IIa) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Anakinra	Antril Kineret Synergen	Antagonista recombinante del receptor de la interleucina 1	Artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos en quienes han fallado uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
Canakinumab	Ilaris	AcMo IgG_1/κ humano recombinante que se une específicamente y secuestra la IL-1β	Síndromes periódicos asociados a criopirina, como el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y el síndrome de Muckle-Wells
Rilonacept	Arcalyst	Receptor señuelo de la interleucina 1β, proteína de fusión dimérica que consiste en los dominios de unión al ligando de las porciones extracelulares del componente del receptor de la interleucina 1 humana (IL-1RI) y la proteína accesoria del receptor de la IL-1 (IL-1RAcP) unidos en línea con la porción Fc de la IgG_1 humana	Síndromes periódicos asociados a criopirina, como el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y el síndrome de Muckle-Wells
Alefacept	Amevive	AcMo que se une al CD2 en la superficie de los linfocitos e inhibe la interacción con el antígeno 3 asociado a la función leucocitaria (LFA-3); esta asociación es importante en la activación de los linfocitos T en la psoriasis	Adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave que son candidatos al tratamiento sistémico o fototerapia
Efalizumab	Raptiva	AcMo humanizado dirigido contra CD11a	Adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave que son candidatos al tratamiento sistémico
Ustekinumab	Stelera	Anticuerpo IgG/κ humano que altera la señalización de IL-12 e IL-23 al unirse a su subunidad p40 común	Psoriasis en placas
Natalizumab	Tysabri	Mecanismo desconocido: se une a la subunidad α4 de las integrinas $\alpha4\beta1$ y $\alpha4\beta7$, bloqueando sus interacciones con la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión celular adresina mucosal 1 (MadCAM-1), respectivamente	Esclerosis múltiple recidivante
Eculizumab	Soliris	AcMo humanizado que se une a la proteína C5 del complemento e inhibe su escisión a C5a y C5b, evitando la formación del complejo terminal C5b-9 del complemento	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Trasplante			
*Globulina antitimocito (conejo)	Thymoglobulin	Eliminación selectiva de linfocitos T; mecanismo exacto desconocido	Rechazo agudo de trasplante renal, anemia aplásica
Basiliximab	Simulect	IgG_1 quimérica (humana/murina) que bloquea la respuesta inmunitaria celular en el rechazo de trasplantes por unión a la cadena α de CD25 (receptor de IL-2) y, por tanto, inhibe la activación de linfocitos mediada por la IL-2	Profilaxis frente al rechazo de aloinjertos en trasplantados renales tratados con un régimen inmunodepresor con ciclosporina y corticoesteroides
Daclizumab	Zenapax	AcMo IgG_1 humanizado que bloquea la respuesta inmunitaria celular en el rechazo de trasplantes por unión a la cadena α de CD25 (receptor de IL-2) y, por tanto, inhibe la activación de linfocitos mediada por la IL-2	Profilaxis frente al rechazo agudo de aloinjertos en trasplantados renales
Muromonab-CD3	Orthoclone/ OKT3	AcMo que se une al CD3 y bloquea la función de los linfocitos T	Rechazo agudo de aloinjertos renales o rechazo de aloinjertos cardíacos o hepáticos resistentes a los corticoesteroides
*Inmunoglobulina antihepatitis B	HepaGam B	Preparada a partir de γ-globulinas purificadas de plasma humano; se une a componentes de la superficie del virus de la hepatitis B y ofrece inmunización pasiva; el mecanismo no se conoce por completo	Prevención de recurrencia de la hepatitis B después de un trasplante hepático en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B; profilaxis postexposición frente a la hepatitis B
Trastornos pulmonares			
Omalizumab	Xolair	AcMo IgG que inhibe la unión de IgE al receptor de IgE de alta afinidad en mastocitos y basófilos, disminuyendo la activación de estas células y la liberación de mediadores inflamatorios	Adultos y adolescentes (de al menos 12 años) con asma persistente de moderada a grave, con pruebas cutáneas positivas o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y cuyos síntomas no se controlan bien con los corticoesteroides inhalados

Continúa

TABLA 53-4. Proteínas terapéuticas que interfieren en una molécula u organismo (grupo IIa) *(cont.)*

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Palivizumab	Synagis	AcMo IgG_1 humanizado que se une al sitio antigénico A de la proteína F del virus respiratorio sincitial	Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes pediátricos de alto riesgo
Enfermedades infecciosas[†]			
Enfuvirtida	Fuzeon	Péptido de 36 aminoácidos que inhibe la entrada del VIH en las células del hospedador por unión a la proteína gp120/gp41 de la cubierta del VIH	Adultos y niños (de al menos 6 años) con infección avanzada por el VIH
Hemostasia y trombosis			
Abciximab 3 4	ReoPro	Fragmento Fab del AcMo 7E3 quimérico (humano/murino) que inhibe la agregación plaquetaria por unión a la integrina receptor glucoproteína IIb/IIIa	Complemento del ácido acetilsalicílico y la heparina para prevenir la isquemia cardíaca en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o en pacientes programados para someterse a una intervención coronaria percutánea con angina inestable que no responde al tratamiento médico
Trastornos endocrinos			
[‡]Antagonistas del receptor de la gonadoliberina (GnRH): Cetrorelix Ganirelix	Antagon Cetrotide Orgalutran	Suprime las oleadas prematuras de LH en la fase folicular, desde su inicio hasta la mitad del ciclo menstrual	Reproducción asistida (hiperestimulación ovárica controlada) para la infertilidad
Pegvisomant	Somavert	Somatropina humana recombinante conjugada con PEG; bloquea el receptor de la somatotropina	Acromegalia
Otras[§]			
*Fab inmune polivalente anticrotálidas (ovino)	Crofab	Mezcla de fragmentos Fab de IgG que unen y neutralizan las toxinas venenosas de 10 serpientes norteamericanas de la familia *Crotalidae* clínicamente importantes	Intoxicación por mordedura de crotálidos (*diamondback* occidental, *diamondback* oriental, cascabel de Mojave y mocasín de agua)
*Suero inmune antidigoxina, Fab (ovino)	Digifab	Fragmentos monovalentes de inmunoglobulina (Fab) fijadores de antígenos, obtenidos de ovejas inmunizadas con un derivado de la digoxina	Toxicidad por digoxina
Ranibizumab	Lucentis	Se une a isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)	Degeneración macular neovascular asociada a la edad

Las proteínas son recombinantes salvo que se indique lo contrario. *No recombinante. [‡]También clasificada en el grupo Ib. [†]Las inmunoglobulinas purificadas también pueden utilizarse para mitigar los efectos agudos de la exposición a un microorganismo infeccioso. La FDA ha autorizado inmunoglobulinas humanas frente a botulismo, citomegalovirus, hepatitis B, rabia, tétanos y viruela vacunoide. [§]La FDA ha autorizado dos antídotos adicionales: inmunoglobulinas (equinas) anti-*Latrodectus mactans* (araña viuda negra) e inmunoglobulinas (equinas) anti-*Micrurus fulvius* (serpiente coral norteamericana). AcMo, anticuerpo monoclonal; CHOP, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina), prednisona/prednisolona; CVP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; TNF, factor de necrosis tumoral.

contra CD33 con caliqueamicina, un antineoplásico de molécula pequeña. Con este tratamiento, el compuesto tóxico se envía selectivamente a las células de la leucemia mielógena aguda que expresan CD33, provocando la destrucción selectiva de estas células. De forma parecida, las células del linfoma no Hodgkin resistentes que expresan CD20 pueden destruirse selectivamente con **ibritumomab tiuxetán,** un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 y que está unido al isótopo radiactivo itrio (Y-90). Otro ejemplo es la **denileukina diftitox,** que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente CD25 del receptor de la IL-2 para liberar toxina diftérica citocida a las células del linfoma de linfocitos T que expresan este receptor.

Además de estos ejemplos actuales, se están haciendo avances interesantes que muestran hacia dónde se dirige el campo. Por ejemplo, el virus del herpes simple produce una proteína, VP22, que entra en las células humanas. La VP22 se ha utilizado *in vitro* para liberar proteínas u otros compuestos al núcleo. En una aplicación se utilizó para dirigir la proteína supresora tumoral p53 a células de osteosarcoma cultivadas que carecían del gen *TP53* (y, por tanto, de la proteína). La reintroducción de la p53 llevó a la apoptosis celular. Se cree que para un tratamiento proteico nuevo y eficaz de ciertas formas de cáncer podría utilizarse como diana el gen *TP53.* Otra área de investigación consiste en liberar proteínas y otras macromoléculas al sistema nervioso central (SNC), todo un reto considerando la elevada selectividad de la barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, en experimentos animales se ha demostrado que las proteínas de fusión que combinan una proteína terapéutica con una proteí-

TABLA 53-5. Proteínas terapéuticas que liberan otros compuestos o proteínas (grupo IIb)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Denileukina diftitox	Ontak	Dirige la acción citocida de la toxina diftérica a células que expresan el receptor de la IL-2	Linfoma de linfocitos T cutáneo recurrente o persistente que expresa el componente CD25 del receptor de la IL-2
‡Ibritumomab tiuxetán	Zevalin	Porción de AcMo que reconoce linfocitos B que expresan CD20 y produce apoptosis, mientras que el sitio de quelación permite obtener imágenes (In-111) o lesión celular por emisión β (Y-90)	Linfoma no Hodgkin de linfocitos B transformadas, folicular o de grado bajo que ha recidivado o es resistente al tratamiento, incluido el linfoma no Hodgkin folicular resistente al rituximab
Gemtuzumab ozogamicina	Mylotarg	AcMo $IgG_4κ$ humanizado anti-CD33 conjugado con caliqueamicina, un antineoplásico de molécula pequeña	Recidiva de leucemia mielógena aguda que expresa CD33 en pacientes mayores de 60 años y que no son candidatos de quimioterapia citotóxica
‡Tositumomab I-131 tositumomab	Bexxar Bexxar I-131	AcMo que se une al antígeno de superficie CD20 y estimula la apoptosis AcMo acoplado a yodo 131 radiactivo; se une al antígeno de superficie CD20 y libera radiación citotóxica (usado después de tositumomab sin I-131)	Linfoma no Hodgkin folicular que expresa CD20, con y sin transformación, en pacientes resistentes al rituximab y que ha recidivado después de la quimioterapia; tositumomab y después tositumomab I-131 se utilizan secuencialmente en el régimen terapéutico con Bexxar

Todas las proteínas son recombinantes. ‡También clasificada en el grupo IIa. AcMo, anticuerpo monoclonal.

na que penetra de forma natural y específica en la BHE permitiría la liberación exitosa de la proteína terapéutica en el SNC. Por ejemplo, en experimentos animales se ha observado que un fragmento de la proteína de la toxina tetánica que atraviesa de forma natural la BHE libera la enzima superóxido dismutasa (SOD) en el SNC. Este tipo de producto podría utilizarse potencialmente para tratar trastornos neurológicos como la **esclerosis lateral amiotrófica,** en la que la cantidad de SOD en el SNC es reducida. También existen perspectivas estimulantes para el tratamiento de otros trastornos del SNC con cantidades anómalas de una proteína concreta.

Grupo III: vacunas proteicas

Con el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, se están haciendo grandes progresos para conocer los mecanismos moleculares que permiten al sistema inmunitario proteger al organismo frente a las infecciones y el cáncer. Con estos nuevos conocimientos en mano, las proteínas del grupo III se han aplicado con éxito como vacunas profilácticas o terapéuticas. Se ofrecen ejemplos seleccionados en la tabla 53-6.

Para que los humanos desarrollen una inmunidad eficaz contra organismos extraños o células cancerosas, deben activarse células inmunitarias como los linfocitos T cooperadores. La activación de las células inmunitarias está mediada por las células presentadoras de antígeno, que tienen en su superficie oligopéptidos específicos que derivan de proteínas halladas en organismos extraños o células cancerosas. La vacunación contra ciertos organismos como los causantes de la poliomielitis o el sarampión se ha conseguido con mayor frecuencia por inyección de las formas destruidas por calor o atenuadas de estos patógenos. Por desgracia, estos métodos tienen un cierto riesgo inevitable de provocar una infección o una reacción adversa. Al inyectar específicamente los componentes proteicos inmunógenos (pero no patógenos) adecuados de un microorganismo, se espera poder crear vacunas que proporcionen inmunidad a un individuo sin exponerle a los riesgos de la infección o reacción tóxica.

Las proteínas del grupo IIIa se utilizan para proteger frente a infecciones o toxinas. Un ejemplo exitoso es la **vacuna frente a la hepatitis B.** Esta vacuna se creó por producción de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) recombinante, una proteína no infecciosa del virus de la hepatitis B. Cuando se provoca y reprovoca a humanos inmunocompetentes con esta proteína, en la mayoría de individuos se produce una inmunidad significativa. De forma similar, la lipoproteína no infecciosa de la superficie externa de *Borrelia burgdorferi* se ha convertido en una vacuna frente a la **enfermedad de Lyme** (OspA). Una vacuna recientemente autorizada contra al virus del papiloma humano (VPH) combina las proteínas mayores de la cápside de cuatro cepas de VPH que suelen causar las verrugas genitales (cepas 6 y 11) y el **cáncer de cuello uterino** (cepas 16 y 18).

Además de proteger frente a invasores extraños, las proteínas recombinantes pueden proteger frente al sistema inmunitario hiperreactivo que ataca al propio cuerpo o se «autoataca». Una teoría es que la administración de grandes cantidades de esta autoproteína hace que el sistema inmunitario del organismo desarrolle tolerancia frente a esa proteína por eliminación o desactivación de las células que reaccionan contra la autoproteína. Las proteínas del grupo IIIb se utilizan para tratar pacientes con trastornos que surgen por este fenómeno autoinmunitario. La aceptación inmunitaria de un feto durante el embarazo es una situación especial respecto al uso de las vacunas. Ocasionalmente, una embarazada puede rechazar un feto después de haber sido inmunizada frente a ciertos antígenos portados por un feto de un embarazo anterior. La administración de una **inmunoglobulina frente al antígeno Rhesus D** evita la sensibilización de una madre Rh negativa en el momento del parto de un recién nacido Rh positivo. Debido a que la mujer no desarrolla anticuerpos antiantígenos Rh del feto, no se producen reacciones inmunitarias ni abortos en embarazos posteriores, aunque el nuevo feto sea portador de antígenos Rh.

Las proteínas del grupo IIIC podrían utilizarse como vacunas terapéuticas frente al cáncer. Aunque en la actualidad la FDA no ha autorizado ninguna vacuna recombinante frente al cáncer, existen prometedores ensayos clínicos que utilizan vacunas frente al cáncer específicas del paciente. Por ejemplo, en una vacuna frente al **linfoma no Hodgkin de linfocito B** se utilizan plantas de tabaco transgénicas *(Nicotiana benthamiana).* El paciente con este tipo de linfoma tiene una proliferación maligna de un

TABLA 53-6. Vacunas proteicas (grupo III)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Proteger frente a un agente extraño perjudicial (grupo IIIa)			
HBsAg	Engerix Recombivax HB	Proteína no infecciosa en la superficie del virus de la hepatitis B	Vacuna frente a la hepatitis B
Vacuna anti-VPH	Gardasil	Vacuna recombinante cuatrivalente frente al VPH (cepas 6, 11, 16 y 18); contiene proteínas mayores de la cápside de cuatro cepas de VPH	Prevención de la infección por VPH
OspA	LYMErix	Lipoproteína no infecciosa en la superficie externa de *Borrelia burgdorferi*	Vacuna frente a la enfermedad de Lyme
Tratar una enfermedad autoinmunitaria (grupo IIIb)			
IgG anti-Rh	Rhophylac	Neutraliza los antígenos Rh que podrían producir anticuerpos anti-Rh en una persona Rh negativa	Prevención rutinaria antes y después del parto de inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas; profilaxis Rh en caso de complicaciones obstétricas o procedimientos invasivos durante el embarazo; supresión de inmunización Rh en personas Rh(D) negativas transfundidas con eritrocitos Rh(D) positivos
Tratar el cáncer (grupo IIIc)			
Actualmente en ensayos clínicos			

Las vacunas seleccionadas destacan el uso de las técnicas de ingeniería genética en la producción de vacunas. La FDA ha autorizado vacunas para los siguientes agentes o enfermedades: carbunco, tos ferina acelular, BCG (para protección de la tuberculosis infantil), difteria, hepatitis A y B, virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18, gripe de tipo A, B y H5N1, encefalitis japonesa, enfermedad de Lyme, sarampión, meningococo, parotiditis, peste, neumococo, poliomielitis, rabia, rotavirus, rubéola, viruela, tétanos, fiebre tifoidea, varicela-zóster y fiebre amarilla (v. http://www.fda.gov/cber/vaccine/licvacc.htm).

linfocito B productor de anticuerpos que muestra un anticuerpo exclusivo en su superficie. Por subclonación de la región del idiotipo de este anticuerpo específico del tumor y expresando la región de forma recombinante en plantas del tabaco, se produce un antígeno específico del tumor que puede utilizarse para vacunar a un paciente. Este proceso requiere sólo de 6 a 8 semanas desde la biopsia del linfoma hasta la obtención de una vacuna lista para usar y específica del paciente. Con la elucidación plena de los genomas de los microorganismos infecciosos y de la naturaleza de las enfermedades autoinmunitarias y el cáncer, sin duda se crearán más proteínas recombinantes para ser utilizadas como vacunas.

Grupo IV: proteínas diagnósticas

Las proteínas del grupo IV no se emplean para tratar enfermedades, pero las proteínas purificadas y recombinantes utilizadas para el diagnóstico médico (*in vivo* e *in vitro*) se mencionan aquí por su inestimable valor en el proceso de la toma de decisiones previo al tratamiento y el control de muchas enfermedades. Se presentan algunos ejemplos en la tabla 53-7.

Un ejemplo clásico de diagnóstico *in vivo* es la **prueba del derivado proteico purificado** (**PPD,** *purified protein derivative*), que determina si un individuo ha sido expuesto a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis.* En este ejemplo, un componente proteico no infeccioso del microorganismo se inyecta bajo la piel de un individuo inmunocompetente. Una reacción inmunitaria activa se interpreta como una prueba de que el paciente se ha infectado previamente por *M. tuberculosis* o se ha expuesto a los antígenos de este organismo.

En el diagnóstico de los trastornos endocrinos se utilizan varias hormonas estimuladoras. La **somatorelina** es la forma farmacéutica de la somatoliberina (GHRH) que actúa estimulando las células somatótrofas de la adenohipófisis para secretar somatotropina. Utilizada como diagnóstico, la GHRH puede ayudar a determinar si la secreción hipofisaria de somatotropina está alterada en pacientes con signos clínicos de deficiencia de somatotropina. De forma parecida, la **secretina** humana recombinante se utiliza para estimular las secreciones pancreáticas y la liberación de gastrina y, por tanto, ayuda a diagnosticar una disfunción exocrina del páncreas o un gastrinoma. En pacientes con antecedentes de cáncer tiroideo, la **tirotrofina** recombinante (TSH) es un componente importante de los métodos de vigilancia utilizados para detectar células residuales de cáncer tiroideo. Antes de la aparición de la TSH recombinante, se pedía a los pacientes con antecedentes de cáncer tiroideo que dejaran de tomar hormona tiroidea restitutiva para desarrollar un estado hipotiroideo frente al que la adenohipófisis respondería con la secreción endógena de TSH. Las células neoplásicas estimuladas por TSH podrían detectarse por captación de yodo radiactivo. Por desgracia, este método requería que los pacientes tuvieran las consecuencias adversas del hipotiroidismo. El uso de TSH recombinante en vez de TSH endógena no sólo permitió a los pacientes seguir con la hormona tiroidea restitutiva, sino que también mejoró la detección de células residuales de cáncer tiroideo.

Los agentes para técnicas de imagen son un amplio grupo de proteínas diagnósticas que pueden utilizarse para ayudar a identificar la presencia o la localización de una patología. Por ejemplo, la **apcitida** es un péptido sintético marcado con tecnecio que se une a la glucoproteína IIb/IIIa receptora de las plaquetas activadas y se utiliza para obtener imágenes diagnósticas de la trombosis venosa aguda. La **capromab pendetida** es un anticuerpo antiantígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) marcado con indio 111 que puede utilizarse para detectar

TABLA 53-7. Proteínas diagnósticas (grupo IV)

PROTEÍNA	NOMBRE COMERCIAL	FUNCIÓN	EJEMPLOS DE APLICACIÓN CLÍNICA
Diagnóstico *in vivo* de enfermedades infecciosas			
DPPD	Derivado de proteína purificada recombinante (DPPD)	Proteína no infecciosa de *Mycobacterium tuberculosis*	Diagnóstico de exposición a la tuberculosis
Hormonas			
§Cosintropina (ACTH 1-24)	Cortrosyn	Fragmento de ACTH que estimula la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal	Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria frente a secundaria
*Glucagón	GlucaGen	Hormona pancreática que aumenta la glucemia al estimular el hígado para convertir el glucógeno en glucosa	Ayuda diagnóstica para retrasar la motilidad gastrointestinal en estudios radiográficos; inversión de la hipoglucemia
‡Somatorelina (GHRH)	Geref	Fragmento recombinante de GHRH que estimula la secreción de somatotropina (GH) por las células somatótrofas de la hipófisis	Diagnóstico de la secreción anómala de somatotropina
§Secretina	ChiRhoStim (péptido humano sintético) SecreFlo (péptido porcino sintético)	Estimulación de secreciones pancreáticas y gastrina	Ayuda en el diagnóstico de disfunción exocrina pancreática o gastrinoma; facilita la identificación de la ampolla de Vater y papilas accesorias durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Hormona tiroestimulante (TSH), tirotrofina	Thyrogen	Estimula las células epiteliales tiroideas o el tejido canceroso tiroideo bien diferenciado para la captación de yodo y la producción y secreción de tiroglobulina, triyodotironina y tiroxina	Complemento diagnóstico de pruebas séricas de tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con cáncer tiroideo bien diferenciado
Agentes de imagen, cáncer			
Capromab pendetida	ProstaScint	Agente de imagen; anticuerpo anti-PSA marcado con indio 111; reconoce el PSA intracelular	Detección del cáncer de próstata
§Indio 111-octreotida	OctreoScan	Agente de imagen; octreotida marcada con indio 111	Detección de tumor neuroendocrino y linfoma
Satumomab pendetida	OncoScint	Agente de imagen; AcMo marcado con indio 111 específico de glucoproteína tumoral (TAG-72)	Detección de cáncer de colon y ovario
Arcitumomab	CEA-scan	Agente de imagen; anticuerpo anti-CEA marcado con tecnecio	Detección de cáncer de colon y mama
Nofetumomab	Verluma	Agente de imagen; anticuerpo marcado con tecnecio para el carcinoma pulmonar de células pequeñas	Detección y estadificación del carcinoma pulmonar de células pequeñas
Agentes de imagen, otros			
§Apcitida	Acutect	Agente de imagen; péptido sintético marcado con tecnecio; se une a los receptores GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas	Diagnóstico por imagen de la trombosis venosa aguda
Pentetato de imciromab	Myoscint	Agente de imagen; anticuerpo marcado con indio 111 específico de la miosina cardíaca humana	Detecta la presencia y la localización de la lesión miocárdica en pacientes con sospecha de infarto de miocardio
Tecnecio fanolesomab	NeutroSpec	Agente de imagen; anticuerpo anti-CD15 marcado con tecnecio; se une a los neutrófilos que infiltran en los focos infecciosos	Agente diagnóstico (utilizado en pacientes con signos y síntomas dudosos de apendicitis)
Ejemplos de diagnóstico *in vitro*			
Antígenos del VIH	Enzimoinmunoanálisis (EIA) Inmunotransferencia OraQuick Uni-Gold	Detecta anticuerpos humanos anti-VIH	Diagnóstico de infección por el VIH
Antígenos de la hepatitis C	Inmunotransferencia recombinante (RIBA)	Detecta anticuerpos humanos antivirus de la hepatitis C	Diagnóstico de exposición a la hepatitis C

Las proteínas diagnósticas son recombinantes salvo que se indique lo contrario. *También clasificada en el grupo Ib. ‡También clasificada en el grupo Ia. §Sintética. AcMo, anticuerpo monoclonal; CEA, antígeno carcinoembrionario; PSA, antígeno prostático específico.

el **cáncer de próstata.** Los agentes proteicos para el diagnóstico por imagen a menudo se utilizan para detectar una enfermedad oculta y de esta forma poder tratarla pronto, cuando es más probable que el tratamiento sea satisfactorio. Estos agentes se utilizan en la actualidad para detectar el cáncer, obtener imágenes de lesión miocárdica o identificar focos infecciosos ocultos; se presentan con mayor detalle en la tabla 53-7.

Existen numerosas proteínas diagnósticas *in vitro*, de las que dos se presentan aquí como ejemplos de una clase mucho mayor. Los antígenos del VIH naturales y recombinantes son componentes esenciales de pruebas comunes de detección (enzimoinmunoanálisis) y confirmatorios (inmunotransferencia) de infección por el VIH. En estas pruebas, los antígenos sirven de «cebo» de anticuerpos específicos frente a los productos génicos *gag*, *pol* y *env* del VIH producidos durante la infección. La infección por el virus de la hepatitis C se diagnostica con antígenos del virus recombinantes para detectar anticuerpos dirigidos contra el virus en el suero de pacientes potencialmente infectados.

RETOS DE LA TERAPÉUTICA BASADA EN PROTEÍNAS

Disponemos en la actualidad de numerosos ejemplos del uso exitoso de las proteínas en terapéutica. No obstante, los potenciales tratamientos proteicos que han fracasado superan, con diferencia, hasta ahora, a los éxitos, en parte por los numerosos problemas hallados durante el desarrollo y la utilización de las proteínas terapéuticas.

Primero, la solubilidad, la vía de administración, la distribución y la estabilidad de las proteínas son factores que pueden entorpecer la aplicación exitosa del tratamiento con proteínas. Las proteínas son moléculas grandes con propiedades hidrófilas e hidrófobas que pueden dificultar la entrada en las células y otros compartimentos del organismo, y la semivida de un proteína terapéutica puede verse afectada espectacularmente por proteasas, productos químicos modificadores de proteínas u otros mecanismos de eliminación. Un ejemplo de cómo solucionar estos retos es la producción de versiones pegiladas de las proteínas terapéuticas. Por ejemplo, el **PEG-interferón** es una forma modificada del interferón a la que se añade el polímero polietilenglicol (PEG) para prolongar la absorción, disminuir el aclaramiento renal, retrasar la degradación enzimática, aumentar la semivida de eliminación y reducir la inmunogenicidad del interferón.

Un segundo reto importante es que el organismo puede producir una respuesta inmunitaria frente a la proteína terapéutica. En algunos casos, esta respuesta puede neutralizar la proteína e incluso causar una reacción perjudicial en el paciente. Por ejemplo, pueden formarse respuestas inmunitarias frente a las proteínas terapéuticas del grupo Ia utilizadas para sustituir un factor ausente desde el nacimiento, como muestra el desarrollo de **anticuerpos antifactor VIII** (inhibidores) en pacientes con hemofilia A graves tratados con factor VIII humano recombinante. Sin embargo, y con mayor frecuencia, las respuestas inmunitarias se forman contra proteínas de origen no humano. Hasta hace poco, la extensa aplicación clínica de los anticuerpos monoclonales se había visto limitada por la rápida inducción de respuestas inmunitarias frente a esta clase de proteínas terapéuticas. La necesidad de anticuerpos terapéuticos que eludan la vigilancia y la respuesta inmunitaria ha sido la fuerza impulsora en la maduración de las técnicas de producción de anticuerpos. Las técnicas de ingeniería genética y otros avances han permitido desarrollar varios anticuerpos que es menos probable que desencadenen una respuesta inmunitaria que los anticuerpos murinos no modificados. En los anticuerpos humanizados, las porciones del anticuerpo que no son fundamentales en la especificidad de unión del antígeno son sustituidas por secuencias de inmunoglobulinas humanas que dan estabilidad y actividad biológica a la proteína, pero que no provocan una respuesta contra los anticuerpos. Pueden producirse anticuerpos totalmente humanos utilizando animales transgénicos o tecnologías de presentación en bacteriófagos.

El campo del tratamiento del cáncer ilustra el ritmo de los avances en el desarrollo de los anticuerpos monoclonales. En la década de 1980, la mayoría de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer eran murinos, aunque con algunos ejemplos de anticuerpos quiméricos y casos aislados de anticuerpos humanos y humanizados en desarrollo clínico. Durante la década de 1990, los anticuerpos humanizados y totalmente humanos fueron los tipos más comunes de anticuerpos en los ensayos clínicos. Desde el año 2000 se ha producido un aumento en la proporción de anticuerpos totalmente humanos y, en consecuencia, ha disminuido la proporción de anticuerpos murinos y quiméricos introducidos en los ensayos clínicos.

En los últimos 10 años a 15 años también se han desarrollado más tratamientos proteicos con técnicas de ingeniería basados en anticuerpos humanos. Un ejemplo es el «minicuerpo» **romiplostim,** autorizado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Este constructo consta de una región Fc de un anticuerpo humano con dos copias de una secuencia peptídica ligada cada una a las cadenas pesadas de IgG_1. La secuencia peptídica se seleccionó para estimular el receptor de la trombopoyetina, aunque la secuencia no tiene ninguna similitud con su análogo endógeno, la trombopoyetina. La porción Fc prolonga la semivida del romiplostim en la circulación y la falta de homología de la secuencia con la trombopoyetina idealmente evitaría el desarrollo de anticuerpos cruzados antitrombopoyetina, un efecto adverso grave observado con una versión pegilada de la trombopoyetina.

Una tercera cuestión es que, para que una proteína sea fisiológicamente activa, con frecuencia se necesitan modificaciones postraducción, como glucosilación, fosforilación y escisión proteolítica. Estas necesidades pueden exigir el uso de tipos celulares específicos que puedan expresar y modificar la proteína adecuadamente. Además, las proteínas recombinantes deben sintetizarse en un tipo celular manipulado por ingeniería genética para la producción a gran escala. El sistema del hospedador debe producir no sólo proteína biológicamente activa, sino también una cantidad suficiente de esta proteína para satisfacer la demanda clínica. Además, el sistema debe permitir la purificación y el almacenamiento de la proteína en una forma terapéuticamente activa durante largos períodos.

La estabilidad, el plegamiento y la tendencia de la proteína a la agregación en los sistemas de producción a gran escala y de almacenamiento pueden ser diferentes a los utilizados para producir la proteína para pruebas animales y ensayos clínicos. Algunos autores han propuesto manipular sistemas propios del hospedador que coexpresen una chaperona o foldasa con la proteína terapéutica de interés, pero estas estrategias han tenido un éxito limitado.

Las soluciones potenciales podrían incluir el desarrollo de sistemas en los que cascadas enteras de genes que intervienen en el plegamiento de las proteínas son inducidos junto con la proteína terapéutica; el estímulo para este trabajo es la observación de que las células plasmáticas, que son «centros» naturales de producción de proteínas, utilizan estas cascadas génicas para producir grandes cantidades de anticuerpo monoclonal. Aunque en general se considera que es fácil cultivar bacterias y levaduras, puede ser más costoso y difícil cultivar ciertos tipos de células

de mamíferos. Otros métodos de producción –como animales y plantas por técnicas de ingeniería genética– tendrían ventajas. Las vacas, cabras y ovejas transgénicas se han manipulado para secretar proteínas en la leche y, en un futuro, se esperan gallinas transgénicas que pongan huevos llenos de proteína recombinante. Las plantas transgénicas pueden producir de forma económica cantidades extraordinarias de proteína, sin residuos ni biorreactores, y las patatas pueden genomanipularse para expresar proteínas recombinantes y, por tanto, vacunas comestibles. Por último, con el empleo de biorreactores agitados por fluidos, los sistemas de cultivo del orden del microlitro podrían predecir el éxito de los sistemas de cultivo a gran escala, además de importantes ahorros de los costes al centrar la inversión en los sistemas con mayor probabilidad de triunfar.

Un cuarto reto importante son los costes del desarrollo de los tratamientos a base de proteínas. Por ejemplo, el cambio a la metodología recombinante desde la laboriosa purificación de la proteína derivada de la placenta ha permitido producir suficiente β-glucocerebrosidasa para tratar la enfermedad de Gaucher en muchos pacientes. Aun así, el coste de la proteína recombinante puede ser superior a 100 000 dólares por paciente y año.

El ejemplo de la enfermedad de Gaucher muestra también aspectos del quinto tema asociado a las proteínas terapéuticas: la ética (aunque estas cuestiones éticas no son exclusivas de la terapéutica proteica). Por ejemplo, la posibilidad de proteínas terapéuticas eficaces, aunque costosas, para poblaciones de pacientes pequeñas pero gravemente enfermas, como la enfermedad de Gaucher, puede ser un dilema respecto a la asignación de los recursos financieros de los sistemas sanitarios. Además, la definición de la enfermedad podría verse cuestionada por proteínas terapéuticas que pueden «mejorar» patologías antes consideradas variantes de la normalidad. Por ejemplo, la definición de talla baja puede empezar a cambiar con la posibilidad de utilizar somatropina para aumentar la talla de un niño.

Por último, los aspectos reguladores que determinan los tratamientos proteicos probablemente seguirán teniendo un impacto significativo en el desarrollo de nuevos tratamientos y su coste. El papel de la continuación o los tratamientos proteicos genéricos en medicina se decidirá con la madurez en el campo de las proteínas terapéuticas y la pérdida de la protección de las patentes. Desde 2010, no existe una vía reguladora clara en Estados Unidos que analice el desarrollo de versiones genéricas de las proteínas terapéuticas (los llamados **biosimilares**). Por la complejidad de la fabricación de las proteínas y los costes y riesgos asociados al desarrollo y las pruebas, cambios relativamente pequeños en el panorama regulador de las proteínas terapéuticas podrían tener notables impactos en la inversión y el desarrollo de las proteínas terapéuticas.

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

La medicina está entrando en una nueva era en la que se utilizan estrategias para controlar la enfermedad a través de la información genética y proteica subyacente a toda la biología, y las proteínas terapéuticas desempeñan una función cada vez más importante. Las proteínas humanas recombinantes ya forman la mayor parte de los fármacos biotecnológicos autorizados por la FDA, que incluyen anticuerpos monoclonales, interferones naturales, vacunas, enzimas naturales modificadas y diversos tratamientos celulares. El futuro potencial de estos tratamientos es enorme, dadas las miles de proteínas producidas por el cuerpo humano y los muchos miles de proteínas producidas por otros organismos.

Además, las proteínas recombinantes no sólo ofrecen tratamientos alternativos (o los únicos) para enfermedades concretas, sino que también pueden usarse combinadas con fármacos de molécula pequeña para proporcionar un beneficio aditivo o sinérgico. Este punto se ilustra con el tratamiento del cáncer de colon EGFR positivo: el tratamiento combinado con el fármaco de molécula pequeña **irinotecán,** que evita la reparación del ADN al inhibir la ADN topoisomerasa, y el anticuerpo monoclonal recombinante **cetuximab,** que se une e inhibe el dominio extracelular del EGFR, aumentan la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal. La sinergia terapéutica entre irinotecán y cetuximab puede deberse al hecho de que ambos inhiben la misma vía señalización del EGFR; un fármaco (cetuximab) inhibe el inicio de la vía y el otro (irinotecán) inhibe una diana posterior de la vía.

El éxito precoz de la producción de insulina recombinante en la década de 1970 creó una atmósfera de entusiasmo y esperanza, que por desgracia fue seguida de una época de desánimo cuando, en la década de 1980, fracasaron los intentos de ensayos con vacunas, anticuerpos monoclonales no humanizados y cáncer. A pesar de estos contratiempos, recientemente se han hecho avances significativos. Además de los grandes éxitos con las proteínas terapéuticas descritas en este capítulo, los nuevos métodos de producción están cambiando la escala, el coste e incluso la vía de administración de las proteínas terapéuticas recombinantes. Con el gran número de proteínas terapéuticas en uso clínico y en ensayos clínicos para diversos trastornos, podemos predecir con seguridad que tendrán un papel creciente en medicina en los próximos años.

Agradecimientos

Damos las gracias a Armen H. Tashjian, Jr., por sus numerosas y útiles discusiones. Partes de este capítulo se han publicado en forma de artículo de revisión (Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:21-39) y se han adaptado con autorización.

Lecturas recomendadas

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:325–338. *(Revisa los mecanismos, la seguridad y los efectos adversos de los anticuerpos monoclonales terapéuticos.)*

Keen H, Glynne A, Pickup JC, et al. Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *Lancet* 1980;2:398–401. *(Un hito en el uso de una proteína terapéutica recombinante.)*

Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. *J Clin Pharmacol* 2007;47:553–565. *(Explica las tendencias en la formulación de anticuerpos y cómo las propiedades específicas de los fármacos candidatos dirigen el desarrollo inicial de los fármacos.)*

Walsh CT. *Posttranslational modification of proteins: expanding nature's inventory*. Greenwood Village, CO: *Roberts & Company*; 2005. *(Revisa los mecanismos y las funciones biológicas de las modificaciones covalentes de las proteínas.)*

Woodcock J, Griffin J, Behrman R, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:437–442. *(Explica los retos en el desarrollo de las proteínas terapéuticas, como los problemas para demostrar la bioequivalencia de las proteínas terapéuticas en los tratamientos de continuación.)*

54

Modalidades de aporte y liberación de fármacos

Joshua D. Moss y Robert S. Langer

INTRODUCCIÓN Y CASO 917-918
NOVEDADES EN EL USO DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN EXISTENTES 917
Administración oral 917
Administración pulmonar 918
Administración transdérmica 919
SISTEMAS DE LIBERACIÓN BASADOS EN POLÍMEROS . . . 919
Mecanismos generales 919
Difusión 919
Reacción química 920
Activación del disolvente 921
Liberación inteligente 921
Aporte dirigido 922
SISTEMAS DE APORTE BASADOS EN LIPOSOMAS 922
CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN . . . 923
Lecturas recomendadas 923

INTRODUCCIÓN

Los fármacos normalmente se administran en forma de comprimido o inyectable, con un control limitado sobre su ritmo de liberación y su localización. Sin embargo, recientemente se han desarrollado sistemas de aporte de fármacos más avanzados. El objetivo de estas nuevas técnicas es alterar cuatro propiedades farmacocinéticas: *1)* la absorción del fármaco, incluido el período durante el cual se libera a la circulación o en su lugar de acción final; *2)* la distribución del fármaco, ya sea por todo el organismo o a un sistema o tejido orgánico; *3)* el metabolismo del fármaco, ya sea para ser totalmente evitado o utilizado para convertir un profármaco en una forma activa, y *4)* la eliminación del fármaco.

En este capítulo se describen varias modalidades de aporte existentes y novedosas, y se explica su influencia en una o más de esas cuatro propiedades. El campo del aporte de fármacos es amplio y engloba numerosas disciplinas, y en esta exposición se hará hincapié en las estrategias que ilustran estas propiedades en vez de hacer una descripción exhaustiva de todas las prácticas e investigaciones en curso. Entre las modalidades destacadas se encuentran las novedades en el uso de las vías de administración existentes, los sistemas de aporte basados en polímeros y los basados en liposomas.

NOVEDADES EN EL USO DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN EXISTENTES

Administración oral

La administración oral de pequeñas moléculas es, en la actualidad, el método más común de administración de fármacos. Sus principales ventajas son la facilidad de uso y el coste relativamente bajo, condiciones ambas que pueden mejorar el cumplimiento por parte del paciente. Sin embargo, la absorción incompleta, el metabolismo del fármaco durante la absorción o durante el primer paso por el hígado pueden disminuir su biodisponibilidad. La variabilidad de estos factores, así como las limitaciones en la frecuencia de administración, también afectan a la capacidad de mantener las concentraciones sanguíneas terapéuticas del fármaco. Además, en los comprimidos convencionales sólo pueden utilizarse moléculas relativamente pequeñas: el intestino generalmente no puede absorber moléculas grandes intactas. Fármacos con estructura de proteínas o péptidos intactos, como la insulina, se absorben mal por vía oral por la proteólisis en el tubo digestivo. Los recientes avances y las investigaciones en curso sobre la liberación de fármacos administrados por vía oral están empezando a resolver estas cuestiones.

Las **formulaciones de liberación prolongada** o sostenida pueden mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco durante más tiempo, con administraciones menos frecuentes. En los primeros métodos de liberación sostenida, la solubilidad del comprimido o la cápsula se modificaba con una o más sustancias inertes conocidas como **excipientes.** Con la formulación del fármaco en una emulsión o suspensión, relativamente difícil de digerir, el período durante el cual el fármaco se disuelve y absorbe puede ampliarse. Se han conseguido resultados similares recubriendo el fármaco con diferentes sustancias, como derivados de la celulosa o cera. Este método se utiliza en una amplia variedad de medicamentos con y sin prescripción. Otro método más reciente y exitoso de las formulaciones orales de liberación sostenida se basa en una cápsula con una bomba osmótica (v. a continuación).

También se están desarrollando técnicas para liberar moléculas más grandes, como proteínas y ADN, en formulaciones orales. En varios diseños se utilizan sistemas transportadores de fármacos, como liposomas y microesferas. Los **liposomas,** pequeñas

Golan3e_CH54_cast.indd 917 18/03/12 20:18

CASO

Marzo de 1988: el señor F. tiene 13 años. Sus padres empiezan a notar que está cansado la mayor parte del tiempo, a pesar de dormir mucho. Ya no puede participar en el equipo de atletismo de la escuela porque se agota en medio de las carreras –las mismas carreras que con frecuencia había ganado hacía menos de un año. Además, siempre tiene sed y, en consecuencia, bebe grandes cantidades de agua. Acude a su médico de familia, quien le mide la concentración sanguínea de glucosa, que es de 650 mg/dl (aproximadamente seis veces más de lo normal), y hace un diagnóstico inicial de diabetes mellitus de tipo 1. El diagnóstico se confirma en el hospital, donde los médicos le estabilizan la glucemia e inician un régimen terapéutico con insulina. Se le enseña a extraerse una gota de sangre de la punta del dedo para medirse la glucosa y cómo autoadministrarse inyecciones subcutáneas de insulina. Cada día se inyecta insulina humana recombinante antes de desayunar y de cenar.

Enero de 1997: en el instituto y en la universidad, el señor F. raramente se controla las concentraciones de glucosa y las mantiene más altas de lo recomendado a propósito. Quiere estar lo más «normal» posible, lo que para él significa no dejar nunca que su glucemia sea tan baja como para tener que comer en medio de una clase o en otros momentos insólitos. Con la edad, empieza a ver que evitar las consecuencias a largo plazo de una diabetes mal controlada –ateroesclerosis, retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica, entre otras– compensa el inconveniente de controlarse mejor. Se pasa a un régimen que comporta cuatro inyecciones diarias y empieza a controlarse la glucemia de cuatro a cinco veces al día. Al final, cambia de múltiples inyecciones subcutáneas (MIS) a una infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con una bomba. La bomba libera una concentración basal constante de insulina que puede suplementarse con la liberación de bolos antes de las comidas, aproximándose bastante al control fisiológico de la glucemia por parte del organismo.

Septiembre de 2018: de vuelta a 1997, el señor F. utilizó la bomba de insulina durante sólo unos 3 meses, decidiendo que la pequeña máquina que debía mantener constantemente pegada a su cuerpo no era compatible con su estilo de vida activo o su propia imagen. Reanudó el tratamiento con MIS durante varios años, hasta que empezó a participar en ensayos humanos de un nuevo sistema implantable de liberación de insulina. Ahora, se incorpora un suministro de insulina durante 2 años en una matriz polimérica que puede implantarse en la grasa subcutánea del abdomen. Un dispositivo que lleva en la muñeca mide constantemente la glucemia por vía transdérmica y transmite instrucciones a un oscilador magnético implantado cerca del sistema de liberación de polímeros. Por tanto, se alcanzan las ventajas posológicas de la bomba de insulina sin que el señor F. se vea limitado o atado a una máquina. Simplemente debe cambiar el sistema de polímeros cada 2 años y hacer pequeños ajustes diarios en los parámetros de liberación programados en el dispositivo de la muñeca. El señor F. espera con ganas recibir un trasplante de células β pancreáticas, desarrolladas a partir de sus propias células madre, que le curarán la diabetes.

Preguntas

1. ¿Por qué no es práctica la administración oral de insulina?
2. ¿Qué otras vías de administración de insulina se han probado?
3. ¿Qué tecnologías permiten controlar la glucemia por vía transdérmica?
4. ¿Cómo pueden utilizarse los polímeros para optimizar y simplificar la administración de algunos fármacos?

vesículas con membranas formadas por una bicapa lipídica, son lipófilos y pueden absorberse en las placas de Peyer intestinales cuando están dirigidos hacia las células M (células epiteliales especializadas) con ligandos adecuados. Algunos tipos de liposomas han tenido un éxito moderado en la administración experimental de vacunas orales; a continuación se explica su uso en sistemas de administración intravenosos. Se ha observado que las **microesferas** de polianhídridos, que se adhieren firmemente a la superficie de la mucosa intestinal, penetran en el epitelio intestinal. Una vez absorbidas las microesferas, supuestamente porque pueden permanecer en contacto con el epitelio intestinal durante largos períodos, las moléculas complejas transportadas en su interior pueden liberarse a la sangre.

Otro método potencial para administrar proteínas por vía oral consiste en dirigir el fármaco al colon, que tiene una menor actividad proteásica que la parte alta del tubo digestivo. Por ejemplo, pueden sintetizarse microesferas portadoras de fármaco a partir de polímeros que tienen enlaces cruzados azoaromáticos degradables por vía enzimática. El colon tiene una concentración relativamente alta de azorreductasas, lo que facilita la degradación de las microesferas y la liberación de proteínas en el colon. Las sustancias que aumentan de manera transitoria la permeabilidad del epitelio del colon, posiblemente coincorporadas en las microesferas, pueden mejorar la absorción de las proteínas liberadas en el colon. Otro método incluye moléculas portadoras que pueden transportar grandes moléculas a través del revestimiento epitelial del intestino.

Administración pulmonar

Los pacientes con asma y otras enfermedades respiratorias, desde hace tiempo han podido tratar su enfermedad por inhalación de fármacos mediante aerosoles aplicados directamente en los pulmones: los agonistas adrenérgicos β_2, como el salbutamol, y los análogos de los glucocorticoides son ejemplos ampliamente utilizados de fármacos de administración local. En los primeros diseños de inhaladores dosificadores, muchos de ellos aún en uso, el fármaco se entrega en forma líquida utilizando clorofluorocarburo (CFC) como propulsor de alta velocidad. Con esta técnica, se libera muy poco fármaco al pulmón de manera reproducible, con frecuencia menos del 10%. Las partículas a menudo se acumulan en la boca y la garganta y muchas se exhalan inmediatamente. Los componentes del sistema inmunitario y los macrófagos en el pulmón también pueden eliminar parte del fármaco antes de que pueda actuar. Además, muchos pacientes utilizan mal los inhaladores; los errores habituales son no agitar bien el inhalador, pulsar demasiado pronto o tarde durante la inhalación, o utilizar un inhalador vacío. El uso incorrecto reduce, además, la eficacia de la administración.

El diseño de los inhaladores sigue mejorando. Avances recientes incluyen una dosificación más constante, un uso más fácil por la pulsación respiratoria electrónica y propulsores sin CFC. Las formulaciones en aerosol también han mejorado al ajustar varias propiedades de las propias partículas. Por ejemplo, la optimización de la química de las partículas y de la morfología de su superficie puede minimizar la agregación indeseable entre partículas. Asimismo, puede modificarse la solubilidad de las partículas para influir en la velocidad de liberación del fármaco una vez administrado. Las nubes de aerosol de polvo seco que llegan a los pulmones pueden generarse insuflando aire comprimido en polvo de un fármaco, fragmentando el polvo en diminutas partículas (1-5 μm) dentro del inhalador. Los dispositivos que aprovechan estas mejoras han reducido la frecuencia de dosis y el coste de las aplicaciones locales en la administración pulmonar de fármacos en pacientes con asma y fibrosis quística.

El pulmón también tiene varias ventajas potenciales para la administración sistémica no invasiva de moléculas. La gran superficie alveolar, el fino revestimiento tisular y el número limitado de enzimas proteolíticas hacen del pulmón un lugar ideal para que proteínas y péptidos entren en la circulación sanguínea. Se ha autorizado un aerosol de polvo seco para el aporte de insulina a través del pulmón, pero en la actualidad no se fabrica ni comercializa por la poca aceptación por parte de pacientes y médicos. Sin embargo, la insulina sigue siendo un atractivo candidato para el tratamiento inhalado, igual que otros fármacos actualmente administrados por vía subcutánea, como la somatropina, el glucagón y la α_1-antitripsina.

Una forma de aumentar la eficacia de la administración es diseñar partículas en aerosol grandes y muy porosas, con densidades muy bajas. Estas partículas tienden a agregarse menos que las partículas más pequeñas y más densas, con lo que se mejora la eficacia de la aerosolización. Además, estas partículas tienen un «diámetro aerodinámico», un parámetro basado en la densidad y las dimensiones reales de las partículas, similares a las partículas convencionales de los aerosoles; por tanto, pueden llegar a zonas profundas del pulmón a través de una corriente de aire, a pesar de su tamaño relativamente grande (5-20 μm). Una vez depositadas, las partículas pueden evitar ser eliminadas por los macrófagos alveolares, porque la fagocitosis de las partículas por los macrófagos disminuye con partículas de un tamaño superior a 2-3 μm. Por tanto, los fármacos pueden liberarse de forma más eficaz durante períodos más largos. En un estudio se encapsuló la insulina en microesferas de polímeros biodegradables. Algunas de las microesferas eran pequeñas y no porosas y otras, grandes y porosas (baja densidad), pero ambos tipos tenían diámetros aerodinámicos similares. Al aplicar las microesferas en los pulmones, la biodisponibilidad relativa de la partícula de insulina grande y porosa era unas siete veces mayor, y el tiempo total de liberación de insulina en la circulación sistémica unas 24 veces más largo, que el de la partícula convencional.

Administración transdérmica

La capa córnea, formada por lípidos y queratinocitos, es la capa más externa de la piel y la principal barrera al transporte transdérmico. Fármacos pequeños y lipófilos se han administrado con éxito a través de la piel, absorbiéndose lentamente a la circulación sistémica por difusión pasiva y, por tanto, evitando el metabolismo de primer paso hepático. En la actualidad existen parches transdérmicos de difusión pasiva para la restitución hormonal y el tratamiento farmacológico de las cinetosis, la angina, la deshabituación de la nicotina, la hipertensión, el dolor y otras patologías.

Además de la mayor biodisponibilidad y de no ser invasivos, los sistemas de aporte transdérmico de fármacos a menudo se asocian a menos efectos adversos que las formulaciones orales convencionales. Por ejemplo, el potencial daño hepático durante el metabolismo de primer paso se evita si el fármaco se administra por vía transdérmica. Por tanto, se están desarrollando sistemas transdérmicos más sofisticados en un intento de ofrecer estas ventajas a moléculas de fármacos que normalmente no pueden penetrar en la piel. La **iontoforesis** es un método para aumentar el transporte a través de la piel de moléculas cargadas de masa molecular baja. Comporta la aplicación de pulsos eléctricos de bajo voltaje durante largos períodos; esta tecnología ya se utiliza clínicamente para indicaciones locales, como el tratamiento de la hiperhidrosis (sudoración excesiva), y se está desarrollando para la administración sistémica de analgésicos de molécula pequeña. También se está estudiando el uso de pulsos de alto voltaje durante un corto período, del orden de milisegundos. En piel de cadáver humano, utilizada comúnmente como modelo para el transporte cutáneo, se ha observado que estos pulsos de alto voltaje inducen poros temporales. Este fenómeno, conocido como **electroporación,** permitiría el aporte sistémico potencial de moléculas grandes cargadas, como la heparina y los oligonucleótidos.

También se está estudiando potenciar el aporte de fármacos a través de la piel con ultrasonidos, técnica denominada **sonoforesis,** para moléculas como la insulina, el interferón y la eritropoyetina. La aplicación de ultrasonidos en la piel provoca una cavitación, la formación de diminutos espacios llenos de aire en las bicapas lipídicas de la capa córnea. El resultado neto de la cavitación es desordenar las bicapas lipídicas, aumentando hasta 1 000 veces la difusión del fármaco a través de la piel. La sonoforesis no daña la piel, que normalmente recupera su estructura normal en 2 h, y no se han observado efectos indeseables en los primeros ensayos clínicos.

La sonoforesis también puede utilizarse para extraer muestras diagnósticas del espacio extracelular bajo la capa córnea. Se han diseñado experimentos en los que se colocaba un reservorio entre un transductor de ultrasonidos y la piel de una rata y se extraía líquido intersticial. En la muestra podían medirse la teofilina, la glucosa, el colesterol, la urea y el calcio; las mediciones de glucosa eran lo bastante exactas como para ser utilizadas como sustituto del control de la glucemia en los pacientes diabéticos. Con un transductor ultrasónico portátil, esta técnica podría incorporarse en un dispositivo futurista como el utilizado en el señor F. en 2018.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN BASADOS EN POLÍMEROS

Mecanismos generales

Los sistemas de liberación basados en polímeros liberan fármacos de manera gradual en su entorno. Los mecanismos de liberación de polímeros se utilizan ampliamente en diversas aplicaciones, como anticoncepción, quimioterapia y tratamiento antiarrítmico. Estos sistemas tienen ventajas en cuanto a la liberación controlada y el aporte dirigido de los fármacos y, por tanto, son objeto de numerosas investigaciones. La liberación del fármaco de un sistema basado en polímeros puede conseguirse por tres mecanismos: *1)* difusión, *2)* reacción química y *3)* activación del disolvente (fig. 54-1).

Difusión

La **difusión** desde un reservorio o desde una matriz es el mecanismo de liberación más común. En un sistema de reservorio,

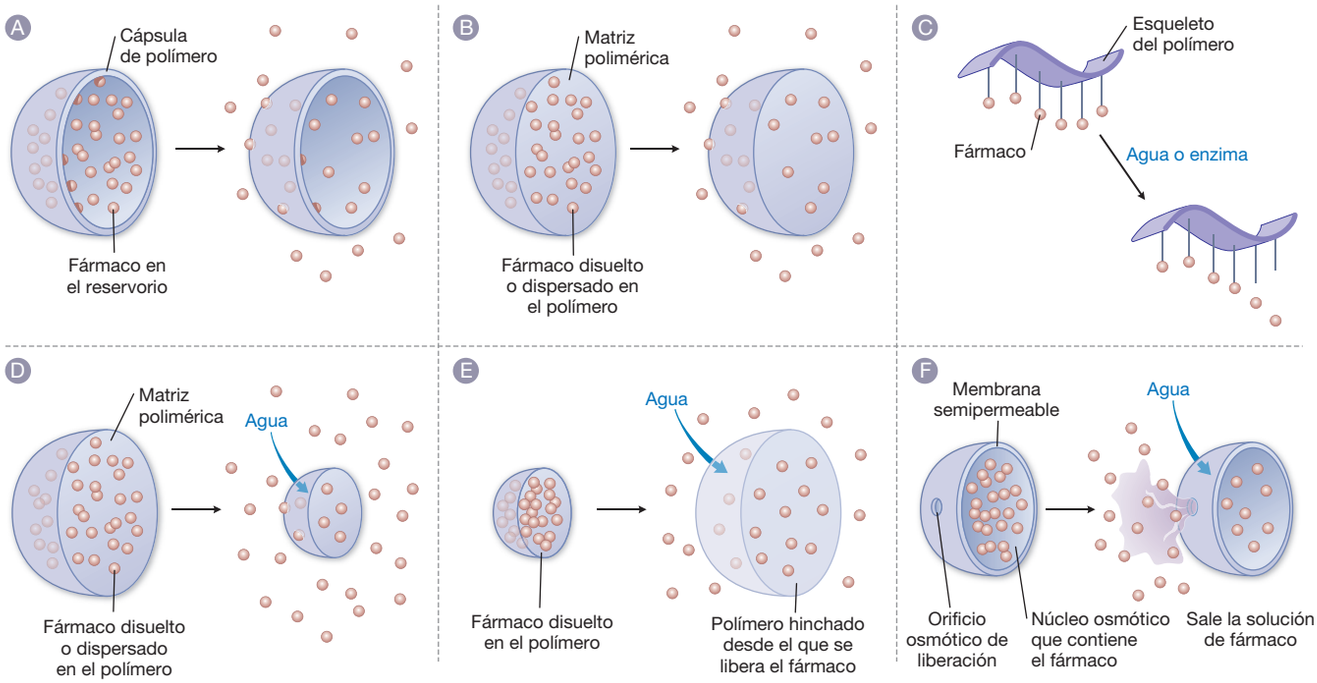


FIGURA 54-1. Mecanismos de liberación de polímeros. En todos los paneles, excepto C, los diagramas simplificados representan cortes transversales de sistemas poliméricos. El mecanismo de liberación más común es la difusión, en la que el fármaco migra desde su localización inicial en el sistema de polímeros hacia la superficie externa del polímero y luego al cuerpo. **A** y **B)** La difusión puede producirse desde un reservorio, en el que un núcleo de fármaco está rodeado por una película de polímero, o desde una matriz, donde el fármaco se distribuye uniformemente por el sistema polimérico. **C** y **D)** Los fármacos también pueden liberarse por mecanismos químicos como la fragmentación del fármaco de un esqueleto de polímeros o la degradación hidrolítica del polímero. **E)** La exposición a un disolvente también puede activar la liberación del fármaco. Por ejemplo, el fármaco puede quedar retenido en el lugar por cadenas de polímeros; por exposición al líquido del entorno, las regiones externas del polímero empiezan a hincharse, permitiendo la difusión externa del fármaco. **F)** Un sistema osmótico en forma de comprimido con un orificio hecho por láser en la superficie del polímero puede proporcionar velocidades constantes de liberación del fármaco. El agua difunde por la membrana semipermeable en el comprimido a lo largo de su gradiente osmótico, hinchando el núcleo osmótico del comprimido y forzando la salida por el orificio de la solución de fármaco. Es posible combinar los métodos descritos previamente. Las velocidades de liberación pueden controlarse por la naturaleza del material polimérico y el diseño del sistema.

el fármaco está contenido dentro de una membrana de polímero a través de la cual difunde a lo largo del tiempo (fig. 54-1 A). Norplant®, un sistema anticonceptivo a largo plazo (ya no comercializado en Estados Unidos), actúa por este principio. El **levonorgestrel,** un progestágeno sintético, se almacena en pequeños tubos de silicona implantados en el brazo. El fármaco difunde lentamente por la cápsula del polímero durante 5 años, proporcionando una anticoncepción eficaz a largo plazo. (Para una explicación más extensa de la acción de la progesterona en el ciclo menstrual, v. cap. 29.) Sin embargo, estos sistemas de reservorio están limitados por el tamaño de las moléculas de fármaco que liberan. Las moléculas mayores de aproximadamente 300 kDa no pueden difundir por la cubierta del polímero.

En un diseño de sistema de matriz habitual, el fármaco está contenido en una serie de poros interconectados dentro del polímero, en vez de en un gran reservorio (fig. 54-1 B). Este sistema está menos limitado por el tamaño de las moléculas del fármaco porque cada poro puede alojar moléculas con pesos moleculares de varios millones de daltons. La velocidad de difusión entre los poros y, por tanto, a través de la matriz, y la salida del sistema, se controla por la arquitectura; las estrechas constricciones y las conexiones tortuosas entre los poros impiden la rápida liberación del fármaco almacenado. Uno de estos sistemas se utiliza en clínica para administrar **análogos de la gonadoliberina (GnRH).** Los análogos de la GnRH son hormonas peptídicas que, al administrarse continuamente, inhiben la producción de gonadotropinas (LH y FSH) en la adenohipófisis y son útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales como el cáncer de próstata. Una importante limitación inicial de este abordaje terapéutico era la corta semivida *in vivo* de los análogos de la GnRH por vía intramuscular. Cuando el fármaco se incorpora en microcápsulas de polímeros y las cápsulas se inyectan por vía intramuscular, la semivida de la GnRH se amplía significativamente, de forma que las concentraciones terapéuticas se mantienen durante un período de 1 mes a 4 meses. En la liberación de fármacos por el sistema de microcápsulas se utilizan dos mecanismos: primero, el fármaco difunde fuera de las microcápsulas y, segundo, la matriz polimérica se autodegrada lentamente. El segundo mecanismo de liberación de fármacos basado en polímeros incluye una reacción química entre el polímero y el agua (v. a continuación).

Reacción química

En los **sistemas basados en una reacción química,** parte del sistema se diseña para que se degrade con el tiempo mediante una reacción química o enzimática. En algunos diseños, los enlaces covalentes que unen el fármaco con un polímero son escindidos en el organismo por enzimas endógenas (fig. 54-1 C). Estos complejos polímero-fármaco suelen administrarse por vía intravenosa y el uso de polímeros hidrosolubles como el polietilenglicol (PEG) aumenta considerablemente la semivida biológica del fármaco. Por ejemplo, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado PEG-Intron®, una forma pegilada de **interferón-α_{2b}** de administración semanal; este tratamiento para la hepatitis C requería anteriormente inyecciones tres veces más frecuentes. En el caso de las microcápsulas intramusculares de GnRH men-

cionadas antes, el propio polímero se degrada en una reacción con agua (fig. 54-1 D).

La mayoría de polímeros insolubles considerados para estas aplicaciones muestran una erosión volumétrica (es decir, toda la matriz se disuelve a la misma velocidad), que da lugar a poros más grandes y a una estructura inestable y más esponjosa. Este patrón de degradación hace más difícil conseguir velocidades de liberación constantes y crea el riesgo potencial de una «fluctuación de la dosis» indeseable. Los nuevos polímeros se han diseñado para superar este problema al optimizar la degradación para que se produzca una liberación controlada del fármaco (es decir, por erosión en la superficie). Por ejemplo, puede crearse un polímero con unas propiedades de erosión deseables mediante el uso de monómeros hidrófobos conectados por enlaces anhídridos. Los monómeros hidrófobos excluyen el agua del interior de la matriz polimérica, eliminando la erosión volumétrica. Por contraste, los enlaces anhídridos son muy reactivos al agua, con lo que permiten la erosión en la superficie en el entorno acuoso del organismo. Este diseño permite la degradación del polímero sólo desde el exterior (fig. 54-2). La velocidad de degradación puede controlarse mediante una combinación de monómeros, unos más hidrófobos que otros. El tiempo de persistencia del perímetro viene determinado por la proporción de monómeros utilizados, y un fármaco que está distribuido uniformemente en esta matriz polimérica se liberará constantemente a lo largo del tiempo. A partir de estos principios, Gliadel® fue el primer sistema de liberación controlada local de un antineoplásico que recibió la aprobación de la FDA. Después de extirpar un glioblastoma multiforme, una forma agresiva de cáncer cerebral, los cirujanos colocan hasta ocho pequeños implantes de fármaco-polímero en el lugar del tumor. A medida que se erosiona la superficie del polímero a lo largo de un mes, se libera lentamente la **carmustina** (un alquilante; v. cap. 38). La concentración de carmustina en el lugar del tumor se mantiene a una concentración suficiente como para destruir muchas de las células tumorales restantes, evitando los efectos adversos de la liberación sistémica. Este tratamiento prolonga significativamente la vida de los pacientes con este cáncer.

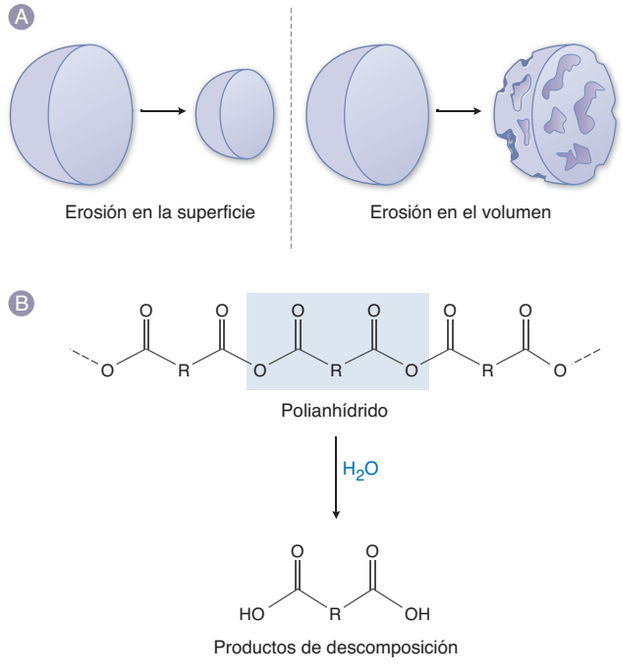


FIGURA 54-2. Erosión en la superficie utilizando polímeros polianhídridos. **A)** La erosión en la superficie de dispositivos de liberación de polímeros degradables permite velocidades de liberación controladas con más precisión y, por tanto, es preferible a la erosión en el volumen. **B)** Los polianhídridos se utilizan para favorecer la erosión en la superficie. Tienen monómeros hidrófobos que excluyen el agua del interior de la matriz polimérica e impiden la erosión en el volumen. Sin embargo, los monómeros están unidos por enlaces de anhídridos hidrosolubles, permitiendo la descomposición de las superficies expuestas.

Activación del disolvente

El tercer mecanismo de liberación de fármacos basado en polímeros es la **activación del disolvente;** el disolvente no reacciona químicamente con el polímero, sino que inicia la liberación del fármaco por hinchamiento (v. fig. 54-1 E) u **osmosis** (v. fig. 54-1 F) del sistema. Un ejemplo ampliamente utilizado de este sistema es una formulación oral de liberación prolongada de **nifedipino,** un bloqueador de los canales de calcio (v. cap. 21). El fármaco se mezcla con un agente osmóticamente activo, como una sal, y se recubre con una membrana que es permeable al agua pero no al fármaco. Luego se hace un pequeño orificio en la cápsula de la membrana con un láser. Después de la ingestión, la entrada osmótica constante de agua a través de la membrana fuerza la salida de fármaco por el orificio, controlando la liberación. Esta técnica de liberación, en comparación con las formulaciones orales convencionales (de liberación inmediata) disponibles, proporciona a los pacientes un mayor alivio de los episodios isquémicos, con menos efectos adversos. Concerta®, una formulación de liberación prolongada de **metilfenidato,** utiliza un sistema similar para tratar a niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Liberación inteligente

Existen situaciones en las que sería deseable la liberación pulsátil para imitar el patrón natural de formación de productos químicos del organismo. En el caso del señor F., la bomba de insulina que llevaba le proporcionaba una velocidad basal constante de insulina para mantener la glucemia entre las comidas. Cuando comía, podía configurar la bomba para que le proporcionara un bolo adicional de insulina y, por tanto, prevenir un aumento súbito y excesivo de la glucemia. Se han desarrollado varios métodos innovadores para incorporar esta versatilidad a los sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros, diseñados tradicionalmente para liberar fármacos a velocidades constantes o decrecientes.

En un primer diseño, se incorporaron perlas magnéticas a la matriz polimérica, junto con un suministro de insulina de 2 años. El sistema se implantó después por vía subcutánea a ratas, en las que la insulina se liberaba lentamente por difusión fuera de la matriz, como se ha explicado antes. Cuando se aplicaba un campo magnético oscilante externamente, el movimiento de las perlas magnéticas en el interior de la matriz causaba una expansión y contracción alternante de los poros portadores de fármaco. Por tanto, la insulina podía expulsarse eficazmente de la matriz, con una liberación más alta de dosis mientras se aplicaba el campo magnético oscilante. Este sistema disminuyó de manera significativa la glucemia en las ratas tratadas en comparación con las ratas de control y podría llegar a ser un método viable de aporte de insulina. En el futuro hipotético del señor F., el oscilador magnético implantado le permitiría administrarse un bolo rápido de insulina seleccionando simplemente el programa adecuado en el controlador de su muñeca, que enviaría las instrucciones al dispositivo implantado por una señal de radiofrecuencia.

Otros métodos para aumentar la velocidad de difusión de los fármacos a través de una matriz polimérica incluyen la aplicación de ultrasonidos o de una corriente eléctrica. Los ultrasonidos aplicados a una frecuencia adecuada pueden tener un efecto similar al del sistema magnético de perlas utilizado. Los ultrasonidos provocan una cavitación (la formación de diminutas cavidades de aire) en el polímero, alterando la arquitectura porosa para aumentar la velocidad de liberación del fármaco. La aplicación de una corriente eléctrica a ciertos polímeros puede inducir la electrólisis del agua en la superficie del polímero, disminuyendo el pH local y alterando los enlaces de hidrógeno dentro del complejo. El polímero posteriormente se degrada a una velocidad superior a la normal, permitiendo la liberación transitoria de dosis mayores de fármaco. La liberación pulsátil también puede conseguirse por estímulos locales. Por ejemplo, pueden diseñarse hidrogeles (materiales formados por polímeros y agua) para detectar cambios de temperatura, pH e incluso moléculas específicas según su estructura.

También se ha diseñado un sistema de liberación con microchips de silicio que ofrece un control aún mayor de la velocidad de liberación. El microchip contiene hasta 1 000 diminutos reservorios de fármaco, cada uno cubierto por una fina película de oro. Al aplicar un pequeño voltaje externo a un reservorio implantado individual, la película de oro se disuelve electroquímicamente, liberando el fármaco almacenado en el reservorio. Debido a que los reservorios pueden cargarse y abrirse individualmente, existen posibilidades casi infinitas para administrar dosis de fármacos individuales y combinar múltiples fármacos.

Aporte dirigido

Un aporte dirigido preciso permite que lleguen dosis mayores y más eficaces a los tejidos de interés, sin los riesgos de los efectos tóxicos de la liberación sistémica. La primera variable que puede controlarse es la colocación anatómica del sistema de liberación del fármaco basado en polímeros; en el sistema de liberación de implantes de carmustina explicado anteriormente se utiliza esta consideración básica. Otros ejemplos destacados incluyen Estring®, un anillo vaginal que libera **estradiol** para la sequedad vaginal; Vitrasert®, un implante ocular que libera **ganciclovir** para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida (v. cap. 37), y endoprótesis liberadoras de fármacos como **sirolimús**, **everolimus**, **zotarolimus** o **paclitaxel** para la prevención de la reestenosis de las endoprótesis implantadas en angioplastia coronaria (v. cap. 45). Sin embargo, a muchos tejidos prácticamente sólo se llega a través de la circulación sanguínea, dificultando la liberación dirigida. Se han desarrollado técnicas de aporte dirigido activo y pasivo para guiar los sistemas basados en polímeros hacia tejidos específicos después de la administración intravenosa.

El **aporte dirigido pasivo** explota las diferencias vasculares entre el tejido diana y otros tejidos para liberar los fármacos de manera selectiva. Por ejemplo, los complejos fármaco-polímero de masa molecular alta se acumulan en algunos tejidos tumorales en mayor grado que en los tejidos sanos porque el tumor tiene lechos capilares más permeables. Por tanto, en vez de usar dosis menores de antineoplásicos de masa molecular baja, que pasan rápidamente por todas las membranas celulares y se distribuyen por todo el organismo, pueden utilizarse dosis más altas y eficaces de conjugados de fármaco-polímero de masa molecular alta para alcanzar selectivamente los tumores. Además, los conjugados de polímero-fármaco pueden construirse de manera que permitan la escisión enzimática del fármaco una vez que el complejo ha salido del torrente circulatorio y ha sido captado por las células tumorales (v. fig. 54-1 C). En un ejemplo de este sistema, la **doxorubicina,** un antineoplásico (v. cap. 38), se conjuga con un polímero hidrosoluble, no inmunógeno, a través de un espaciador peptidil. El complejo polímero-fármaco se acumula en melanomas de ratón a concentraciones hasta 70 veces mayores que en el tejido sano, por la microvasculatura relativamente filtrante del tumor. Una vez dentro de las células tumorales, el espaciador peptidil es escindido por proteasas lisosómicas, liberando el fármaco citotóxico. Las porciones de polímero del complejo se degradan o son eliminadas por los riñones.

En el **aporte dirigido activo,** el conjugado de polímero-fármaco se liga a una molécula que es reconocida específicamente por receptores de la superficie celular del tejido de interés. Por ejemplo, puede utilizarse un anticuerpo IgM humano dirigido contra un antígeno asociado a un tumor para guiar un complejo polímero-doxorubicina hacia los tejidos malignos. Ligada al polímero con un enlace acidolábil, la doxorubicina se libera selectivamente en el entorno ácido del tumor. En otro sistema, la galactosa se utiliza para dirigir un complejo polímero-fármaco hacia el hígado, a través del receptor de la asialoglucoproteína en la superficie celular del hepatocito.

SISTEMAS DE APORTE BASADOS EN LIPOSOMAS

Los fármacos unidos a una única cadena de polímero son estructuras estables que pueden permanecer en la circulación durante largos períodos; los complejos fármaco-polímero explicados anteriormente en el contexto de los tejidos diana son ejemplos de estos sistemas. Sin embargo, estas cadenas de polímeros pueden alojar sólo pequeñas cantidades de fármaco limitando, por tanto, la dosis por unidad de volumen administrada. Los **liposomas,** pequeñas vesículas con membranas formadas por una bicapa lipídica, tienen una capacidad potencialmente alta para transportar fármacos, y son una opción atractiva para un sistema de aporte circulante de fármacos.

Las consideraciones importantes en el diseño de los sistemas de aporte basados en liposomas incluyen el aporte dirigido a los tejidos y la protección frente al sistema inmunitario. Pueden utilizarse anticuerpos muy específicos, similares a los que se emplean para el aporte dirigido activo de complejos polímeros-fármaco, para mejorar el aporte dirigido a los tejidos. Por ejemplo, se están estudiando anticuerpos contra el protooncogén *Her2,* que participa en la progresión del cáncer de mama y otros cánceres, para un aporte dirigido a tumores. Asimismo, pueden utilizarse anticuerpos antiselectina E, una molécula de superficie endotelial, para dirigirse hacia células endoteliales vasculares. La protección de los liposomas frente al sistema inmunitario puede conseguirse con la adición de polímeros hidrosolubles a la superficie del lisosoma. Como se ha explicado anteriormente, sustancias como el PEG aumentan la hidrofilia de las estructuras a las que se adhieren; en este caso, los liposomas son más hidrófilos en la sangre y, por tanto, menos susceptibles de ser captados por el sistema reticuloendotelial. Debido a que los liposomas con una fracción de PEG («liposomas indetectables») tienen un tiempo de circulación prolongado (días), pueden administrarse dosis mayores sin riesgo de toxicidad farmacológica. Estos principios se han utilizado para desarrollar liposomas cargados con **daunorubicina** y **doxorubicina** para el tratamiento de varios tumores, como el sarcoma de Kaposi asociado al VIH. La **amfotericina B** liposómica, utilizada para tratar micosis, también se ha autorizado para aplicación clínica (v. cap. 35). Se está estudiando la **ciclosporina** liposomada para la inmunodepresión dirigida postrasplante (v. cap. 45).

CONCLUSIONES Y FUTURAS VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Las modalidades de aporte y liberación descritas en este capítulo son nuevos métodos seleccionados para optimizar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Mejorar la liberación y el aporte de los fármacos tiene varias ventajas:

- Las concentraciones de fármaco pueden mantenerse continuamente en un intervalo terapéuticamente deseable. Las formulaciones orales de liberación sostenida, las grandes partículas que pueden inhalarse, y los muchos diseños basados en polímeros, tienen esta propiedad deseable.
- Los efectos adversos perjudiciales pueden reducirse al evitar concentraciones sanguíneas transitorias elevadas de fármaco. Los diseños que alteran las cinéticas de absorción, los sistemas de aporte dirigido (p. ej., complejos polímero-fármaco marcados con anticuerpos) y los sistemas que evitan el metabolismo de primer paso hepático (p. ej., la administración transdérmica de fármacos normalmente administrados por vía oral) logran este objetivo.
- Puede reducirse la cantidad total de fármaco necesario, como sucede en diseños avanzados de inhaladores. Un descenso en el número de dosis necesarias y una vía de administración menos invasiva contribuyen a mejorar el cumplimiento del paciente. El caso del señor F. ilustra la influencia de los factores del estilo de vida en el cumplimiento del paciente.
- Fármacos con semividas cortas, como péptidos y proteínas, pueden administrarse satisfactoriamente mediante sistemas de liberación controlada basados en polímeros.

Las tecnologías avanzadas de aporte y liberación de fármacos también introducen nuevos problemas que deben considerarse en su diseño. Por ejemplo, deben evaluarse los efectos tóxicos del material introducido en el organismo, además de sus productos de degradación; este factor es especialmente importante para materiales sintéticos como los polímeros. Deben evitarse otros peligros potenciales, como la liberación rápida no deseada del fármaco de un sistema indicado para liberación prolongada. Las molestias causadas por el sistema de liberación o su inserción son otra potencial desventaja: la bomba de insulina del señor F., si bien mejoraba el control de su diabetes, le resultaba incómoda. Por último, la tecnología avanzada se acompaña con frecuencia de un aumento del coste, que puede ser un problema para los pacientes, las aseguradoras y los hospitales.

A pesar de estos obstáculos, las tecnologías avanzadas de aporte y liberación de fármacos tienen un papel cada vez más valioso para hacer que el tratamiento farmacológico de la enfermedad sea más seguro, más eficaz y más agradable para los pacientes.

Lecturas recomendadas

Edwards DA, Ben-Jabria A, Langer R. Recent advances in pulmonary drug delivery using large, porous inhaled particles. *J Appl Physiol* 1998;84:379–385. *(Revisión de los principios del diámetro aerodinámico y las potenciales ventajas y aplicaciones de partículas grandes, porosas inhaladas.)*

Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature* 1998;392:5–10. *(Revisión de las técnicas de aporte de fármacos, con énfasis en los sistemas basados en polímeros y en liposomas, además de los nuevos usos de las vías de administración.)*

Langer R. Where a pill won't reach. *Sci Am* 2003;April:50–57. *(Revisión extensa de conceptos en el aporte de fármacos.)*

Leong KW, Brott BC, Langer R. Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices: I. Characterization, degradation, and release characteristics. *J Biomed Mater Res* 1985;24:1463–1481. *(Buen punto de partida para aprender más sobre el diseño de matrices poliméricas.)*

Prausnitz M, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotech* 2008;26:1261–1268. *(Revisa los avances en liberación transdérmica de fármacos.)*

Santini JT Jr, Cima MJ, Langer R. A controlled-release microchip. *Nature* 1999;397:335–338. *(Información más detallada sobre la liberación inteligente de fármacos utilizando microchips de silicio con series de reservorios de fármacos.)*

Índice alfabético de materias

Los números de página seguidos de la letra *f* hacen referencia a figuras; los seguidos de la letra *t* indican tablas, y los que van seguidos por la *c* indican cuadros.

A

AA. *V.* Alcohólicos Anónimos
AAAD. *V.* Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos
Abacavir, 77, 671*t*
Abatacept, 801, 806*t*, 909*t*
Abciximab
  formación de trombos y, 386
  plaquetas y, 395*t*
  proteínas terapéuticas y, 911*t*
Abelcet®, 624
Abraxane®, 693, 698*t*
Absorción. *V.* Fármaco/s
  sistémica, anestésicos locales, 155-156
Absorción, distribución, metabolismo, excreción. *V.* ADME
Abulia, esquizofrenia, 196
Abuso de fármacos, 274, 284-309
  complicaciones médicas, 286*t*, 302
ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), 726
AC. *V.* Adenilato ciclasa
Acamprosato
  adicción y, 306
    a las drogas y, 308*t*
Acarbosa, 538*t*
ACAT. *V.* Acetil-CoA:colesterol aciltransferasa
Acción de las hormonas gonadales, modulación farmacológica de, 512*f*
Acebutolol, 141*t*, 142, 146*t*
  ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Acetato
  de calcio, homeostasis mineral ósea y, 556, 560*t*
  de medroxiprogesterona, 517, 523*t*
  de noretindrona, 516, 516*f*, 523*t*
Acetazolamida, 351*t*
Acetil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), 314
Acetilcolina (ACh)
  acetilcolinesterasa (AChE), 13, 110, 114
  almacenamiento y liberación, 111-112, 112*f*
  contracción muscular, liberación cuántica y, 118*f*
  degradación de, 114-115
    inhibidores de, 128*t*
  hendidura sináptica y, 90-91
  inhibidores, síntesis de, almacenamiento y liberación, 112*f*, 120, 128*t*
  neurotransmisores y, 101-102, 101*t*, 102*f*, 103*t*
  receptores muscarínicos, efectos de, 119*f*
  síntesis, 110-111, 112*f*
  sistema nervioso periférico y, 106
  sistemas neuronales y, 101, 101*f*, 101*t*
  unión neuromuscular y, 115, 117*f*
Acetohexamida, 538*t*
ACh. *V.* Acetilcolina; Acetilcolina, receptores muscarínicos
AChE. *V.* Acetilcolinesterasa
Aciclovir (ACV), 568, 670*t*
  mecanismo de acción, 657*f*
  virus y, 655-658
Ácido/s
  acéticos, 761*t*
  acetilsalicílico (AAS), 23, 275, 276, 394*t*, 755, 761*t*
    AI/IMSEST, 452
    arteriopatía coronaria y, 451
    reacciones de hidrólisis y, 46*t*
    sobredosis, 37
    vía de síntesis de prostaglandina, 382, 384*f*
  aminocaproico, 393, 399*t*
  araquidónico, 373
    generación, 741-742
    metabolismo, fisiología de, 740, 740*f*
  clavulánico, 609, 615*t*, 721
  clorhídrico (HC1), lesión tisular y, 887
  diaminopimélico (DAP), 601
  docosahexaenoico (DHA), 331*t*
  eicosapentaenoico (EPA), 331*t*, 741
  etacrínico, 346, 351*t*, 441*t*
    reacciones de conjugación, 46*t*
  fluorhídrico, lesión tisular y, 887
  fólico. *V.* Folato
  gástrico, secreción, 807-810
  grasos ω-3, 329, 331*t*
    generación, 741-742
  hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE), 745
  hidroxieicosatetraenoicos (HETE), 745
  homovanílico (HVA), 189, 189*f*
  lesiones en los tejidos, 887
  linoleico, 741
  α-linolénico, 741
  lipoteicoicos, 601
  mefenámico, 756, 761*t*
  micofenólico (AMF), 795, 795*f*, 803*t*
  nalidíxico, 587
  paraaminobenzoico (PABA), 158, 575
  propiónicos, 761*t*
  retinoico (vitamina A), 73*t*
    enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
    teratogénesis y, 68
  sulfúrico, 887
  teicoicos, 601
  todo-trans-retinoico (ATRA), 786
  tranexámico, 393, 399*t*
  úrico, 839
    excreción, agentes que aumentan, 842, 845*t*
    metabolismo, agentes que mejoran, 842, 845*t*
    síntesis, agentes que disminuyen, 841-842, 844*t*
  valproico, 232*t*, 237*t*
    crisis y, 234, 237*t*
    trastorno afectivo bipolar y, 218
Acidosis láctica, 535
  metabólica, diuréticos y, 347
Aciltransferasas, 593
Aclaramiento de fármacos, 34*f*, 37-38
Acoplamiento, tiroglobulina y, 481
Acrivastina, 775*t*
ACTH. *V.* Corticotropina
Actina, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*
Activación
  de la inhibición del complemento, 802, 806*t*
  del disolvente, distribución de fármacos y, 921
  neurohumoral, insuficiencia cardíaca y, 458, 459*f*
Activador del plasminógeno tisular (tPA), 381
  proteínas terapéuticas y, 905*t*
  recombinante, 392, 398*t*
Activadores de los canales de potasio, 365, 370*t*
  tabla resumen de fármacos, 370-371*t*
  vasodilatadores, 443
Activina, 473, 509
Acuaréticos, insuficiencia cardíaca y, 460*t*
ADA. *V.* Adenosina desaminasa
Adalimumab, 758, 762*t*, 804*t*, 909*t*
Adaptación inducida, 4
Adefovir, 655, 671*t*
Adenilato ciclasa (AC), 9-10, 10*f*, 426
Adenina, 581, 675
Adenosina, 759
  desaminasa (ADA), 675
    proteínas terapéuticas y, 903*t*
  estructura del ADN, 685*f*
  neurotransmisores y, 102, 103*t*
  ritmo cardíaco y, 415, 420*t*
Adhesinas, hongos y adhesinas, 620
Adhesión, 13
  vírica e inhibidores de la entrada, 651-653
Adición, 284-287, 718
  caso, 285
  derivados del opio y, 274
  farmacología de, 284-309
  futuras vías de investigación, 306
  mecanismos, 291-295
  tabla resumen de fármacos, 307-309*t*
  tratamientos de, 302-306
ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción), 27, 28*f*, 856
Administración
  de fármacos por vía enteral, 30-31, 30*t*
  inteligente de fármacos, 921-922
  intraarticular, 498
  parenteral de fármacos, 30*t*, 31, 31*t*
  transdérmica de fármacos, 30*t*, 31, 919
ADN
  agente alquilante, 50
  análogos de la pirimidina, 686
  análogos de la purina, 686
  bacteriano, topoisomerasas y, 582-583
  cadenas, enlaces de hidrógeno, 583*f*
  del VIH, 663*f*
  estructura
    fármacos modificadores de, 582*f*, 686-691, 687*t*
  girasa, 583, 587
  mecanismos de lesión y reparación, 679*f*
  plásmido, resistencia a fármacos y, 572
  polimerasa, 655
  reparación, mantenimiento de cromosomas y, 676-679
  replicación, 581-595
  superenrollamiento, topoisomerasas de tipo II y, regulación, 584*f*
  traducción, 581-595
  transcripción, 581-595
ADNasa 1. *V.* Desoxirribonucleasa I
ADP. *V.* Difosfato de adenosina
Adrenalina, 10, 132, 137, 156, 186. *V.* Epinefrina
  neurotransmisores y, 102, 103*t*
  receptores adrenérgicos β y, 14
Adrenorreceptor, 135-136, 136*t*
Adrenorreceptores α, acciones, 135-136, 136*t*
Adriamicina, 691
Aductos, carcinógenos y, 890
Advertencia, recuadro negro, 870

Golan3e_Index_cast.indd 928 19/03/12 21:05

Afinidad, interacción fármaco-receptor, 3
2-AG. *V.* 2-Araquidonilglicerol
Aflatoxinas, 893
Afroamericanos, metabolismo de fármacos y, 53
Agalsidasa β, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Agencia Europea del Medicamento (EMEA), 70, 870
Agentes
  alquilantes, 723*t*
    estructura del ADN y, 686-688, 696*t*
    inmunosupresión y, 794, 796
  anabólicos óseos, 555-556, 560*t*
  anestésicos intravenosos, 255, 255*f*, 260-261*t*
  bactericidas dependientes de tiempo, 717-718, 718*f*
  citotóxicos, 794-796, 803*t*
  de recubrimiento, 816, 819*t*
  inótropos, insuficiencia cardíaca y, 462
  psicodélicos, abuso de drogas y, 286*t*
  quimioterápicos. *V. también* Antineoplásicos; Quimioterapia; Quimioterapia combinada
    cáncer, 66
    clases de, 723-724*t*, 723*t*
    mecanismos de definición de dianas selectivas, 564-566, 564*t*
    resistencia tumoral, mecanismos de, 725*t*
  sensibilizantes al calcio, 432
    tabla resumen de fármacos, 435*t*
  uricosúricos, 842
Aglutinantes, 858
Agonista/s, 6, 20
  acción, 26*t*
  adrenérgicos, 277-278
    α, 139-140, 144*t*
    β
      asma y, 834*t*
      insuficiencia cardíaca y, 452*f*
  alostéricos positivos débiles, 171, 171*f*
  β de acción prolongada (LABA), 828
  β. *V.* Agonistas de los receptores adrenérgicos β
  completo, 6-7
  de la gonadoliberina (GnRH), 512-516, 520*t*
  del receptor/es
    adrenérgicos, 136t, 139-140, 145*t*
      AMPc y, 428
      asma y, 827-829, 834*t*
      contractilidad cardíaca, 430-432, 435*t*
      tabla resumen de fármacos, 435-435*t*
    colinérgico, 122-123, 123*f*, 123*t*, 124*t*
    de glucocorticoides, tabla de fármacos, 503*t*
    mineralocorticoide, 500, 504*t*
    opioides μ, 280*t*
  inversos, 7, 24
  mixtos, 275, 281*t*
  opioides
    alivio del dolor y, 273-275
    de larga duración, tabla de fármacos y, 307*t*
    tabla resumen de fármacos, 280*t*
    médula espinal y, mecanismo de acción, 274*f*, 275
  parciales, 7, 23-24, 23*f*, 275, 281*t*
    de derivados del opio, tabla de fármacos para, 308*t*
    de nicotina, 309*t*
    sintéticos, 275, 280-281*t*
AI/IMSEST. *V.* Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
AINE. *V.* Antiinflamatorios no esteroideos
ALA-D. *V.* Ácido δ-aminolevulínico deshidratasa
Alanina
  aminotransferasa (ALT), 66
  racemasa, 603
Alargamiento, 585
Albendazol, 642, 648*t*
Albúmina humana, proteínas terapéuticas y, 904*t*
Alcaloides de la vinca, 692, 723*t*
Alcalosis por contracción de volumen, 346
Alcohol
  arteriopatía coronaria, 302
  dependencia, 289
  deshidrogenasa, 47
  drogas y, 286*t*
  enfermedad psiquiátrica y, 284
  metabolismo, inhibidor, 307*t*
  subtipos de usuarios de drogas y, 295
  úlcera péptica, 816
Alcohólicos, 295. *V. también* Síndrome de alcoholismo fetal
Alcohólicos Anónimos (AA), 285, 303
Alcoholismo
  de tipo 1, 295
  de tipo 2, 295
Aldosterona, 499
Aleatorización de sujetos, ensayos clínicos y, 865
Alefacept, 801, 806*t*, 910*t*
Alemtuzumab, 712, 715*t*, 806*t*, 909*t*
Alendronato, 559*t*
  homeostasis mineral ósea y, 552, 559*t*
Alergia, 771
Aleteo auricular, 408*c*
Alfaxalona, 175
  receptores $GABA_A$ y, 184*t*
Alfentanilo, 275, 280*t*
Alglucosidasa α, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Aliglicina, transmisión GABAérgica y, 169*t*
Alilaminas, 622, 626*t*
Aliskireno, 342-343, 349*t*, 443
Almotriptán, 217, 223*t*
Alodinia, sensibilización periférica y, 271
Alogia, esquizofrenia, 195
Aloinmunidad, 790
Alopregnanolona, 168
Alopurinol, 685
  gota y, 841, 841*f*
  6-mercaptopurina, interacción, 841, 842*f*
  respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
  síntesis ácido úrico y, 844*t*
Alosetrón, síndrome del intestino irritable y, 218, 224*t*
Alostasis, adicción y, 291
Alprazolam, 51*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  receptores $GABA_A$ y, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Alprenolol, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Alprostadil, 763*t*
Alquilación de la guanina, ADN y, 688*f*
Alquilaminas, 774*t*, 775*t*
ALT. *V.* Alanina aminotransferasa
Alteplasa, 392
  IMEST, 454
  proteínas del grupo Ib, 901
  proteínas terapéuticas y, 905*t*
Altretamina, 687, 696*t*
Alucinaciones, esquizofrenia y, 195
Alvimopán, 275, 282*t*
Amanita phalloides, 887
Amantadina, 125, 203*t*, 568, 670*t*
  antagonistas del receptor NMDA, 185*t*
  enfermedad de Parkinson, 195
  envoltorio vírico y, 654*f*
Amatoxinas, 887
Ambenonio, 121, 128*t*
AmBisome®, 624
Ambrisentán, 365, 370*t*
Amebiasis, 638, 638*f*
AMF. *V.* Ácido micofenólico
Amfotericina B, 567, 624, 628*t*, 640, 720, 922
  combinaciones de fármacos y, 721
  Leishmania y, 640
  respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
  toxicidad renal inducida por fármacos, 66
Amido-fosforribosiltransferasa (amidoPRT), 837
AmidoPRT. *V.* Amido-fosforribosiltransferasa
Amígdala, 98
Amikacina, 589, 596*t*, 720
Amilasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Amilina, 529, 539*t*
Amilorida, 347, 352*t*, 441*t*, 474
Aminas
  biógenas, 102, 103*t*, 104-106
  simpaticomiméticas, insuficiencia cardíaca y, 462
Aminocandina, 625
Aminofilina, 829, 835*t*
Aminoglucósidos, 596*t*, 717*t*
  β-lactámicos y, 609
  subunidad 30S ribosómica, 589-591, 590*f*, 596*t*
  tratamiento antimicrobiano combinado, 720
Aminoglutetimida, 499, 499*t*, 504*t*
δ-aminolevulínico deshidratasa (ALAD), 886
Aminopenicilinas, 610
Amiodarona
  enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
  homeostasis de la hormona tiroidea, 487
  ritmo cardíaco y, 413-414, 414*t*, 420*t*
Amitriptilina, 144*t*, 215, 221*t*, 277
  enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
Amlodipino, 363, 369*t*, 442
Amobarbital, receptores $GABA_A$ y, 183*t*
Amodiaquina, 568
Amoxicilina, 609, 610, 615*t*
  H. pylori, 817
AMP cíclico (AMPc), 9, 10*f*
  dependencia física, 289
  inhibidores de la fosfodiesterasa y, 362
  receptores de la dopamina y, 189
  SERCA y, 425
Amphotec®, 624
Ampicilina, 609, 610, 615*t*
AMPK. *V.* Proteína cinasa adenosina 5'-monofosfato activada
Amprenavir, 662, 672*t*
Amrinona, 362, 435*t*
  insuficiencia cardíaca y, 460*t*, 462
Amsacrina, 692, 697*t*
Anafilaxia, 62
  antihistamínicos H_1 y, 771
  histamina y, 769
  β-lactámicos y, 610
Anakinra, 758, 762*t*, 800, 805*t*, 910*t*
Analgesia, 150-151
  farmacología de, 264-283
  morfina y, 274
  presentación del caso, 265
Analgésicos, 150, 275-277
  no derivados del opio, 275-277
  no esteroideos, 282*t*
Análisis
  reacción en cadena de la polimerasa (RCP), 44*f*
  retrosintético, 857, 857*f*
Análogos
  de lisina, 393, 399*t*
  de pirimidina, 723*t*
  de purina, 695*t*, 723*t*
    ADN y, 686
  estables de la lipoxina, 759
  nucleosídicos
    antiherpesvirus, 655, 670-671*t*
    con actividad contra el VHB, 659, 671*t*
    con actividad contra el VIH, 655, 659, 671*t*
Anastrozol, 511, 520*t*, 723*t*
Anatomía
  nefrona, 337-338, 337*f*
  páncreas, bioquímica y fisiología, 524-530
Ancianos
  antimuscarínicos y, 125
  concentración plasmática del fármaco, 39*c*
  excreción renal, fármacos y, 36
  fármacos anticolinérgicos, efectos adversos y, 126*c*
  metabolismo de los fármacos y, 53
ANDA. *V.* Solicitud abreviada de registro de fármacos nuevos
Andrógenos, 489-490
  enzima de conjugación y, 73*t*
  hipogonadismo, 519
  restitución hormonal, 523*t*
  suprarrenales, 501-502
  síntesis, 505-506
Anemia de células falciformes, 779
Anestesia, 150-151. *V. también* Anestesia general; Anestesia local; Anestesia tópica; Anestesia por infiltración
  abreviaciones y símbolos, 262
  canales iónicos, 257-258, 258*f*
  ecuaciones, 263
  edad y, 251-252, 252*f*
  equilibrada, 256
  falta de concordancia V/Q, 252, 252*t*
  fármacos adyuvantes, 255-256
  fases de, 242*f*
  $GABA_A$ de inhibición, 257, 258, 258*f*

Anestesia *(cont.)*
general
distribución del gasto cardíaco y, capacidad del volumen y, 246*f*
farmacología, 254-256
por inhalación, 260*t*
recuperación, 253-254, 254*f*
grupo muscular y, 246, 246*f*
pobre en vasos y, 246*f*
rico en vasos y, 246, 246*f*
inducción, niños y, 251-252, 252*f*, 252*t*
intravenosa local, 157
local
canales de sodio, 151, 152*f*
inhibición fásica, 153-155, 155*f*
inhibición tónica, 154, 155*f*
por infiltración, 156
por inhalación
farmacocinética de, 244-254
farmacodinámica de, 240-244, 242*f*
índice de recuperación de, 254*f*
presión alveolar parcial de, determinantes de, 247, 247*f*
propiedades de, 243*t*
tabla resumen de fármacos, 260-261*t*
tópica, 156, 157*c*
velocidad de inducción, variables fisiológicas y fisiopatológicas de, 251-253, 252*t*
Anestésicos, 8. *V. también* Anestésicos locales de tipo amida; Anestésicos generales limitados por la irrigación; Anestésicos limitados por la ventilación
futuras vías de investigación, 258-259
intravenosos, 255, 255*f*
generales
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
estructuras, 257*f*
farmacología, 240-263
limitados por la irrigación, 249, 249*f*
limitados por la ventilación, 249
mecanismo de acción, 256-258
SNC y, 98
locales, 8, 147. *V. también* Anestésicos locales de tipo amida; Anestésicos locales de tipo éster
administración, 156-157
canales de calcio, 158
canales iónicos dependientes de voltaje, 8
de tipo amida, 151-152, 151*f*, 156, 158-159, 161-162*t*
de tipo éster, 151, 151*f*, 156, 158, 161*t*
en odontología, 157*f*
farmacocinética, 155-156
farmacología, 147-160
fármacos individuales, 158-159
futuras vías de investigación, 159-160
grupo amina de, 151-152
hidrofobia, difusión, unión, 152*f*
mecanismo de acción, 152-155, 153*f*
nocicepción, 147-151, 148*f*
principales toxicidades, 157-158
química, 151-152, 151*f*
tabla resumen de fármacos, 161-162*t*
toxicidades, 157-158
superfamilia del tipo *cys loop*, 259
tiempos de inducción, 250*f*
transicionales, 257
Anestesiólogo, modelo de captación y anestesiólogo, 245-250, 250-253
Anfetamina, 139, 143*t*
abuso de drogas y, 299-302
almacenamiento de la serotonina y, 213-214
esquizofrenia y, 196
Angina
de esfuerzo estable, nitratos y, 450
de pecho, 354, 446, 446*f*
de reposo, 362
inestable, 362, 451-452
infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST), 449, 451-452
variante, 450
Angiogénesis, 705-706
Angiotensina I, 335
Angiotensina II (AT-II), 335
zona glomerular, 489
Angiotensinógeno, 335
Anhedonía, 291
Anhidrasa carbónica II (AC II), 338
Anhidrasa carbónica IV (CAIV), 338
Anidulafungina, 625, 628*t*
Anillo β-lactámico, 608, 608*f*
Anistreplasa, proteínas terapéuticas y, 907*t*
ANP. *V.* Péptido natriurético de tipo A
Antagonismo, 718
Antagonista/s
acción, 21, 21*f*, 26*t*
no receptor, 23
receptor competitivo, 21-22
receptor no competitivo, 22-23
adrenérgicos α, 140-141, 145*t*
indicaciones y contraindicaciones relativas, 444*t*
presión arterial y, 442
tabla resumen de fármacos, 371*t*
tono vascular, 365-366
adrenérgicos β, insuficiencia cardíaca y, 452*f*
alostérico, 21*f*
β. *V.* Bloqueadores β (antagonistas de los receptores adrenérgicos β)
CCR5, NNRTI y, 662*c*
competitivo, 7, 21, 21*f*
relación dosis-respuesta del agonista frente a, 21-22, 22*f*
de la glucoproteína IIb-IIIa (GPIIb-IIIa)
AI/IMSEST, 453
formación de trombos y, 386
tabla resumen de fármacos, 395*t*
de la gonadoliberina (GnRH), 512-516, 520*t*, 911*t*
de las citocinas, 762*t*
del receptor/es
adrenérgico, 140-142
adrenérgicos β. *V.* Bloqueadores β
AT_1
indicaciones y contraindicaciones, 444t
tabla resumen de fármacos, 371*t*
colinérgico, 119t, 124-126
de aldosterona
insuficiencia cardíaca y, 461
síndromes coronarios agudos y, 452*f*
de andrógenos, 515, 522*t*
de angiotensina II, 344
subtipo I, vasodilatadores y, 358, 443
tabla resumen de fármacos, 350*t*
de citocinas, 800, 805*t*
de endotelina, 365, 370*t*
de glucocorticoides, tabla de fármacos, 503*t*
de leucotrieno, 764*t*
de NMDA, 277
hiperalgesia y, 179
tabla resumen de fármacos, 185*t*, 283*t*
de progesterona, 522*t*
del factor de crecimiento, 707-710
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
H_2. *V.* Antagonistas de los receptores de la histamina 2 (H_2)
modulador selectivo de los receptores estrogénicos, 513-515
mineralocorticoide, 500-501, 504t
NMDA, 185t
canales de sodio y, 232, 236t
crisis y, 180
tipos, 21f
del tromboxano, 758, 763*t*
fisiológico, 21, 23
H_2, 772, 775*t*
estructura, 772*f*
úlcera péptica y, 812-813, 813*f*, 818*t*
interacciones farmacológicas, cuantificación, 718-719, 719*f*
irreversible, 21, 21*f*
no competitivos, 7, 21*f*, 22-23, 22*f*
no de receptor, 21, 23
opioides, 275, 282*t*
de larga duración, tabla de fármacos y, 307*t*
químico, 21, 23
reversible, 21, 21*f*
Antiácidos, 816, 818-819*t*
Antianginosos, AI/IMSEST, 452
Antiarrítmicos, 277
de clase I, 408-409, 409*f*
de clase IA, 409-410, 410*f*, 417*t*
tabla resumen de fármacos, 417*t*
de clase IB, 410*f*, 411
tabla resumen de fármacos, 418*t*
de clase IC, 410*f*, 411-412
tabla resumen de fármacos, 418*t*
de clase II, 412
potencial de acción de las células marcapasos y, 412*f*
tabla resumen de fármacos, 418*t*
de clase III, 412-414
tabla resumen de fármacos, 420-420*t*
de clase IV, 414-415
potencial de acción de las células marcapasos y, 4140*f*
tabla resumen de fármacos, 420*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
ritmo cardíaco y, 407-408
Antibacterianos. *V.* Antibióticos
Antibióticos
bactericidas, 717*t*
bacteriostáticos, 717*t*
de amplio espectro, warfarina, 389*t*
digoxina y, 429
futuras vías de investigación, 595
β-lactámicos, 718
agentes específicos, 610-612
características estructurales, 608*f*
pared celular bacteriana, 600
macrólidos
efecto pomelo, 53
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
resistencia, 609
translación, 588
toxicidad, 610*f*
Anticoagulantes
formación de trombos y, 387-392
tabla resumen de fármacos, 396*t*, 399*t*
Anticolinérgicos
ácido gástrico y, 816, 819*t*
asma, 821, 827, 834*t*
pacientes geriátricos y con déficit cognitivo, 126*c*
Anticoncepción. *V. también* Anticoncepción masculina; Anticonceptivos orales
de estrógenos y progestinas, 516-517, 523*t*
de urgencia, 517
hormonas y análogos, 516-517
masculina, 518
sólo con progestágenos, 517, 523
Anticonceptivos orales, 231
Anticonvulsivos. *V.* Fármacos antiepilépticos
Anticuerpos, 733
antidigoxina, 430
antifactor VIII, 915
anti-IgE, 831, 836*t*
anti-VEGF, 710-711
específicos del tumor, 715*t*
monoclonales, 800-801, 851*c*
anti-CD20, 801
anti-CD25, 801
anti-CD52, 801
policlonales, 800
Antidepresivos, 105, 277
atípicos, 217
tabla resumen de fármacos, 222-223*t*, 309*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
lugares de acción, 215*f*
tricíclicos (ATC), 105, 139, 215-216, 221*t*
efectos antiadrenérgicos, 216
efectos anticolinérgicos, 216
efectos antihistaminérgicos, 216
metabolismo de los fármacos, 53
tabla resumen de fármacos, 282*t*, 309*t*
Antídotos, 62
Antiepilépticos, 277
canales de sodio y, 231, 232*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
futuras vías de investigación, 235
lugares de acción en las vías del dolor, 278*f*

respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
tabla resumen de fármacos, 239*t*
toxicidad antimuscarínica y, 126
Antifúngicos
dianas celulares de, 621*f*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*, 51*t*
Antígeno leucocitario humano (HLA), 531
Antígenos
de la hepatitis C, 901, 914*t*
del VIH, 914*t*
Antihelmínticos, 647-648*t*
farmacología de, 641-642
oncocercosis y, 641
Antihipertensores
clases de, 440*t*
efectos farmacológicos, 440*f*
factores demográficos, 444
indicaciones, contraindicaciones, 444*t*
respuestas homeostáticas a, 440*f*
Antihistamínicos, 769
H_1. *V.* Histamina 1
de primera generación, 770*f*, 774-775*t*
de segunda generación, 770-771
efectos adversos, 771-772
efectos farmacológicos, usos clínicos y, 771
estructura, 770, 770*f*
receptor, modelo, 770*f*
Antiinflamatorios
asma y, 829-831
no esteroideos (AINE), 73*t*, 754-755, 761*t*
características generales, 275-276, 276*f*
clases de, 276-277
clases estructurales, 755*f*
dolor, 270
enfermedad renal crónica, 39*c*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Ginkgo biloba y, 61
gota y, 840
niacina y, 328
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
selección, 756-757
úlcera péptica y, 811, 811*f*
Antimetabolitos, 575, 674, 723*t*, 794
Antimicobacterianos, 612
síntesis de ácidos micólicos y, 606*f*
tabla resumen de fármacos, 617*t*
Antimicrobianos
dianas selectivas, mecanismo de, 564-566, 564*t*
inhibidores de la dihidropteroato sintetasa, 579*t*, 596*t*
dianas de fármacos, 575-576
orientación de la subunidad 30S ribosómica, 596-597*t*
orientación de la subunidad 50S ribosómica, 597-598*t*
subunidad 30S ribosómica y, 589-592
subunidad 50S ribosómica y, 592, 593*f*
Antimoniato de meglumida, leishmaniasis y, 640, 647*t*
Antimuscarínicos, 124-126
Antineoplásicos
clases de, 570*f*
dianas selectivas, mecanismo de, 564*t*
principios de farmacología, 563-578
proteínas estructurales, 13
tabla resumen de fármacos, 579-580*t*
Antipalúdicos, 644-645*t*
farmacología de, 632-636
P. falciparum, 633*f*
Antiparkinsonianos, tabla resumen de fármacos, 203*t*
Antiplaquetarios
formación de trombos y, 381-386
mecanismo de acción, 385*f*
tabla resumen de fármacos, 394*t*
α_2-antiplasmina, 381
Antiprotozoarios, 638-640, 646-646*t*
Antipsicóticos
atípicos, 199-200
esquizofrenia y, 197
tabla resumen de fármacos, 205-206*t*
efectos adversos, 197-198
esquizofrenia y, 197
estructura química, 199*f*
tabla resumen de fármacos, 204-205*t*
típicos
esquizofrenia y, 197
Antitrombina III, 380, 379*f*
proteínas terapéuticas y, 902*t*
Antivíricos
clases de, ciclo de vida del virus y, 569*f*
futuras vías de investigación, 668-669
mecanismo de acción, fármacos antivíricos desconocidos, 665-668, 672-673*t*
sistema inmunitario y, 673*t*
Antraciclinas, 690*f*, 691, 723*t*
Antracosis, 894
Aparato yuxtaglomerular, 334
Apcitida, 913, 914*t*
Aplanamiento afectivo, esquizofrenia, 195, 196*c*
Apobec-1. *V.* Complejo de edición de apoB 1
Apomorfina, esquizofrenia y apomorfina, 196
Apoptosis, 571
insensibilidad de los fármacos a, 573-574
toxicidad celular y, 62, 63*t*
Aprotinina, 393, 399*t*
APSAC. *V.* Complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisoilado
AraC. *V.* Citarabina
2-Araquidonilglicerol (2AG), 269
Arcitumomab, 914*t*
Área
bajo la curva (AUC), 30*f*
postrema, 191
tegmentaria ventral (ATV), 189-190, 289-291
Arformoterol, 834*t*
Argatrobán, 392, 397*t*
Arginina, 470
Aripiprazol, 200, 206*t*
ARN, 581
ciclo vital de los virus y, 650
polimerasas, 581, 583
Arrestina β, 137
Arsénico, toxicidad y arsénico, 893
Artemetero, paludismo y, 634, 644*t*
Artemisinina, 644*t*
plasmodios del paludismo y, 634, 634*f*
Arteriopatía coronaria
alcohol y, 302
crónica (ACC)
fisiopatología de, 446-448
manejo clínico, 449-451
Artesunato, paludismo y, 634, 644*t*
Articaína, 159, 162*t*
Artritis reumatoide, 753, 908
Asbesto, toxicidad de, 894
Asbestosis, 894
ASIC. *V.* Canales iónicos sensibles a ácidos
Asma, 753, 820
administración de fármacos, 831-832
antihistamínicos H_1 y, 771
caso, 821
como enfermedad broncoconstrictora, 822-824
como enfermedad inflamatoria, 824-827
con predominio de tos, 824
conclusiones y futuras vías de investigación, 832-833
fisiopatología de, 822-827
hiperreactividad bronquial, 824*f*
manejo clínico, 832, 832*t*
origen, células T_H2 y, 823*f*, 824
respuesta alérgica de, 825*f*
tabla resumen de fármacos, 834-836*t*
vía de los leucotrienos, 826*f*
Asoprisnil, 516, 522*t*
Aspartato
aminotransferasa (AST), 66
neurotransmisores y, 102, 103*t*
Aspergillus, 621
AST. *V.* Aspartato aminotransferasa
Asta
anterior, 96
dorsal del médula espinal, transmisión de, 267-268, 267*f*
posterior, 96
Astroglia, 106
AT-II. *V.* Angiotensina II
Atazanavir, 662, 672*t*
ATC. *V.* Antidepresivos tricíclicos
Atenolol, 141*t*, 142, 146*t*, 371*t*
regulación a la baja del tono simpático, 441
ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
ATL. *V.* Lipoxinas activadas por el AAS
Atomoxetina, 217, 222*t*
Atopia, 824
Atorvastatina, 51*t*, 78, 325-326, 330*t*
Atovacuona, plasmodios del paludismo y, 635, 645*t*
ATP. *V.* Trisfosfato de adenosina
ATP *binding cassette* (transportadoresABC), excreción biliar y, 37
ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico. *V.* SERCA
ATRA. *V.* Ácido *todo*-trans-retinoico
Atrapamiento por pH, 29, 29*f*
Atropina, 96, 116, 124, 130*t*, 827
ATV. *V.* Área tegmentaria ventral
AUC. *V.* Área bajo la curva
Aumento de la presión intracraneal, 345
Aura, 228
Autoinmunidad, 64, 792. *V. también* Respuesta de hipersensibilidad
Autolisinas, degradación de la pared celular, 606
Autorización
de medicamentos
ciclo de vida de, 862*f*
proceso, 868-869, 870*f*
revisión de fármacos y, 870*f*
mediante procedimiento acelerado, desarrollo clínico de medicamentos, 867
Autorreceptores, 90
proteínas de los receptores de dopamina y, 189
Axitinib, 711*t*
AZA. *V.* Azatioprina
Azacitidina, 695*t*
5-Azacitidina, 686, 686*f*, 784, 787*t*
Azatioprina (AZA), 74, 684, 694*t*, 794, 795*f*, 803*t*
enzima de conjugación y, 73*t*
estructura del ADN, 684*f*
Azelastina, 775*t*
Azidotimidina (AZT), 659, 660*c*
Azitromicina, 592, 597*t*
AZT. *V.* Azidotimidina; Zidovudina
Aztreonam, 610, 611, 616*t*

B

Bacitracina, 607, 614*t*, 717*t*
Baclofeno, 175, 184*t*
receptores $GABA_A$ y, 184*t*
transmisión GABAérgica y, 169*t*
Bacterias
gramnegativas, 600
grampositivas, 600
intervención farmacológica, dianas para, 566-567
intracelulares, 609
ribosomas, 588
Bactericidas, 566, 589
Bacteroides, lincosamidas y, 592, 594
Bactoprenol fosfato, 603
Barbitúricos, 165, 170, 173-175, 238*t*
anestesia intravenosa y, 255
crisis y, 234-235
drogas y, 286*t*, 296-299
receptores $GABA_A$, 183*t*
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
SNC y, 98
transmisión GABAérgica y, 169*t*
usos clínicos, duración de la acción y, 174*t*
Barrera hematoencefálica (BHE), 29, 106-107, 107*f*, 911
Barril β, 3
Bases
de datos automatizadas, farmacoepidemiología y, 877
lesión tisular y, 887
Basiliximab, 801, 806*t*, 910*t*
Basófilo/mastocito, 732*t*
Basófilos, 731, 781
Bazedoxifeno, 515, 521*t*
BDNF. *V.* Factor neurotrófico derivado del cerebro
Becaplermina, 906*t*

Beclometasona, 497, 498*f*, 503*t*, 830
  asma y, 835*t*
BEE. *V.* β-lactamasas de espectro extendido
Befloxatona, 139, 144*t*
  degradación de la serotonina y, 214, 221*t*
Belatacept, 801, 806*t*
Benazepril, 349*t*
Bencilaminas, 622, 626*t*
Bendroflumetiazida, 352*t*
Benperidol, 198*f*
Benzatropina, enfermedad de Parkinson, 125, 195, 203*t*
Benzbromarona
  excreción de ácido úrico y, 842
Benzo[a]pireno, metabolismo de, 892*f*
Benzocaína, odontología, 157*c*
Benzodiazepinas, 165, 167*f*, 232*t*, 233*f*, 238*t*, 261*t*
  activación de los receptores $GABA_A$, 171*f*
  anestesia general y, 255
  crisis y, 234
  drogas y, 286*t*, 296-299
  duración de la acción y, usos clínicos y, 172*t*
  efectos adversos, 180
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  farmacocinética y metabolismo, 172
  receptores $GABA_A$, 170-173, 170*f*
  SNC y, 98
  transmisión GABAérgica y, 169*t*
Benzotiazepinas, 363, 370*t*, 405
BER. *V.* Reparación por escisión de base
β-(1,3)-D-glucano, 619-620
β-(1,6)-D-glucano, 619
β-glucocerebrosidasa, 899
  proteínas terapéuticas y, 904*t*
Betanecol, 96, 122-123, 129*t*
Betaxolol, 142, 146*t*
Bevacizumab, 710-711, 715*t*, 724*t*, 909*t*
Bezafibrato, 328
BHE. *V.* Barrera hematoencefálica
Bicarbonato
  de sodio, 816, 819*t*
  secreción de ácido gástrico y, 809
Bicuculina, 170
  receptores $GABA_A$, 182*t*
  transmisión GABAérgica y, 169*t*
Biguanidas, 532-533, 535, 539*t*
Bimatoprost, 763*t*
Biodisponibilidad
  absorción de los fármacos y, 29-30, 30*f*
  ecuación, 29
Bioequivalencia, ANDA y, 871
Biología
  de descubrimiento, 855-856
  de los telómeros, 681-682, 681*f*
Biomarcadores, ensayos clínicos y, 866
Biosimilares, 916
Biosíntesis transcelular
  ejemplos, 752*f*
  vías, eicosanoides y, 752
Biotransformación, fármacos y, 34, 43
Biperideno, 125
Bis-alquilar, 687
Bisfosfonatos
  estructuras, 552-555, 553*f*
  hipercalcemia, 554*c*
  tabla resumen de fármacos, 559*t*
Bismuto coloidal, 816, 819*t*
Bisoprolol, ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Bitolterol, 828, 834*t*
Bivalirudina, 392
  AI/IMSEST, 453
  proteínas terapéuticas y, 907*t*
  tabla resumen de fármacos, 397*t*
BLA. *V.* Licencia de uso de productos biológicos
Blancos, metabolismo de los fármacos y, 52, 73
Bleomicina, 690-691, 690*f*, 697*t*, 723*t*
  quimioterapia combinada, 726, 726*f*
Bloqueadores
  β (antagonistas de los receptores adrenérgicos β), 23, 141-142, 141*t*, 146*t*, 412
    antiarrítmicos de clase II, 412, 418*t*
    arteriopatía coronaria, 449
    efectos ajenos a la diana y, 60
    enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
    glándula tiroidea y, 488*t*
    hipertensión arterial, 441-443
    hipertiroidismo y, 486-487
    indicaciones y contraindicaciones, 444*t*
    insuficiencia cardíaca y, 459*f*, 460*t*, 461
    síndromes coronarios agudos y, 452*f*
    tono vascular y, 366, 371*t*
  de los canales de calcio
    antiarrítmicos de clase IV, 414, 420*t*
    arteriopatía coronaria y, 450
    clases químicas, 363-364
    efecto pomelo y, 53
    enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
    enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
    epilepsia y, 233-234
    farmacocinética, 364
    indicaciones y contraindicaciones relativas, 444*t*
    lugares de acción, 364*f*
    mecanismo de acción, 363
    selectividad de, 364*t*
    tabla resumen de fármacos, 369-370*t*
    toxicidad y contraindicaciones, 364-365
    vasodilatadores y, 358*f*, 359, 442
  del sistema renina-angiotensina, tono vascular y, 366
Bloqueantes neuromusculares, 261*t*
Bloqueo/s
  autonómico ganglionar, tejidos y, 119*t*
  de Bier, 157
  de la adhesión celular, 802, 806*t*
  de la conducción, impulso y, 407
  de los canales de iónicos dependientes del estado, 407
  del plexo braquial, 152-153
  dependiente del uso, 88
  despolarizante, 123
  femorales, 157
  funcional diferencial, 153
  ganglionar, 116
  nervioso central, 157
  nervioso periférico, 156-157
  neuromuscular (competitivo) no despolarizante, 126
  secuencial, 578
BMU. *V.* Unidades multicelulares básicas
BNP. *V.* Péptido natriurético de tipo B
  equilibrio mineral, 542
  estructura de, 541, 543*f*
Bomba/s
  de calcio, 423, 423*f*
  de expulsión, microbios resistentes a las tetraciclinas y, 592
  de sodio, 423
Bortezomib, 710, 714*t*, 724*t*
Bosentano, 365, 370*t*
BPF. *V.* Buenas prácticas de fabricación
Bradicinina
  asma, 821
  nociceptores y, 148
  receptores, 267
Bretilio, ritmo cardíaco y, 413, 420*t*
British anti-Lewisite, 886
Brofaromina, 139, 144*t*
  degradación de la serotonina y, 214, 221*t*
Bromfeniramina, 774*t*
Bromocriptina, 194, 470, 471, 478*t*, 511
Broncodilatadores, asma, 827-829
Bronquitis crónica, 822*c*
BuChE. *V.* Butirilcolinesterasa
Bucindolol, 78
Bucle de volumen-presión del ventrículo izquierdo, 456*f*
Budesónida, 498*f*, 503*t*, 835*t*
Buenas prácticas de fabricación (BPF), 871
Bufuralol, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Bumetanida, 346, 351*t*, 441*t*
Bupivacaína, 159, 161-162*t*
  anestesia de infiltración, 156
  bloqueo del nervio central, 157
  efecto adverso sobre la diana, 58
Buprenorfina, 275, 281*t*
  adicción y, 297*f*, 305
  dependencia de drogas y, 308*t*
Bupropión, 217, 222*t*
  adicción y, 305
  dependencia de drogas y, 309*t*
  depresión atípica y, 212
  enfermedad del suero y, 62
Buspirona, 217, 223*t*
Butaclamol, 198*f*
Butenafina, 622, 626*t*
Butil-trimetil-amonio (TMA), agonistas parciales, 23*f*
Butiratos, 784
Butirilcolinesterasa (BuChE), 114
Butirofenonas, esquizofrenia y, 197, 199*f*, 204*t*
Butoconazol, 623, 627*t*
Butorfanol, 275, 281*t*

C

CA. *V.* Cocainómanos Anónimos
CAII. *V.* Anhidrasa carbónica II
CAIV. *V.* Anhidrasa carbónica IV
Cabergolina, 470, 471, 478*t*, 511
CAD. *V.* Cetoacidosis diabética
Cadena de transporte de electrones, plasmodios del paludismo y, 631-632, 632*f*
Caenorhabditis elegans, 642
Cafeína
  asma y, 829
  drogas y, 286*t*, 301
Calcifediol, 557, 560*t*
Calcimiméticos
  hiperparatiroidismo secundario, 556-557
  tabla resumen de fármacos, 561*t*
Calcineurina, 797
Calcio, 542. *V. también* Bloqueadores de los canales de calcio; Canales de calcio; Gluconato de calcio
  almacenamiento, 424-425
  carbonato, estados hipocalcémicos, 557
  ciclo, regulación de, 425-426
  citrato, estados hipocalcémicos, 557
  cloruro, estados hipocalcémicos, 557
  control hormonal de, 543-548
  estados hipocalcémicos, 557
  fosfato, estados hipocalcémicos, 557
  homeostasis
    control hormonal de, 543-548, 545*t*
    disfunción contráctil y, 426-428
    mineral ósea, enfermedad de, 561*t*
  lactato, estados hipocalcémicos, 557
  liberación, 424-425
  oral, estados hipocalcémicos, 557
Calcitonina, 555
  de salmón, 559*t*
    proteínas terapéuticas y, 906*t*
  homeostasis del calcio y, 547-548
  tabla resumen de fármacos, 559*t*
Calcitriol, 560*t*
  absorción del calcio y, 546-547
  hiperparatiroidismo secundario, 556
  vitamina D, 557
CAM. *V.* Concentración alveolar mínima
Campath-1 (CD52), 801
Camptotecinas, 691, 723*t*
Canabinoides, 286*t*, 301
Canakinumab, 800, 805*t*, 910*t*
Canal/es
  de agua acuaporina, 338
  de calcio, 89
    activado con voltajes altos (HVA), 232*t*, 233
    anestéticos locales y, 158
    dependientes de voltaje de tipo N, 267
  de calcio de tipo T, 230
    de tipo L regulados por voltaje, 355
    HVA. *V.* Canal de calcio activado con voltajes altos
  de cloruro dependientes de glutamato, ivermectina y, 642
  de fuga, 87
  de potasio
    modulados por ATP. *V.* Canal de potasio sensible a ATP (canal de K^+/ATP)
    rectificador retardado, 88
    sensible a ATP (canal de K^+/ATP), 365, 526-527

de protones M_2, envoltorio vírico y, 654
de sodio, anestesia local y, 147, 153, 154*f*
de sodio regulados por voltaje, 153, 154*f*
dependientes de ligando, 7, 8*t*
P2X, 267
hERG, 59
iónicos, 7, 8*t*
farmacología de, 89
membranas celulares y, 84, 84*f*
período inactivado, 8
período refractario, 8
sensibles a ácidos (ASIC), 266
transmembrana, 7-9, 8*t*
efectos sobre, anestesia y, 257-258, 258*f*
K^+_{ATP}, 365
regulados por voltaje, 7, 8*t*
ROMK, 339
selectivos de calcio regulados por voltaje, 354
Cáncer, quimioterápicos. *V. también* Agentes quimioterápicos; Tumor(es)
agentes quimioterápicos
carcinógeno y, 67
células, 568-571
de próstata, 511, 915
exposiciones ambientales y, 890*t*
farmacología de, transducción de señales y, 699-715
metabolismo de los fármacos y, 74
quimioterápicos, clases, 723-724*t*, 723*t*
receptores de tirosina cinasas y, 701*t*
resistentes, tratamiento, 726
tabla resumen de fármacos, 694-698*t*
testicular, quimioterapia antineoplásica combinada y, 726
tratamiento con AINE y, 754
tratamiento farmacológico, 674-693
Candesartán, regulación del volumen y, 350*t*
Capacidad
amortiguadora, lesión tisular y, 888
de volumen, equilibrio global y, 245
residual funcional (CRF), anestesia y, 247
Capacitancia
vascular, resistencia vascular y, 353-354
venosa, 354
Capecitabina, 684, 694*t*
Capilar cerebral, capilar periférico frente a, 107*f*
Capreomicina, 720
Capromab pendetida, 913, 914*t*
CAPS. *V.* Síndromes febriles periódicos asociados a criopirina
Cápside, 650
Captopril, 349*t*, 371*t*, 443
Carbacol, 122, 123*f*, 123*t*, 129*t*
Carbamazepina, 232*t*, 236*t*, 277
canales de sodio y, 231-232, 232*t*, 236*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
enzimas P450 y, 39, 50
neuralgia del trigémino, 272
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
TAB y, 218
Carbapenémicos, 608, 611-612, 616*t*
Carbenicilina, 609, 611, 615*t*
Carbidopa, 107
enfermedad de Parkinson, 193
metabolismo de la L-DOPA, 194*f*
Carbinoxamina, 774*t*
Carbonato de calcio, 557, 560*t*, 561*t*, 816, 819*t*
homeostasis mineral ósea y, 556
Carboplatino, 689*f*, 690, 696*t*
Carboprost, 763*t*
Carboxipenicilinas, 610
Carcinogenia, por farmacoterapia, 67
proliferación celular y, 568-570
Carcinogenicidad, toxicología crónica y, 889-895, 890*f*
Carcinógeno, 67
Carcinoma de mama, 511
Cardiomiocitos, contracción, anatomía funcional, 425
Cardiopatía isquémica
clasificación de, 446*f*
fisiopatología de, 446-449
tratamiento clínico, 449-454
Carga de potasio, síntesis de aldosterona y, 500
Carmustina, 687, 687*f*, 696*t*, 921
Carteolol, 142, 146*t*
Carvedilol, 141*t*, 142, 146*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Cascada de la coagulación, 372, 376-379, 378*f*
Caspofungina, 567, 625, 628*t*
Catecolaminas
almacenamiento, inhibidores, 138-139, 138*f*, 143*t*
endógenas, 137
enzima de conjugación y, 73*t*
inhibidores de recaptación, 134*f*, 139, 144*t*
metabolismo, 189*f*
inhibidores, 139
recaptación, metabolismo y, 133-135, 134*f*, 138*f*
receptores, 135-137
síntesis, 105*f*, 132-133, 134*f*, 186, 188*f*
inhibidores, 134*f*, 137, 143*t*
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 135
metabolismo de las catecolaminas y, 187-189
monoaminas y, 210
Caudado, 98
CBER. *V.* Center for Biologic Evaluation and Research
CBG. *V.* Globulina transportadora de corticoesteroides
CBM. *V.* Concentración bactericida mínima
CC. *V.* Conducto colector
CCC. *V.* Conducto colector cortical
CD52. *V.* Campath 1
CDER. *V.* Center for Drug Evaluation and Research
CE_{50}. *V.* Potencia del fármaco
Cefaclor, enfermedad del suero y, 62
Cefalexina, 611, 616*t*
Cefalosporinas, 608, 611, 616*t*
Cefazolina, 611, 616*t*
Cefepima, 611, 616*t*
Cefoperazona, 616*t*
Cefotaxima, 616*t*
Cefotetán, 616*t*
Cefoxitina, 616*t*
Ceftarolina, 616*t*
Ceftazidima, 611, 616*t*
Ceftizoxima, 616*t*
Ceftriaxona, 616*t*
Cefuroxima, 611, 616*t*
Celecoxib, 757, 762*t*
estudio de los fármacos y, 878
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
sensibilización periférica, 271, 276
Celiprolol, 141*t*
Célula/s
α, glucagón de, 524
β, insulina y amilina de, 524
B, 732*t*, 733
C parafoliculares, 480
D secretoras de somatostatina, ácido gástrico y, 808
de la mácula densa, 335
de Langerhans, 781
de Leydig, acción de las hormonas gonadales y, 508
de músculo liso vascular
calcio para, 356*f*
contracción y relajación, mecanismo, 354-356, 356*f*
sitios en, vasodilatadores y, 358*f*
de Sertoli, acción de la hormona gonadal y, 508-509
del nódulo sinoauricular (células del nódulo SA)
ciclo cardíaco, fases, 402
fases del potencial de acción, miocitos ventriculares y, 403*t*
potencial de acción, corrientes de iones y, 402*f*
del sistema inmunitario, 730-732, 731*f*, 732*t*
dendríticas, 732, 732*t*, 781
espumosas, 318
fármacos y, 28-29
granulosas, acción de las hormonas gonadales y, 508-509
hematopoyéticas, 777*t*
inmunitarias, eliminación de, 800-801, 805-806*t*
marcapasos, 400-401
no marcapasos, 400-401
PP, 524
presentadoras de antígeno (CPA), 730-732
principales del conducto colector cortical, 337, 339-340, 340*f*
progenitora hematopoyética pluripotente, 776
progenitoras linfoides, 781
mieloides, 781
SEC. *V.* Células similares a las enterocromafines
similares a las enterocromafines (SEC), histamina y, 807
T, 733-735, 734*f*
T citotóxicas, 732*t*
T cooperadoras (células T_H1), 732*t*, 734*f*, 821, 824
tecales, acción de la hormona gonadal y, 508
T_H. *V.* células T cooperadoras
unión del fármaco y, 14-15
Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), 862
Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 862
Cerebelo, 98, 98*f*
Cerebro
barrera hematoencefálica y, compuestos y, 107*f*
crisis y, 225-226
proteínas de los receptores de dopamina y, 189, 190*f*
vías catecolaminérgicas de, 186
Certolizumab, 762*t*, 799, 804*t*, 909*t*
Cestodos (tenias), 640
Cetirizina, 771, 775*t*
Cetoacidosis diabética (CAD), 531
Cetólidos, 592, 597*t*
Cetonas, 756, 761*t*
Cetrorelix, 474, 479*t*, 520*t*, 911*t*
Cetuximab, 707, 713*t*, 724*t*, 908, 909*t*, 916
Cevimelina, 123, 129*t*
CGRP. *V.* Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
ChAT. *V.* Colina acetiltransferasa
Chlamydia trachomatis, 599
CI. *V.* cardiopatía isquémica
Ciclasas, activación de, 9, 11*f*
Ciclesonida, 830, 835*t*
Ciclizina, 775*t*
Ciclo
de Krebs, síntesis de glutamato, 166, 166*f*
menstrual, 509-510, 510*f*
vital de los virus, 650-651, 651*f*
Ciclofosfamida, 687, 687*f*, 696*t*, 723*t*, 796, 803*t*
activación y metabolismo, 689*f*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
estructura y, 687*f*
lesión al ADN y, 67
Cicloserina, 607, 607*f*, 614*t*
Ciclosporina, 51*t*, 796-797, 797*f*, 803*t*, 849
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
inmunosupresión, 922
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Cidofovir, 658, 671*t*
CIE *V.* Comités de ética independientes
Ciflutrina, 888
Cilastatina, 617*t*
interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco, 61
Cilomilast, 833
CIM. *V.* Concentración inhibitoria mínima, micafungina, 567, 625, 628*t*
Cimetidina, 39, 231, 772, 775*t*, 818*t*
desarrollo de, 851
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
úlcera péptica y, 812-813
Cinacalcet
hiperparatiroidismo secundario, 556
tabla resumen de fármacos, 561*t*
Cinasa
de la cadena ligera de miosina, 355
de receptores acoplados a proteína G (GRK), 137
del receptor adrenérgico β, disfunción cardíaca contráctil y, 428

Cinética
de crecimiento bacteriano, fármacos bacteriostáticos frente a bactericidas, 718*f*
de Michaelis-Menten
eliminación de fármacos y, 37, 38*f*
toxicidad de los fármacos y, 42*f*
de orden cero, 37
de primer orden, 37
de saturación, 42, 42*f*
Cinetosis, antihistamínicos H_1 y, 771
Cininas, 267
Cininasa II, 335
Cipermetrina, 888
Cipionato de testosterona, 519, 523*t*
Ciprofloxacino, 2, 39, 587, 596*t*
efectos ajenos a la diana y, 60
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Ciproheptadina, 774*t*
Ciproxifán, 772
Circuito nociceptivo, 265*f*
Circulación enterohepática, 37, 321
Circunvolución del cíngulo, 97*f*, 98
Cirrosis, 341-342
metabolismo de los fármacos y, 54
retención de Na^+ y, mecanismos, 341-342, 342*f*
Cisaprida, 217
metabolismo de los fármacos y, 54
Cisatracurio, 261*t*
Cisplatino, 689, 689*f*, 696*t*, 723*t*
Citalopram, 216, 221*t*, 277
Citarabina (araC), 686, 686*f*, 695*t*
Citidilato (CMP), 676
Citidina, estructura del ADN de, 686, 686*f*
Citocinas, 737
Citocromo/s
corteza suprarrenal y, 490
P450 2D6 (CYP2D6), 72-76
enzimas del citocromo P450 y, 72
farmacogenética, 74*f*
fármacos y, 49-50, 51-52*t*
metabolismo de los fármacos, 74
reacciones de oxidación/reducción, 34, 45*t*, 47, 48*f*
Citomegalovirus (CMV), 655
Citosina, 581
Citrato-malato cálcico, 561*t*
Cladribina, 685*f*, 686, 695*t*, 867
Claritromicina, 51*t*, 597*t*
H. pylori, 817
Clases de fármacos antibacterianos, lugares de acción, 567*f*
Clemastina, 774*t*
Clevidipina, 363, 369*t*
Clindamicina, 593*f*, 594*f*, 597*t*, 721
plasmodios del paludismo y, 635-636, 645*t*
Clobenpropit, 772
Clomifeno, 514-515, 521*t*
Clomipramina, 215, 221*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
Clonazepam, 172, 238*t*
crisis y, 234
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Clonidina, 105, 139, 144*t*, 277-278, 442, 470
destoxificación y, 303
dolor y, 269
hipotálamo y, 98
Clopidogrel, 375, 383-384, 395*t*
AI/IMSEST, 453
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*, 53
Clorambucilo, 696*t*
cáncer y, 67
estructura del ADN y, 687
de conjugación y, 46*t*
Cloranfenicol, 107*f*, 231, 592-594, 593*f*, 594*f*, 597*t*, 719
metabolismo de los fármacos y, 53
reacciones de oxidación/reducción, 45*t*
Clorazepato
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Clordiazepóxido, 231
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Clorfenamina, 770, 774*t*
Clorgilina, 139, 144*t*
Clormetina, 687, 696*t*
quimioterapia combinada, 726
2-Cloroprocaína, 158, 161*t*
Cloroquina, 567, 644*t*
plasmodios del paludismo y, 632-633
resistencia a antipalúdicos y, 636
resistencia a fármacos y, geográfica, 633, 633*f*
V_d de, 33
Clorotiazida, 441*t*
Clorpirifós, 888
Clorpromazina, 197, 198*f*, 204*t*
Clorpropamida, 538*t*
Clorprotixeno, 204*t*
Clortalidona, 346, 352*t*, 441*t*
Clortetraciclina, 591, 597*t*
Clostridium difficile, 594, 607
Clotrimazol, 623, 627*t*
Cloxacilina, 609, 610, 615*t*
Clozapina, 198*f*, 205*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
esquizofrenia y, 200
CMP. *V.* Citidilato
CMV. *V.* Citomegalovirus
CNP. *V.* Péptido natriurético de tipo C
CO. *V.* Monóxido de carbono; Gasto cardíaco
Cocaetileno, 302
Cocaína, 144*t*, 147, 156, 158, 161*t*, 299-302
dependencia física, 293
esquizofrenia y, 196
mecanismo de acción, 134*f*
sistemas divergentes de una sola fuente, 101
transportador de noradrenalina y, 139
vía de administración, drogas y, 294*f*
Cocainómanos Anónimos (CA), 303
Cociente
de extracción, 38
de probabilidades, estudio de fármacos y, 878
Codeína (metilmorfina), 74, 274, 280*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Coeficiente de partición, 244*c*
aceite/gas, 242
solvente/gas, 242*c*, 243*f*, 244*c*
Coestimulación
sistema inmunitario y, 731
vía de activación de las células T y, 734, 735*f*
Colagenasa, 910, 907*t*
Colchicina, gota y, 840-841, 841*f*, 844*t*
Colecalciferol, 546, 560*t*
Colesevelam, 326, 330*t*
Colesterol
absorción, 314*f*, 326-327, 330*t*
equilibrio, 321
metabolismo
caso, 312
farmacología, 311-329
Colestipol, 326, 330*t*
Colestiramina, 326, 330*t*, 485
Colina, 111
acetiltransferasa (ChAT), 110-111, 112*f*
Colinesterasas, 52, 114
Coloide, tiroglobulina y, 481
Columnas
dorsales, 96
intermediolaterales, 95
Comités
asesores externos, FDA y, 868
de ética independientes (CEI), 863
Compensación cardíaca, 457
activación neurohumoral, 458
mecanismo de Frank-Starling y, 457
remodelación cardíaca, hipertrofia, 457-458
Complejo/s
activador de estreptocinasa-plasminógeno anisoilado, 907*t*
antígeno-anticuerpo, 62
de ataque a la membrana, 736, 802
de «callejón sin salida», 608
de edición de apoB 1 (apobec-1), 313-314
de troponina, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*
metal-ligando, quelante y, 886
principal de histocompatibilidad (MHC), 531, 732-733, 733*f*
QRS, 405*c*, 405*f*
Complemento, respuesta inflamatoria y, 736-737
Complementos, 871-872
Comportamiento
catatónico, esquizofrenia, 195
de búsqueda de drogas, 274, 285, 293*f*
Compuestos de platino, 689, 690*f*, 696*t*, 723*t*
COMT. *V.* Catecol-O-metiltransferasa
Comunicación
celular, 82
intercelular
excitabilidad celular y, 82, 92
Concentración
alveolar mínima (CAM), 241
bactericida mínima (CBM), 716-718
de gas, presión parcial frente a, 242*c*
del complejo ligando-receptor (LR), 17
inhibitoria mínima (CIM), 716-718
intracelular de fármaco, reducida, 572-573
Conducción del impulso, defectos en la, 406-407
Conductancia de cloruro mediada por el $GABA_A$, estructura, 167*f*
Conducto colector, nefrona y, 339-340, 340*f*
Conferencia internacional de armonización (ICH) 854*c*, 863
Conivaptán, 350*t*, 479*t*
Conjugación, 572
Consentimiento informado, 863
Constante de tiempo, equilibrio global y, 245
Consumidor de drogas, subtipos, alcohol y, 293
Contaminación atmosférica, toxicidad y, 895
Contaminantes de alimentos, 886-887
Contracción
cardíaca, fisiología de, 421-426
de las células endoteliales, 766
muscular, ACh y, 115, 118*f*
Contractilidad
cardíaca
caso, 422
farmacología de, 421-432
regulación de, 423-426, 456
Controladores, tratamiento del asma, 827
Conversión periférica de la testosterona a dihidrotestosterona, inhibidores, tabla resumen de fármacos para, 520*t*
Corazón, 400
fisiología eléctrica de, 400-405
Coreoatetosis, 888
Coriogonadotropina humana (hCG), 510
proteínas terapéuticas y, 904*t*
Corrientes
iónicas cardíacas, identidad molecular de, 415, 415*t*
postsinápticas inhibidoras (CPSI), 167
Corteza
cerebral, 97, 97*f*
frontal, proteínas de los receptores de dopamina y, 189
suprarrenal
caso, 490
farmacología de, 489-504
regiones de, 490*f*
síntesis de hormonas en, 491*f*
Corticoesteroides
asma y, 829-830, 835*t*
homeostasis de la hormona tiroidea, 487
Corticoliberina (CRH), 106, 472
producción de cortisol, 492-493
Corticotropina (ACTH)
corteza suprarrenal y, 489-490
hipófisis anterior, 467, 472*f*
síntesis de aldosterona y, 500
Cortisol
análogos, 494, 495*f*
estructura básica, modificaciones sintéticas, 494-495, 494*f*
respuestas inmunitarias y, 492, 493*f*
unidad hipotálamo-hipófisis y, 492-493
Cortisona, 495*f*

Cosintropina, 479*t*, 914*t*
COX. *V.* Ciclooxigenasa
COX-1, 742*t*
COX-2, 742*t*
COX-3, 742-744
CPA. *V.* Células presentadoras de antígeno
CPSI. *V.* Corrientes postsinápticas inhibidoras
Cremophor, respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
CRF. *V.* Capacidad residual funcional
CRH. *V.* Corticoliberina
Cribado de alto rendimiento, 851-.852
Crisis *V. también* Crisis secundaria generalizada
  cerebro y, 225-227
  clases farmacológicas y fármacos, 231-235, 232*t*
  clasificación de, 228*t*
  de ausencia
    canal de calcio de tipo T y, 230, 230*f*
    mecanismo de, 230*f*
  epilépticas, clasificación de, 228*t*
  fisiopatología de
    focal, 227-228
    primaria generalizada, 229-230, 229*f*
    secundaria generalizada, 228-229, 229*f*
  focales, 227-228, 228*t*
    fisiopatología de, 227-228
  generalizadas, 227, 228*t*
  hipertensiva, 445
    toxicidad por tiramina y, 215
  tonicoclónicas, 228, 229*f*
Cristales de urato, 839-840, 840*f*
Cristalografía de rayos X, 853
Cromakalim, 365, 370*t*
Cromoglicato disódico, asma y, 830
Cromolines, 769, 836*t*
  asma y, 830
CS. *V.* Coreoatetosis
Cuerpo
  calloso, 97, 228
  estriado, 98, 189
  lúteo, ciclo menstrual y, 509
Curvas dosis-respuesta, 241, 243*f*
  de agonistas completos, 23*f*
CYP2D6. *V.* Citocromo P450 2D6

D

DA. *V.* Dopamina
Dabigatrán, 392, 398*t*
Dacarbazina, 687, 696*t*, 726
Daclizumab, 801, 806*t*, 910*t*
Dalfopristina, 572, 593*f*, 594, 598*t*
Dalteparina, 391, 397*t*
Dantroleno, 254
DAP. *V.* Ácido diaminopimélico
Dapsona, 73*t*, 576, 579*t*
Daptomicina, 572, 612, 617*t*
Darbepoetina (NESP), 783, 787*t*
Darbepoetina α, 898
  proteínas terapéuticas y, 904*t*
Darifenacina, 125, 130*t*
Darunavir, 662, 672*t*
Dasatinib, 708, 714*t*
DAT. *V.* Transportador de dopamina
Datura stramonium, toxicidad y, 887
Daunorubicina, 697*t*, 922
Dazoxiben, 758, 763*t*
dCMP. *V.* Desoxicitidilato
DE. *V.* disfunción eréctil
DE_{50}. *V.* Dosis efectiva media
Debrisoquina, 73, 74*f*
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
DEC. *V.* Dietilcarbamazina
Decaimiento tetánico, 115
Decitabina, 695*t*, 784, 787*t*
Declaración de Helsinki, 863
Defectos de nacimiento, efectos ajenos a la diana y, 60
Defensas de las mucosas, fármacos que estimulan, ácido gástrico y, 816
Deferasirox, 886
Deferoxamina, 886
Deficiencia
  de apo CII, 322-323
  de G6PD (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), primaquina y, 635
  familiar de lipoproteína lipasa, 322-323
Degarelix (antagonista del receptor de la GnRH), 909*t*
Degenerina/ENaC, 266-267
Delavirdina, 661, 671*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Delirios, esquizofrenia, 195
Deltametrina, 888
Demeclociclina, 344, 591, 597*t*
Denileukina diftitox, 712, 715*t*, 723*t*, 911, 911*t*
Denominación de los medicamentos, 870, 879
Denosumab, 555, 559*t*
Densidad mineral ósea por área (DMOa), 548
Dependencia
  complicaciones médicas, 302
  cruzada, 296
  de sustancias. *V.* Adicción
  física, 285
    derivados del opio y, 274
    mecanismos, 289-291
    psicoestimulantes y, 300-301
  mecanismos, 288-291, 288*f*, 290*f*
  psicológica, mecanismos, 285-286
  química. *V.* Adicción
  tratamiento, 302-303
    farmacológico de, 304-306
Depresión. *V. Específicamente, por ejemplo, depresión melancólica*
  atípica, 212
  de difusión cortical, dolores de cabeza por migraña y, 272
  melancólica, 211
  psicótica, 121
  típica, 211
Derivación, 167
Derivados
  de fenamatos, 756
  de la purina, 675, 677*t*
  de la rifamicina, inhibidores de la transcripción como, 587-588
  de la sulfonamida, 346
  del ácido acético, 756, 761*t*
  del ácido propiónico, 756
  del oxicam, 756
  ergóticos, 217
Desarrollo
  de fármacos, 857-858
    caso, 848
    enfermedades raras y, 867-868
  de selección de moléculas con potencial terapéutico, 852
Descarboxilasa
  de aminoácidos aromáticos (AADC)
    enfermedad de Parkinson y 193
    síntesis de dopamina y, 187
  de L-aminoácidos aromáticos, 107
    serotonina y, 208, 209*f*
  del ácido glutámico (GAD), 166, 166*f*
Descarga despolarizante paroxística (PDS), 227
Descubrimiento de fármacos
  desarrollo preclínico y, 847-859
  fases de, 849*f*
  modelos de eficacia en, 856*t*
  proceso, 848-853
Desensibilización
  heteróloga, 14
  homóloga, 14
  interacciones fármaco-receptor, 14, 15*f*
Deseo intenso (por consumir drogas), adicción y, 289
Desflurano, 249, 255, 260*t*
Desfosforilasa, 604
Deshidroepiandrosterona (DHEA), 168, 501, 504*t*
Desintoxicación, dependencia y, 303
Desipramina, 74, 215, 221*t*, 277
  adicción y, 305
  dependencia de las drogas y, 309*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Desirudina, 397*t*, 907*t*
Desloratadina, 771, 775*t*
Desmetildiazepam, 172
Desmopresina, 347
Desogestrel, 516, 516*f*, 523*t*
Desoxicitidilato (dCMP), 676
Desoxirribonucleasa I (ADNasa I), 901
  humana, proteínas terapéuticas y, 907*t*
Desoxitimidilato (dTMP), 676
Desvenlafaxina, 216, 222*t*
5'-Desyodasa
  de tipo I, 482
  de tipo II, 482
  de tipo III, 482
Detergentes, lesión tisular y, 887
Dexametasona, 494, 495, 495*f*, 503*t*, 754, 762*t*, 803*t*
Dexfenfluramina, almacenamiento de serotonina y, 214, 220*t*
Dexlansoprazol, 813, 818*t*
Dexmedetomidina, 140, 144*t*
Dexrazoxano, 691
Dextroanfetamina, almacenamiento de serotonina y, 213-214, 220*t*
Dextrometorfano, 74, 272, 277, 283*t*
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
DGAT. *V.* Diacilglicerol aciltransferasa
DHA. *V.* Ácido docosahexaenoico
DHDOC. *V.* 5α-dihidrodesoxicorticosterona
DHEA. *V.* Deshidroepiandrosterona
DHF. *V.* Dihidrofolato
DHFR. *V.* Dihidrofolato reductasa
DHOD. *V.* Dihidroorotato deshidrogenasa
DHT. *V.* Dihidrotestosterona
Diabetes
  del adulto. *V.* Diabetes mellitus
  fisiopatología, 530-532, 530*t*
  insípida, 474, 475*f* . *V. también* Diabetes insípida central
    central, vasopresina, 347
    nefrógena, 219, 347
    nefrogénica congénita, 344
    neurógena, 474, 475
  mellitus de tipo 1, 530-531, 530*t*
    proteínas terapéuticas, 899
  mellitus de tipo 2, 531-532
    proteínas terapéuticas, 899
  morbilidad y mortalidad, 532
  no insulinodependiente *V.* Diabetes mellitus
  tratamiento de, clases farmacológicas y fármacos, 532-536
Diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), 314
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
  dependencia de sustancias y, 287*c*
  esquizofrenia y, 196*c*
  trastorno bipolar y, 212*c*
  trastorno depresivo mayor (TDM) y, 211 *b*
Dianas de fármacos
  farmacología, mecanismos de resistencia a fármacos, 572-574
  pasivas, 922
  similares, inhibición selectiva de, 565-566
  únicas, 565
Diazepam, 171-172, 238*t*, 261*t*
  abstinencia y, 303
  anestesia general y, 255
  crisis y, 234
  receptores $GABA_A$ y, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Diazóxido, 540*t*
Dicicloverina, 816, 819*t*
Diclofenaco, 276, 756, 761*t*
Dicloxacilina, 609, 610, 615*t*
Didanosina, 671*t*
Diencéfalo, 96, 97*f*, 98
  proteínas de los receptores de dopamina y, 189
Dieta
  metabolismo de los fármacos y, 53-54
  úlcera péptica, 816
Dietilcarbamazina (DEC), infecciones por filaria, 642, 648*t*
Difenhidramina, 58, 126*c*, 770, 771, 774*t*
Difosfato de adenosina (ADP)
  AI/IMSEST, 453
  inhibidores de la vía del receptor, 394-395*t*
    formación de trombos y, 386
    tabla resumen de fármacos, 395-396*t*

Difosfato de adenosina (ADP) *(cont.)*
síntesis de nucleótidos, 675
Difusión
administración de fármacos, 919-920
facilitada, 28, 107
Digitoxina, 428, 430, 434*t*
reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
Digoxina, 33, 49, 50, 423, 428-430, 434*t*
farmacocinética de, 429*t*
inmune Fab, 434*t*, 911*t*
insuficiencia cardíaca y, 460*t*
mecanismo inotrópico positivo, 428*f*
reacciones de conjugación y, 46*t*
Dihidroartemisinina, 644*t*
plasmodios del paludismo y, 634
Dihidrofolato (DHF), 576, 676
reductasa (DHFR), 575, 576-577, 639, 676
Dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), 632
Dihidropiridinas, 363, 369*t*, 404
ritmo cardíaco y, 414
Dihidrotestosterona (DHT), 506, 508*f*
5α-dihidrodesoxicorticosterona (DHDOC), 168
Dihidroxifenilalanina (DOPA), 132
Diisopropilfluorofosfato, 120, 129*t*
Diltiazem, 39, 51*t*, 363, 364*t*, 370*t*, 404, 442
ritmo cardíaco y, 414, 420*t*
Dimenhidrinato, 771, 774*t*
Dimercaprol, 886
Dimpilato, 888
Dinorfinas, 106, 269
Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), 530
Dipiridamol, 359, 394*t*
Directrices del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), 324, 324*t*
Discinesia/s, 193
tardía, 198
Diseño
cruzado, ensayos clínicos y, 865
de fármacos basado
en compuestos, 849, 851
en dianas, 851-853
en estructuras, 853
en la diana, 848
racional de fármacos, 6
Disforia, adicción y, 301
Disfunción contráctil
eléctrica, fisiopatología de, 405-407
endotelial, 447
eréctil (DE), 362
etiologías, 455-457
fisiopatología celular de, 428, 427*f*
glomerular, 342
Dislipidemia, 324
Disminución del flujo coronario, 446-447
Disopiramida, 410, 417*t*
Distribución
del volumen (V_d), de fármacos, 33-34
dermatómica, 96
miotómica, 96
pulmonar de fármacos, 918-919
Disulfiram
dependencia de las drogas y, 307*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
metabolismo del alcohol, inhibición, 307*t*
tratamiento de la adicción y, 304
DIT. *V.* Diyodotirosina
Diuresis osmótica, 345
salina, 554*c*
Diuréticos. *V. también el tipo específico, como los diuréticos de los conductos colectores*
ahorradores de potasio, 440*t*, 441, 441*t*
de asa, 345-346, 351*t*, 440*t*, 441, 441*t*
del conducto colector (CD), 347
tabla resumen de fármacos, 352*t*
hipertensión arterial y, 439-441, 441*t*
indicaciones y contraindicaciones relativas, 444*t*
insuficiencia cardíaca y, 459-460
mecanismos no mediados por receptores en, 15
volumen intravascular, reducción de, 439-441
Diversidad inmunitaria, 733
Diyodotirosina (DIT), 481
DL_{50}. *V.* Dosis letal media
DMOa. *V.* Densidad mineral ósea por área
Dobutamina, 140, 145*t*, 431, 434*t*
insuficiencia cardíaca y, 460*t*, 462
Docetaxel, 692-693, 698*t*
Docosanol, 667, 673*t*
Documento técnico común (DTC), 868
Dofetilida
ritmo cardíaco y, 413, 420*t*
Dolor. *V. también* Síndromes de dolor clínico; Primer dolor; Segundo dolor
espontáneo, 269
fármacos adrenérgicos, 277-278
fisiología, 264-269
fisiopatología, 269-273
lesiones nerviosas, 264
neuropático, 272, 273*f*
nociceptivo, 269
nociceptores y, 265, 265*f*
percepción, 149-15
sensación, transmisión de, 149
tratamiento, futuras vías de investigación, 278-279
vías, 150*f*
Dominio de unión al ligando, 8
Domoato, 225-226
Donepezilo, 106, 121, 122*t*, 129*t*
DOPA (dihidroxifenilalanina), 132
descarboxilasa, 107
Dopamina (DA), 137, 186-189, 188*f*, 431, 434*t*, 470
agonistas de los receptores, 194-195
tabla resumen de fármacos, 202*t*
enfermedad de Parkinson, 191-195, 192*f*
enzima de conjugación y, 73*t*
factores hipotalámicos liberadores, 471, 471*f*
futuras vías de investigación, 200-201
β-hidroxilasa, 104, 132, 187
inhibidores del metabolismo, 195
tabla resumen de fármacos, 202-203*t*
neurotransmisores y, 102, 103*t*
precursores, 193-194
tabla resumen de fármacos, 202*t*
receptores, 189, 190*f*
trastornos del pensamiento, 195-200
Doripenem, 611, 617*t*
Dornasa α, proteínas terapéuticas y, 907*t*
Dosificación terapéutica, 39-42, 40*f*, 41*f*, 42*f*
Dosis, 39-42, 40*f*
de carga, 40*f*, 41
de fármacos. *V.* Dosis
de mantenimiento, 41-42
eficaz media (DE_{50}), 20
letal media (DL_{50}), 241
tolerancia, 285
tóxica media (DT_{50}), 20
toxicidad, 61, 63*f*
DOTS (tratamiento breve bajo observación directa), 720
Doxazosina, 141, 145*t*, 371*t*, 442
Doxecalciferol, 560*t*
Doxepina, 221*t*, 771, 775*t*
Doxercalciferol, 560*t*, hiperparatiroidismo secundario, 556
Doxiciclina, 242, 591, 592, 597*t*
plasmodios del paludismo y, 635-636, 645*t*
Doxilamina, 771
Doxorubicina, 697*t*, 723*t*, 922
insuficiencia cardíaca y, 691
quimioterapia combinada, 726
DPP-4. *V.* Dipeptidil peptidasa 4
DPPD (derivado de proteína purificada recombinante), 914*t*
Dronedarona, ritmo cardíaco y, 414, 420*t*
Droperidol, 198*f*, 204*t*
anestesia general y, 256
Drospirenona, 515, 516, 523*t*
DT_{50}. *V.* Dosis tóxica media
DTC. *V.* Documento técnico común
dTMP. *V.* Desoxitimidilato
D-tubocurarina, 126
Duelas. *V.* Trematodos
Duloxetina, 216, 222*t*, 269, 277
Dutasterida, 511, 520*t*

E

Ebastina, 775*t*
ECA (enzima de conversión de la angiotensina), 13, 39*f*, 335, 371*t*
ECG. *V.* Electrocardiograma
Econazol, 623, 627*t*
Ecuación
de Goldman, 86
de Goldman-Hodgkin-Katz, 85*f*, 86
de Henderson-Hasselbalch, fármacos y, 29
de Nernst, 84
Eculizumab, 802, 806*t*, 910*t*
Edad
inducción de la anestesia y, 251-252, 252*f*
metabolismo de los fármacos y, 53
Edema
diuréticos de asa y, 345-346
fisiopatología, 340-342
Edetato disódico, quelantes de metales pesados y, 886
EDRF (factor de relajación derivado del endotelio), 356
Edrofonio, 96, 120-121, 128*t*
EEG. *V.* Electroencefalograma
Efalizumab, 65, 910*t*
Efavirenz, 51*t*, 568, 661, 662, 671*t*
Efecto/s, 56
adversos ajenos a la diana, 56, 57, 58*f*, 59-60
sobre la diana, 56, 57-59, 58*f*
cronótropo positivo, 426
de clase, 58
de la concentración, anestesia, 254
de primer paso, 43
de Wolff-Chaikoff, 486
del «usuario sano», 879
extrapiramidales
antipsicóticos y, 199
esquizofrenia y, 197
hidrófobo, 3-4
injerto contra leucemia (EIL), 792
inótropo positivo, 426
lusítropo positivo, 426
pomelo, 53
secundarios, 56
tóxicos, 56
Efedrina, 139, 827
Eficacia ($E_{máx}$), 19
Eflornitina, tripanosomiasis africana y, 640, 647*t*
EGFR. *V.* Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EICH. *V.* Enfermedad injerto contra huésped
Eicosanoides
caso, 741
clases farmacológicas y fármacos, 754-759
farmacología, 740-760
fisiopatología de, 752-754
futuras vías de investigación, 759-760
inactivación metabólica, 748
inflamación y, funciones de, 752*t*
respuesta inflamatoria y, 737
tabla resumen de fármacos, 761-764*t*
EIL. *V.* Efecto injerto contra leucemia
Eje
endocrino, 468
hipotálamo-hipófisis-glándula tiroidea, 472
en estado de salud y de enfermedad, 483-484, 483*f*
hipotálamo-hipófisis-prolactina, 471-472, 471*f*
hipotálamo-hipófisis-reproducción, 508-509, 508*f*
interrupción de, 511
hipotálamo-hipófisis-somatotropina, 468-469, 469*f*
hipotálamo-hipófiso-gonadal, 473-474, 473*f*
hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 472-473, 472*f*, 494
Electrocardiograma (ECG), 404*c*, 405*f*
Electroencefalograma (EEG)
crisis de ausencia y, 230*f*
crisis focales y, 227
Electroporación, 919
Elementos
de respuesta a glucocorticoides (GRE), 492
de respuesta estrogénicoss (ERE), 506
Eletriptán, 217, 223*t*
Elevada tolerancia innata, 294

Eliminación percibida de volumen, insuficiencia cardíaca y, 341, 341*f*
Eltrombopag, 788*t*
$E_{máx}$. *V.* Eficacia
Embarazo
  fármacos, 68*c*
  glucocorticoides y, 498
  IECA, 69
Embolia pulmonar, 517
EMEA. *V.* Agencia Europea del Medicamento
Emesis, 191
EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales), 156, 162*t*
Emtricitabina (FTC), 659, 671*t*
Enalapril, 349*t*, 371*t*, 443
Enantato de testosterona, 523*t*
  anticoncepción masculina y, 518
  hipogonadismo, 519
Encainida
  estudio de los fármacos y, 875
  ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Encefalinas, 106, 269
Endocitosis, 28
Endometriosis, 511-512
Endoperóxido, 374
Endoprótesis liberadora
  de everolimús, 797-798
  de fármacos, 454
  de sirolimús, 797-798
  de zotarolimús, 797-798
Endorfina β, 269, 472
Endorfinas, 106
Endotelina, 357, 357*f*
Endotelio vascular, 356
Enfermedad
  autoinmunitaria, 792
    lesión tisular, categorización por, 793*t*
  cardíaca, metabolismo de los fármacos y, 54
  cardiovascular, 754
    lipoproteínas y, 311
  causadas por alimentos, 886
  de Addison, 493, 500
  de Graves, 484
  de Hodgkin
    quimioterapia combinada antineoplásica y, 725
    sistema de estadificación Ann Arbor para, 725*t*
  de la vesícula biliar, 517
  de Lyme, 912
  de Parkinson, 186
    farmacología no dopaminérgica, 195
    farmacología y, 193-195
    fisiopatología, 192-193
    tratamiento, 195
    vías nigroestriatales y, 191-192, 192*f*
  del parénquima renal, 439
  del suero, 62
  inflamatoria intestinal, TNF-α y, 908
  injerto contra huésped (EICH), 790, 792
  neurodegenerativa, 178
  obstructiva crónica (EPOC), 822*c*
  que afecta al metabolismo de los fármacos, 54
  raras, desarrollo de fármacos y, 867
  respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico, 831
  vasculorrenal, 439
Enfisema, 822*c*
Enflurano, 249, 255, 260*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Enfuvirtida (T-20), 652-653, 653*f*, 670*t*, 908, 911*t*
Enlace/s
  covalente, 3
  de hidrógeno, 3
Enmienda Durham-Humphrey, 871
Enmiendas Kefauver-Harris, 862
eNOS (isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa), 356
Enoxacina, enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Enoxaparina, 391, 397*t*
Ensayo/s
  bioquímicos, 855
  celulares, 855
  clínicos
    autorizaciones para, 863
    desarrollo de, 865-866, 865*t*
    en humanos, 865-866, 865*t*
    planificación y ejecución, 869*t*
  con enmascaramiento simple, 866
  controlado aleatorizado, 873
  de actividad enzimática, 855
  de unión del receptor, 855
  fundamentales, 866
Entacapona, 195, 203*t*
Entamoeba histolytica, 629, 637
Entecavir, 655, 671*t*
Enterococcus resistentes a la vancomicina, 572, 607
Envejecimiento, 120
Envoltorio vírico
  ciclo vital de los virus y, 650
  inhibidores, 670*t*
Envoltura, cápside y, 650
Enzima/s, 13
  CYP3A4, 61
  de conversión
    de la angiotensina. *V.* ECA
    de la endotelina, 357
  de fermentación
    organismos anaerobios y, 638, 639*f*
    parásitos luminales y, 637-638
  de la biosíntesis de la pared celular, 603*c*
  de la ciclooxigenasa, AINE y, 271, 275
  extracelulares, 13
  FemA, 603
  FemB, 603
  FemX, 603
  hepáticas, fármacos y, 54
  histidina descarboxilasa, histamina y, 765
  MurA, 601
  MurB, 601
  MurC, 601
  MurD, 601
  MurE, 601
  MurF, 603
  pancreáticas, 898
    proteínas terapéuticas y, 903*t*
  transpeptidasa, pared celular bacteriana y, 600
  vitamina K-epóxido reductasa 1 (VKORC1), 77
Eosinófilo/s, 731, 732*t*, 781, 826-827
EPA. *V.* Ácido eicosapentaenoico
Ephedra, FDA y, 872
Epilepsia
  agentes de, 233
  lamotrigina y, 180
Epinefrina, 431, 435*t*, 821, 827, 834*t*
  enzima de conjugación y, 73*t*
Epipodofilotoxinas, 691-692, 723*t*
Epirubicina, 697*t*
Episodio
  de hipomanía, 212
  maníaco, 212
  mixto, 212
Epítopo, 732
Eplerenona, 347, 352*t*, 441*t*, 500, 504*t*
EPOC. *V.* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Epoetina α
  desarrollo del fármaco y, 867
  proteínas terapéuticas y, 904*t*
Epoprostenol, 763*t*
EPP. *V.* Potencial de placa motriz
Eptifibatida, 386, 395*t*
Equilibrio
  de los alvéolos, con presión parcial inspirada, 246-247, 247*f*
  de los tejidos, con presión parcial alveolar, 247-248, 248*t*
  global, anestesia y, 245
  local, anestesia y, 245
Equinácea, reservas hepáticas de glutatión y, 61-62
Equinocandinas, 620, 625, 628*t*
ERE. *V.* Elementos de respuesta estrogénicos
Ergocalciferol, 546, 560*t*
  vitamina D, 557
Ergotamina, 217, 278
Eribulina, 692, 698*t*
Eritrocitos, 776
Eritromicina, 51*t*, 566, 592, 594*f*, 597*t*, 719
  A, 593*f*
  interacciones metabólicas entre fármacos, 54
Eritropoyesis, 779-781, 781*t*
Eritropoyetina, 779-781, 787*t*, 898, 904*t*
  humana recombinante (rhEPO), 783
  proteínas terapéuticas y, 904*t*
  síntesis, regulación de, 780*f*
Erlotinib, 707, 713*t*
Ertapenem, 611, 617*t*
Escherichia coli, 585, 604, 609
Escitalopram, 216
Escopolamina, 106, 124, 130*t*
Esmolol, 141*t*, 142, 146*t*
Esomeprazol, 813, 818*t*
  efectos ajenos a la diana, 60
Espacio de Disse, 316
Esparteína, 73
Especificidad, unión fármaco-receptor, 6
Espectinomicina, 596*t*
Espiperona, 198*f*
Espironolactona, 347, 352*t*, 441*t*, 500, 504*t*, 515, 522*t*
  insuficiencia cardíaca y, 460-461, 460*t*
Esporozoítos, 630
Esquizofrenia
  criterios de, 196*c*
  farmacología, 197-200
  fisiopatología, 195-197
  receptores de dopamina y, 189
  sistemas de dopamina y, 186
  vías centrales de dopamina y, 190
Esquizontes de los tejidos, 630
Estabilizadores, 858
  del estado de ánimo, 218-219, 224*t*
Estado/s
  abierto, canales de sodio y, 226
  cerrado, SNC y, 226
  contráctil, 421
  de ayuno, 525-526
  de hambre, 525-526
  de ionización (pK_a), 4
  de vigilia, crisis generalizadas primarias, 230, 230*f*
  inactivado, SNC y, 226
  inactivo, 20
  posprandial, 525
  refractario, 8, 14, 88
Estatinas
  efectos adversos sobre la diana, 58
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  reducción de LDL y, 324-325, 325*f*
Estavudina, 671*t*
Estazolam, 171
  receptores $GABA_A$ y, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Estereoquímica, 4
Esteroide
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  21-hidroxilasa, 501
  neuroactivo, 180
  sexual suprarrenal, 504*t*
14α-esterol desmetilasa
  hongos y, 622-624
  inhibidores, 627*t*
Esteroles de las plantas, 326-327
Estibogluconato de sodio, leishmaniasis y, 640, 647*t*
Estimulación de los nervios sensitivos, 766
Estradiol, 922
Estramustina, 688, 696*t*
Estrategias de evaluación y atenuación de riesgos (REMS), 862
Estreptocinasa, 62, 392, 849, 901
  tabla resumen de fármacos, 398*t*
Estreptogramina B, 592
Estreptograminas, 572, 594, 598*t*
Estreptomicina, 589, 596*t*, 719-720
Estreptoquinasa, 62, 392, 849, 901 IMEST, 453
  proteínas terapéuticas y, 907*t*
Estrógeno/s. *V. también* Etinilestradiol
  anticoncepción, 516*f*
  disminución de, 512
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  reemplazo hormonal, 518
  síntesis, 505-506
Estructura
  cuaternaria, polipéptidos y, 3, 4*f*

Estructura *(cont.)*
del ADN, 684*f*
primaria, aminoácido y, estructura de la proteína de, 2
secundaria, aminoácido y, estructura de la proteína de, 3, 4*f*
terciaria, aminoácidos y, 3, 4*f*
Estudio/s
ad-hoc, estudio de los fármacos y, 877
de casos y controles
análisis de los datos de, 877, 878*f*
diseño esquemático, 877, 878*f*
de cohortes
análisis de los datos de, 878*f*
diseño esquemático, 877, 878*f*
de fármacos
diseño e interpretación, 878-879
duración y aprobación posterior, 875
estrategias, 877-878, 878*f*
sustituto, 873
tamaño y generalización, 874-875
de fase I, ensayos clínicos y, 866-867
de fase III, ensayos clínicos y, 867
de fase IV, 875
de toxicidad por administración continuada, 857
doble ciego, ensayos clínicos, 865, 866
enmascaramiento, estudios de fase I y, 866
Women's Health Initiative, hormona de sustitución, 518, 518*t*
ET-1, 357
ET-2, 357
ET-3, 357
Etambutol, 612, 617*t*, 719
Etanercept, 758, 762*t*, 798-799, 804*t*, 908, 909*t*
Etanol
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
fisiología del GABA y, 176
interacciones metabólicas entre fármacos, 54
toxicidad, 892
Etanolaminas, 774*t*
Éter
dietílico, 240, 249, 260*t*
etílico, 255
Etilendiaminas, 774*t*
Etinilestradiol, 516, 523*t*
Etinodiol, 516, 523*t*
Etionamida, 612, 617*t*, 720
Etnia, metabolismo de los fármacos y, 53
Etodolac, 756, 761*t*
Etomidato, 175, 261*t*
anestesia por vía intravenosa y, 255
receptores $GABA_A$ y, 184*t*
Etonogestrel, 517, 523*t*
Etopósido, 697*t*, 723*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
(VP-16), 691
Etosuximida, 232*t*, 237*t*
crisis de ausencia y, 234
Etravirina, 661, 671*t*
Evaluación
estadística, IND y, 868
farmacológica, IND y, 868
médica, IND y, 868
química, IND y, 864, 868
Everolimús, 12, 710, 714*t*, 804*t*, 922
IMEST, 454
Exantemas, respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Excitabilidad. *V.* Excitabilidad celular
celular, 82-89
de la membrana, 88
neuronal, anestesia y, 257
Excitotoxicidad, 178
ictus isquémico, 179, 179*f*
Excreción
biliar, reabsorción de los fármacos y, 37
de sodio, control renal de, 337-338, 337*f*
fármaco, 27, 28*f*
renal, fármacos y, 36-37, 36*f*
Exemestano, 511, 520*t*
Exenatida, 535-536, 539*t*
proteínas terapéuticas y, 906*t*
Exposición profesional, 893
Expresión de la gonadotropina, fármacos que alteran, 479*t*
Ezetimiba, 326-327, 330*t*
reacciones de conjugación y, 46*t*

F

Fab inmune polivalente anti-crotálidas (ovino), 911*t*
Factor/es
1α inducible por hipoxia (HIF-1α), 706, 706*f*
de acero, 779
de células madre, 708, 779
de confusión, 878
de crecimiento
de acción temprana, 778
de actuación tardía, 778
de fibroblastos 23 (FGF-23), 547
de los queratinocitos (KGF), 906*t*
derivado de las plaquetas, 906*t*
endotelial vascular (VEGF)
inhibidores, 711, 711*t*
receptores, 705-706, 706*t*
específicos de linaje, 779
estructura y función, 700*f*
hematopoyéticos, 776, 778-779
insulínico 1 (IGF-1), 468
sustitución, 477*t*
multilinaje, 778-779
pleiotrópicos, 778
que dominan el linaje, 778
receptores del factor de crecimiento, 699-700, 700*f*
de desarrollo y crecimiento de los megacariocitos humano, recombinante, pegilado, 785
de necrosis tumoral α (TNF-α), 798-799, 798*f*, 804*t*
de relajación derivado del endotelio. *V.* EDRF
de transcripción, 6, 12
de von Willebrand (vWF), 373
estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), 781
proteínas terapéuticas y, 904*t*
y macrófagos (GM-CSF)
y monocitos (GM-CSF), 779, 781, 784-785
estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), 781
estimulantes de granulocitos, 781-782
estimulantes de los linfocitos, 782
generales de crecimiento, 778
IX, proteínas terapéuticas y, 900, 902*t*
neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
neurotransmisión y, 267
nuclear de células T activadas *V.* NFAT
tisular, 372-374
V Leiden, 381
VII, cascada de coagulación y, 377
VIIa, proteínas terapéuticas y, 905*t*
VIII, proteínas terapéuticas y, 900, 902*t*
X, cascada de coagulación y, 377
XII, cascada de coagulación y, 377
vía RAS-MAP cinasa, 702-703*f*
FAE. *V.* Fármacos antiepilépticos
Fagocitosis, respuesta inflamatoria y, 737-738
Falta de concordancia entre la ventilación y la irrigación (V/Q), inducción de la anestesia y, 252
Famciclovir, 658, 670*t*
Familia/s
de péptidos derivados del opio, 106, 268-269
de la anandamida, 269, 301
Famotidina, 775*t*
úlcera péptica y, 812, 818*t*
Fármaco/s. *V. también* Antineoplásicos; Quimioterápicos; Quimioterapia; Fármaco clínico; Fármaco oral; *Fármaco específico como la penicilina*
absorción
biodisponibilidad, 29-30, 30*f*
factores locales que afectan, 31-32
mecanismo, 27, 28*f*
adrenérgicos
alivio del dolor y, 269
farmacología, 132-142
tabla, 143-146*t*
adyuvantes, anestesia, 255-256
anti-TNF, 799*f*
anti-VIH
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
inhibidores de la replicación del genoma vírico, 655
antirresortivos, trastornos de la homeostasis ósea y, 551-556
atrapamiento por pH, 29
unión a proteínas plasmáticas y, 33*f*
bactericidas dependientes de la concentración, 718, 718*f*
barreras fisiológicas para, 27-29
biosíntesis de la pared celular bacteriana y, 602*f*
canales iónicos y, 84
cáncer, 674-693
transducción de señales y, 699-715
ciclo vital de los virus y, 651*f*
combinaciones desfavorables, 721
conformación y química, 2-6
defensas de la mucosa, ácido gástrico y, 816
dependencia, farmacología de, 284-309
diferenciadores, 723*t*
distribución
cinética y termodinámica de, 34, 34*f*, 35*f*, 36*f*
hacia compartimentos del organismo, 32-33, 32*t*
modelo de cuatro compartimentos, 34, 36*f*
modelo esquemático, 35*f*
unión a proteínas plasmáticas, 33*f*
volumen de, 33-34
efectos adversos
caso, 874
futuras vías de investigación, 880
sistema sanitario, 880
eliminación, 34, 34*f*, 35*f*, 36, 36*f*
en embarazo, 68-69, 68*c*
específicos del ciclo celular, 570, 571*f*
etiquetado, 870
excreción, 36
fase de distribución, 34, 34*f*
genéricos, 871
interacciones, 718-719, 719*f*
intoxicación por, 883-895
intravenoso, biodisponibilidad, 30*f*
metabolismo, 34-36, 43-54
enfermedades que afectan, 54
factores que afectan, 50-54
futuras vías de investigación, 54
lugares de, 43, 44*f*
reacciones de conjugación/hidrólisis, 34, 46*t*
reacciones de oxidación/reducción, 34, 45*t*
vías, 44-50, 45*t*, 46*t*
modificadores de la vía de los leucotrienos 830-831, 836*t*
no específicos del ciclo celular, 570-571
orales
administración por vía enteral, 30-31, 30*t*
distribución, 917-918
oxidación, sistema del citocromo P450 y, 48*f*
producción de eritrocitos, 779-781
reabsorción, excreción biliar y, 37
reductores del nivel de lípidos, arteriopatía coronaria y, 451
retos de seguridad, 873-875
selectividad, determinantes moleculares y celulares, 6
señalización eléctrica, 82
sinérgicos
aminoglucósidos, 589
combinaciones, 720-721
interacciones, cuantificación, 718-719, 719*f*
SNC y, 124-126, 125*c*, 126*c*
sobredosis, 61
sulfa, bacterias y, 575-576
tabla de adrenérgicos, 143-146*t*
tumores y, 707-712
unión
células y, 14-15
receptor y, impacto de, 4-5
vías de administración y, 30-31, 30*t*, 31
concentraciones plasmáticas de cocaína y, 294*f*

virus y, 651-668
Fármaco-receptor/es
afinidad
fuerza del enlace de, 3-4, 5*t*
interacciones, 2-16, 7*t*
curvas de unión, 18, 19*f*
interacciones, 15*f*, 20
participación de las membranas en, 5-6
procesamiento de señales, 13-14, 14*f*
regulación celular de, 14-15
tipos de, 6-13, 7*f*, 7*t*
unión, 17-18, 19*f*
Farmacocinética, 27-42
aplicaciones clínicas, 37-42
futuras vías de investigación, 42
interacciones fármaco-fármaco, 61
relaciones, 42*t*
Farmacodinámica, 6, 17-26
Farmacoepidemiología, 876
bases de datos, 877
diseño del estudio e interpretación, 878
estrategias del estudio, 876, 878*f*
farmacología frente a, 876, 876*t*
Farmacogenética-farmacogenómica, en función de las vías, 76-77, 77*f*
Farmacogenómica, 42, 71
farmacología y, 71-78
fisiología, 71
futuras vías de investigación, 79
Farmacología
clínica, 867
colinérgica, 110-127, 128-130*t*
y farmacogenómica, 71-72
ciencia reguladora y, 78
dianas de los fármacos, variación en, 75-76, 76*t*
farmacogenética y, 77-78
en función de las vías, 76-77, 77*f*
reacciones idiosincrásicas a fármacos, 77
variación en las enzimas, del metabolismo de los fármacos, 72-75, 73*t*, 74*f*, 75*f*
FAS1. *V.* Sintetasa de ácidos grasos 1
FAS2. *V.* Sintetasa de ácidos grasos 2
Fase
cefálica, secreción del ácido gástrico, 809
folicular, ciclo menstrual y, 509
gástrica, secreción del ácido gástrico, 809
intestinal, secreción de ácido gástrico, 809
lútea, ciclo menstrual, 509
proliferativa, ciclo menstrual y, 509
secretoria, ciclo menstrual, 509
tónica, propagación de la crisis, 229
FDA (Food and Drug Administration), 847
aprobación, 868-869
fármacos aprobados, farmacocinética, 37, 860
funciones de, 880
legislación principal y, 862
proceso de revisión, 868-869, 870*f*
FDAAA. *V.* Ley de Enmiendas de la FDA
Febuxostat, 842, 844*t*
Felbamato, 232*t*, 235, 239*t*
antagonistas de los receptores NMDA, 185*t*
receptores NMDA y, 103
Felodipino, 51*t*, 369*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Fenamatos, 761*t*
Fenciclidina (PCP), 301
drogas y, 286*t*
Fenelzina, 137, 144*t*
degradación de serotonina y, 214, 220*t*
Fenfluramina
almacenamiento de la serotonina y, 214
efectos ajenos a la diana y, 60
Fenilalanina, 186
Fenilalquilaminas, 363, 370*t*, 405
Fenilbutazona, 755
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Fenilefrina, 139, 144*t*
Feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), 132, 187
Feniletilaminas, drogas y, 286*t*
Fenilpropanolamina, 139
Fenindamina, 774*t*
Fenitoína, 108, 232*t*, 236*t*, 485
canales del sodio y, 236*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 39, 45*t*, 51*t*
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Fenobarbital, 173, 232*t*, 238*t*
crisis y, 234-235
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
pentobarbital frente a, 174*t*
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
Fenofibrato, 326, 328
metabolismo de lipoproteínas y, 331*t*
Fenómeno de robo coronario, 359
Fenotiazinas, 204*t*, 774*t*
esquizofrenia y, 197
Fenoxibenzamina, 140, 145*t*, 442
Fentanilo, 256, 261*t*, 275, 280*t*
Fentión, toxicidad, 888
Fentolamina, 141, 145*t*, 442
Fertilidad
proteínas terapéuticas y, 904
Fesoterodina, 125, 130*t*
Feto, teratogénesis y, 67-68, 68*c*
Fetopatía alcohólica, 892
Fexofenadina, 775*t*
efectos ajenos a la diana, 60
FGF-23. *V.* Factor de crecimiento de fibroblastos 23
Fibras
A, 149, 149*t*
Aβ, 267
Aδ, 149, 149*t*
B, 149, 149*t*
NANC, 820
nerviosas periféricas
anestésicos locales y, 153*f*
tipos de, 149, 149*t*
U, 228
Fibratos, 326, 331*t*
metabolismo de los lípidos y, 327-328, 327*f*
Fibrilación
auricular, 408*c*
ventricular, 408*c*
Fibrinógeno, 376
proteínas terapéuticas y, 902*t*
Fibrosis pulmonar y, bleomicina y, 691
Fiebre de Hibernia, 800
Filgrastim, 784-785, 788*t*
inmunotoxicidad y, 65
proteínas terapéuticas y, 904*t*
toxicidad inducida por fármacos, 69
Filtración del líquido capilar, 333-334, 334*f*
Finasterida, 511, 520*t*
Fisiología
del hipotálamo, 465-468
pituitaria, 465-468
respiraoria, conceptos, 245
Fisostigmina, 111*f*, 120-121, 128*t*
FKBP. *V.* Proteínas que se unen a FK
Flecainida
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
estudio de los fármacos y, 875
ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Flucitosina, 620-621, 621*f*, 626*t*, 720
Fluconazol, 567, 623-624, 627*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Fludarabina, estructura del ADN, 685*f*
Fludrocortisona, 494, 495, 495*f*, 500, 504*t*
Flufenazina, 198*f*, 204*t*
esquizofrenia y, 197, 199
Flujo sanguíneo
alteración, 381
distribución de fármaco y, total y normalizado según el peso, 32*t*
Flumazenil, 172
anestesia general y, 255
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
sobredosis de benzodiazepinas y, 69
Flunisolida, 497, 503*t*, 835*t*
Flunitrazepam, fisiología del GABA y, 176
5-Fluorocitosina, 567
Fluoroquinolonas, 587
efectos ajenos a la diana y, 60
5-Fluorouracilo (5-FU), 566, 694*t*
quimioterapia combinada, 725
Fluoruro, hueso y, 555, 560*t*
Fluoxetina, 39, 92, 216, 221*t*, 277
adicción y, 305
dependencia de drogas y, 309*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
Flupentixol, 198*f*
Flurazepam, 171
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Flurbiprofeno, 756, 761*t*
Flutamida, 511, 515, 522*t*, 723*t*
Fluticasona, 497, 498*f*, 503*t*, 830, 835*t*
Fluvastatina, 325-326, 330*t*
Fluvoxamina, 216, 221*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
fMet. *V.* Metionina formilada
Foco, 227
Folato
análogos, estructuras de, 575-577, 575*f*
inhibidores del metabolismo
dianas selectivas, interacciones sinérgicas entre fármacos y, 574-578
estructuras de, 575-577, 575*f*
plasmodios del paludismo y, 636, 645*t*
síntesis y funciones, 576*f*
Folitropina (rFSH), 474, 479*t*
hipófisis anterior, 467, 474
humana, proteínas terapéuticas y, 904*t*
proteínas del grupo Ib, 901
Fomivirseno, 665, 672*t*
Fondaparinux, 391, 397*t*
Formación
del hipocampo, 98
del impulso, defectos en la, 406-407
Formestano, 511, 520*t*
Formoterol, 828, 834*t*
Formulación/es
de fármacos, 858-859, 858*t*
de liberación prolongada, administración de fármacos y, 917
parenterales, 858
Fórmulas enterales, 858
Fosamprenavir, 662, 672*t*
Foscarnet, 661, 671*t*
Fosfatasa
alcalina, 66, 543
de la cadena ligera de miosina, 356
Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), 529
Fosfato
de fludarabina, 695*t*
estructura del ADN de, 686, 686*f*
de potasio, 561*t*
inorgánico, 557, 561*t*
oral, 560*t*
hipercalcemia, 554 *b*
quelantes hiperparatiroidismo secundario, 556
tabla resumen de fármacos, 560*t*
Fosfodiesterasa de tipo 5 de GMPc (PDE5), 362
Fosfoenolpiruvato (PEP), 601
Fosfolamban, 425
Fosfolipasa, 741
Fosfomicina, 606-607, 614*t*
Fosforilación, 11
Fosforribosil pirofosfato (PRPP), 837-839
Fosinopril, 349*t*
Fosmidomicina, 606-607, 614*t*
Frovatriptán, 217, 223*t*
FSH. *V.* Folitropina; Folitropina humana; Urofolitropina
Ftalazinonas, 775*t*
FTC. *V.* Emtricitabina
5-FU. *V.* 5-Fluorouracilo
5-FU/ácido folínico, 684
Fuerza/s
de van der Waals, 3-4
electrostática, 84, 85*f*
Fulvestrant, 511, 521*t*
Función/es
cardíaca, aumento de la presión arterial y, 438
citoprotectoras, 744
cognitiva, vínculo colinérgico, 117
de la tiroides, pruebas de fármacos, 478*t*

Función/es *(cont.)*
dependiente de voltaje, comunicación celular y, 82
Furosemida, 346, 351*t*, 441, 441*t*

G

GABA (ácido γ-aminobutírico), 8-9, 268
agonistas, tabla de fármacos de, 308*t*
clases farmacológicas y fármacos que afectan, 177-178, 178*t*
fisiología, 176
ivermectina y, 642
lugar de unión, 177
metabolismo, inhibidores, 166, 166*f*, 182*t*
neurotransmisión, 164-165, 165*f*
alcohol y, 289
clases farmacológicas y fármacos que afectan, 168-176, 169*t*
derivados del opio y, 295
fisiología, 165-168
tabla resumen de fármacos, 183-185*t*
neurotransmisores y, 102, 103*t*
potenciadores de los canales, tabla resumen de fármacos de, 238*t*
receptores, 166-168
estructura, 167*f*
helmintos y, 641
vías, benzodiazepinas y, 234
$GABA_A$. *V. también* Anestesia y $GABA_A$ de inhibición
anestesia y, 257-258, 258*f*
canales, alcohol y, 299
moduladores de los receptores, 183-184*t*
receptor, 166-168, 167*f*
agonistas y antagonistas, 182*t*
barbitúricos, 183-184*t*
benzodiazepinas, 183*t*, 298, 298*f*
$GABA_B$
agonistas de los receptores, 175, 184*t*
antagonistas de los receptores, 175
receptores, 166, 168, 168*f*
$GABA_C$, receptor, 166-168, 167*f*
Gabapentina, 232*t*, 234, 237*t*, 277
GABA-transaminasa (GABA-T), 166, 166*f*
Gabazina, 182*t*
transmisión GABAérgica y, 169*t*
Gaboxadol, 170
receptores $GABA_A$ y, 182*t*
transmisión GABAérgica y, 169*t*
GAD. *V.* Descarboxilasa del ácido glutámico
α-galactosidasa A, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Galantamina, 121, 122*t*, 129*t*
Galsulfasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Ganciclovir, 658, 670*t*, 922
Ganglio/s
autónomos
neurotransmisión, 115-116
señales sinápticas, 118*f*
basales, 97-98, 97*f*, 189
celíaco, 96
cervical
inferior, 96
medio, 96
superior, 95*f*, 96
de la raíz dorsal, neuronas sensoriales y, 96
mesentérico inferior, 96
mesentérico superior, 96
prevertebrales, 96
Ganirelix, 474, 479*t*, 911*t*
Gas de óxido nítrico inhalado, 360, 369*t*
Gasto cardíaco (GC)
determinantes, 457*f*
distribución, capacidad del volumen y, anestesia general y, 246*f*, 247
inducción de la anestesia y, 251, 251*f*
Gastrinas, 106, 807
Gastropatía inducida por AINE, 755
GAT. *V.* Transportador de GABA; Globulina antitimocítica
Gatifloxacina, 596*t*
G-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de granulocitos
humano recombinante, 784-785
Gefitinib, 76, 707, 713*t*
Gemcitabina, 686, 695*t*
Gemfibrozilo, 326, 328
metabolismo lipoproteico y, 331*t*
Gemtuzumab ozogamicina, 712, 715*t*, 723*t*, 908, 912*t*
Gen/es
adquiridos, resistencia a antibióticos, 609
ALOX5, *76*
de apoB. *V.* Gen de apolipoproteína B
de apolipoproteína B (gen de apoB), edición, 313-314, 313*f*
de los cromosomas, resistencia a antibióticos, 609
dependencia de alcohol y, 294
Kirsten *ras*, 700-701
metabolismo de los fármacos y, 53
Género, metabolismo de los fármacos y, 53
Genoma/s
bioquímica, 675-683
replicación, ciclo de vida del virus y, 650
síntesis, 674-693
Gentamicina, 39*f*, 589, 596*t*
nefrotoxicidad, inducida por fármacos, 66
Geranilgeranilación, 59
Gestión del dolor
clases de fármacos, sitios de acción de, 278*f*
tabla resumen de fármacos, 280-283*f*
Gestodeno, 516, 516*f*, 523*t*
GG. *V.* grupo graso
GH. *V.* Somatotropina
GHRH. *V.* Somatoliberina
Giardia, 638
Ginkgo biloba, agregación plaquetaria y, 61
GIST. *V.* Tumor del estroma gastrointestinal
Glándula
pituitaria, hipotálamo frente a, 465-468
suprarrenal
farmacología, tabla resumen de fármacos para, 503-504*t*
función, pruebas de detección de drogas, 479*t*
tiroidea
caso, 481
enfermedades, futuros tratamientos, 487
farmacología de, 480-487
fisiología, 480-484
fisiopatología, agentes terapéuticos, 484
Glibenclamida (gliburida), 538*t*
Gliburida. *V.* Glibenclamida
Glicilciclinas, 572, 591-592, 592, 597*t*
Glicina
dolor y, 268
neurotransmisores y, 102, 103*t*
Gliclazida, 538*t*
Glicopirrolato, 124, 130*t*
Glimepirida, 538*t*
Glipizida, 538*t*
Gliquidona, 538*t*
Globo pálido, 98, 191
Globulina
antitimocito (conejo), 800, 805*t*, 910*t*
fijadora de tiroxina (TBG), 482
transportadora
de corticoesteroides (GBC), 490-491
de hormonas sexuales (SHBG), 506
Glomerulonefritis, 753-754
GLP-1. *V.* Péptido similar al glucagón 1
Glucagón, 470, 529, 537, 540*t*, 914*t*
exógeno, 540*t*
Glucocorticoide/s, 489-490, 754, 762*t*
análogos, 494, 495*f*
dosificación, 496-497
estructura y potencia, 494-495
expresión génica y, 793-794
fisiología, 490-493
fisiopatología, 493-494
gota y, 841
metabolismo mineral óseo y, 547
potencia y duración de la acción, 495-496, 496*t*
retirada, 497
síntesis, inhibidores de, 503-504*t*
vías de administración, 497-498
Gluconato de calcio, 557, 561*t*
Glucopéptidos, 607-608
Glucoproteína P, 49, 691
interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético, 61
Glucósidos cardíacos, 428-430
insuficiencia cardíaca y, 462
tabla resumen de fármacos, 434*t*
Glutamato, 155, 164, 239*t*
metabolismo y, 176
neurotransmisores y, 102-103, 103*t*
Glutamina sintetasa, 166*f*, 176
Glutaminasa, 166*f*, 176
GM. *V.* Grupo muscular
GM-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
GMPc. *V.* Monofosfato de guanosina cíclico
GnRH. *V.* Gonadoliberina
Golimumab, 758, 762*t*, 799, 804*t*, 909*t*
Gonadoliberina (GnRH), 106, 479*t*, 508, 508*f*, 911*t*, 920
Gonadorelina, 479*t*
Gonadotropinas, 473
Goserelina, 479*t*, 906*t*
Gota, 837-839
caso, 838
clases farmacológicas y fármacos, 840-842
conclusiones y futuras vías de investigación, 843
fisiopatología de, 839-840
historia natural, 849*t*
tabla resumen de fármacos, 844-845*t*
GPCR. *V.* Receptores acoplados a proteína G
GPIIb-IIIa, 395*t*. *V.* Antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa
GPV. *V.* Grupo pobre en vasos
Gradiente electroquímico, 84
Grandiosidad, 212
Granulocitos, 730, 776
Granzimas, 733
GRE. *V.* Elementos de respuesta a glucocorticoides
Grepafloxacino, 60
Gripe
aviar H5N1, 665
porcina H1N1, 665
Griseofulvina, 622, 626*t*
GRK. *V.* Cinasa de receptores acoplados a proteína G
Grupo
graso (GG), anestesia y, 246
muscular (GM), anestesia y, 246
pobre en vasos (GPV), anestesia y, 246
rico en vasos (GRV), anestesia y, 246
GRV. *V.* Grupo rico en vasos
Guanabenzo, 140, 144*t*, 442
Guanadrel, 138, 143*t*
Guanetidina, 138, 143*t*, 442
Guanfacina, 140, 144*t*
Guanilato ciclasa, 355
Guanina, 581, 675
Guía del medicamento, fármacos y, 870
Gusanos. *V.* Helmintos
acintados; *V.* Cestodos
redondos; *V.* Nematodos

H

H^+-ATPasa vacuolar (VH^+ ATPasa), 338
Habones. *V.* Urticaria aguda
Haemophilus influenzae, 592-594
Haloperidol, 58, 74, 198*f*, 204*t*
administración de fármacos por vía parenteral y, 31*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
esquizofrenia y, 197, 199
Halotano, 73*t*, 242, 248*f*, 249, 249*f*, 251*f*, 254, 260*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
reacciones de oxidación/reducción y, 73*t*
Haptenos, 62
Haz
de Kent, vías eléctricas accesorias, 407, 407*f*
del prosencéfalo medio, 289
HbA. *V.* Hemoglobina A
HbA_{1c}. *V.* Glucohemoglobina
HbF. *V.* Hemoglobina fetal; Hemoglobina F
HbS. *V.* Hemoglobina S
HC1. *V.* Ácido clorhídrico
hCG. *V.* Coriogonadotropina humana
HDL. *V.* Lipoproteína de alta densidad
Hélice α, 4*f*, 9

Helicobacter pylori, 638
tratamiento, 816-817
úlcera péptica, 810-811, 810*f*
Helmintos (gusanos), 640-641
caso, 640
fisiología de, 641
Hemaglutinina, envoltorio vírico y, 653-655
Hematopoyesis
caso, 777
farmacología, 776-786
fisiología, 776-782
futuras vías de investigación, 786
proteínas terapéuticas y, 904-905*t*
tabla resumen de fármacos, 788-789*t*
Hemicolinio 3, 112*f*, 120, 128*t*
Hemisferios
cerebelosos, 98, 98*f*
cerebrales, 96, 97*f*
Hemocromatosis, metabolismo de los fármacos y, 54
Hemofilia A y B, 901
Hemoglobina, 779
A (HbA), 779
F (HbF), 779
fetal (HbF), agentes que inducen, 783-784, 787-788*t*
glucosilada (HbA_{1c}), 532
S (HbS), 779
Hemoglobinuria paroxística nocturna, 802
Hemólisis, primaquina y, 635
Hemoproteínas monooxigenasas, 47
Hemostasia, 372, 374*f*
farmacología de, 372-393
fisiología de, 372-379
primaria, 373-376
proteínas terapéuticas y, 905*t*, 911*t*
regulación de, 379-381, 394-399*t*
secundaria, 372, 376-379
Hendidura sináptica, 91
Heparina, 23, 389
AI/IMSEST, 452
de bajo peso molecular (heparina BPM), 389, 391
inactivación del factor de coagulación y, 390*t*
mecanismo de acción, 389-391
no fraccionada, 389, 391
inactivación del factor de coagulación y, 390*t*
tabla resumen de fármacos, 396*t*
tabla resumen de fármacos, 397*t*
usos clínicos, 391
Hepatotoxicidad, tioaminas y, 65-66
Heroína, 286*t*
caso, 285
metadona frente a, farmacodinámica de, 304-305, 304*f*
morfina frente a, 296
Herpesvirus, 655
HETE. *V.* Ácidos hidroxiecosatetraenoicos
Hexametonio, 115, 133, 442
decaimiento tetánico, 118*f*
HF. *V.* Hipercolesterolemia familiar
HFC. *V.* Hiperlipidemia familiar combinada
HGPRT. *V.* Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa
Hialuronidasa, proteínas terapéuticas y, 907*t*
Hidralazina, 371*t*, 443
enzima de conjugación y, 73*t*
metabolismo de los fármacos y, 53, 72
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
tono vascular y, 365
Hidrato de cloral, fisiología del GABA y, 176
Hidrocarburos clorados, toxicidad y, 894
Hidroclorotiazida, 346, 352*t*, 441, 441*t*, 474
Hidrocodona, 274, 280*t*
Hidrocortisona, 503*t*
oral, 496
Hidroflumetiazida, 352*t*
Hidrofobia de los anestésicos locales, 151, 152*f*
Hidromorfona, 274
Hidroxiapatita, 541
γ-hidroxibutírico, fisiología del GABA y, 176
Hidroxicarbamida, 685, 695*t*, 723*t*, 784, 787*t*
Hidróxido
de aluminio, 816, 818*t*
hiperparatiroidismo secundario e, 556
tabla resumen de fármacos, 560*t*
de magnesio, 816, 818*t*, 835*t*
de potasio, 887
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 491, 492*f*
4-Hidroxitamoxifeno, 50
5-Hidroxitriptamina. *V.* Serotonina
5-Hidroxitriptófano, 208
Hidroxizina, 770, 771, 775*t*
Hierba de San Juan. *V.* Hipérico
HIF-1α. *V.* Factor inducible por hipoxia 1α
Hígado
anestesia local y, 156
colesterol HDL y, 319*f*, 320
fenilalanina y, 186
insuficiencia, toxicidad y, 65-66
metabolismo de los fármacos y, 43, 44*f*, 54
oxidasas del citocromo P450 hepático, 47
reacciones de oxidación/reducción, 34
Hiperactividad de las vías respiratorias inducida por el ácido acetilsalicílico, 756
Hiperaldosteronismo primario, 500
Hiperalgesia, 271
por opioides, 295
Hipercalcemia
de malignidad, 553
diuréticos de asa, 346
tratamiento, 554*c*
Hipercoagulabilidad, 381, 382*t*
Hipercolesterolemia, 322, 342
familiar (HF), 322
Hiperfosfatemia, 551
Hiperfunción de la aldosterona, 500
Hipérico
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*, 53
interacciones fármaco-planta medicinal, 62
Hiperinsulinemia, tratamiento para, 536-537
Hiperlipidemia
familiar combinada (HFC), 323
mixta, 323
secundaria, 323-324, 323*t*
Hiperparatiroidismo secundario, 548, 550, 556-557
Hiperplasia
benigna de próstata, 511
suprarrenal congénita (HSC), 501, 501*f*
Hiperpolarización de la membrana, 165
Hiperpotasemia
digoxina y, 429
diuréticos y, 346, 347
de asa, 346
Hiperreactividad, vías respiratorias asmáticas y, 824
Hiperrespuesta, vías respiratorias asmáticas y, 822-824, 824*f*
Hipersecreción de ácido, úlcera péptica e hipersecreción de ácido, 811
Hipersensibilidad
de tipo I mediada por IgE, 768, 768*f*
asma, 825-826
de tipo retardado. *V.* Respuesta de hipersensibilidad de tipo IV
dolor, fisiopatología y, 269
inmediata, 62
mediada por inmunocomplejos. *V.* Respuesta de hipersensibilidad de tipo III
vías respiratorias asmáticas y, 824
Hipertensión arterial
adultos y, clasificación de, 438, 438*t*
caso, 437
diuréticos para, 439-441, 441*t*
fisiopatología, 437-439
por bombear la sangre, 439
por resistencia vascular, 439
por volumen, 439
presión arterial y, 438
secundaria, 438
sistólica aislada, 437
tratamiento clínico, 439-446
Hipertermia maligna, 254
Hipertiroidismo
metabolismo de los fármacos y, 54
tratamiento de, 485-487
Hipertrigliceridemia, 322-323
familiar, 322-323
Hipertrofia concéntrica, 458
Hipocalcemia, tratamiento, 554*c*
Hipocampo, 98
proteínas de los receptores de dopamina y, 189
Hipófisis
anterior, 465, 467
ejes individuales y, 468-474
tipos de células, dianas hormonales de, 467*t*
posterior, 465, 474-475
Hipofunción de la aldosterona (hipoaldosteronismo), 500
Hipoglucemia, 470, 532
Hipogonadismo, 512
Hipoparatiroidismo, 557
Hipopotasemia
digoxina y, 429
potasio y, 441
Hipotálamo, 98
hipófisis frente a, 465-468
proteínas de los receptores de dopamina y, 189
somas con dopamina de, 190-191
Hipotensión
IECA y, 344
nesiritida y, 344
Hipótesis
de la dopamina, 196
de la LH, 511
de las monoaminas, 211
del receptor modulado, anestesia local y, 153, 154*f*, 155*t*
ovárica, 511
unitaria, 256
Hipotiroidismo, tratamiento, 484-485
Hipoventilación, anestésico y, 251
Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), 685, 837-838
Hipoxia, 354
por difusión, 254
Histamina/s
ácido gástrico y, 807-808
anafilaxia y, 769
caso y, 766
enzima de conjugación y, 73*t*
farmacología, 765-769
clases farmacológicas y fármacos, 769-773
estrategias, 769*t*
fisiología de, 765
acciones en, 765-767, 767*t*
fisiopatología, 768-769
manifestaciones clínicas de, 769
neurotransmisores y, 102, 103*t*, 104, 106
reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
receptores, 767-768
subtipos, 767*t*
respuesta a la inflamación, 736
sistemas neuronales y, 102
tabla resumen de fármacos, 774-775*t*
Histrelina, 479*t*, 906*t*
HIT. *V.* Trombocitopenia inducida por heparina
HLA. *V.* Antígeno leucocitario humano
HMG-CoA. *V.* Hidroximetilglutaril-coenzima A
HMG-CoA (hidroximetilglutaril-coenzima A)
efectos adversos sobre la diana y, 58-59
reductasa, 22
Hoja plegada β, 3
Homeostasis
de la energía, 525-526, 526*t*
de la glucosa, regulación de, 525-526, 527*f*
del fosfato, control hormonal de, 543-548, 545*t*
mineral ósea
caso, 542
enfermedades, 548-551, 549-550*t*
fisiología mineral ósea, 541-548
futuras vías de investigación, 557-558
tabla resumen de fármacos, 559-561*t*
Hongos, 887
fármacos y, 567-568
tóxicos, 887
Hormona/s. *V. también específicamente las hormonas esteroideas*
acción y metabolismo, 506-508
antidiurética (ADH), 334
hipófisis posterior, 474
vías de señalización, péptido natriurético y, 336*f*, 337

Hormona/s *(cont.)*
«contrarreguladoras», 525
esteroideas, 12
estimulante de los melanocitos (MSH), 472
islotes de Langerhans, 524
metabolismo mineral óseo y, 547-548
moduladores, 723*t*
reproductivas
fisiología de, 505-510
hombre y mujer, futuras vías de investigación con, 519
tabla resumen de fármacos, 520-523*t*
tiroidea
acciones del receptor, 483*f*
efectos sobre los tejidos diana, 482-483
estructura y metabolismo de, 481*f*
homeostasis, fármacos que afectan a la, 487
inhibidores de la liberación, tabla resumen de fármacos para, 488*t*
metabolismo, 482
mineral óseo y, 547-548
síntesis, 480-482, 482*f*
almacenamiento, liberación 482*f*
intervenciones farmacológicas, 485*f*
sustituciones, tabla de fármacos, 488*t*
HPETE. *V.* Ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos
hPTH 1-34, 560*t*
hPTH 1-84, 560*t*
HSC. *V.* Hiperplasia suprarrenal congénita
HSV. *V.* Herpesvirus
5-HT. *V.* Serotonina (5-HT)
Humo del tabaco, toxicidad de, 891
HVA. *V.* Ácido homovanílico

I

Ibandronato, 552, 559*t*
Ibritumomab tiuxetán, 712, 715*t*, 911, 912*t*
IBS. *V.* Síndrome del colon irritable
Ibuprofeno, 276, 756, 761*t*
enzima conjugadora e, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
estudio farmacológico y, 878
gota y, 844*t*
respuesta inmunitaria, inmunotoxicidad y, 64
Ibutilida, ritmo cardíaco y, 413, 420*t*
IC. *V.* Insuficiencia cardíaca
ICH. *V.* International Conference on Harmonization
Ictericia neonatal, fenobarbital y, 47
IDL. *V.* Lipoproteínas de densidad intermedia
Idoxuridina, 671*t*
Idursulfasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
IECA. *V.* Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
IFG. *V.* Índice de filtración glomerular
Ifosfamida, 696*t*
IGF-1. *V.* Factor de crecimiento insulínico
IL-2. *V.* Interleucina 2
IL-3. *V.* Interleucina 3
IL-5. *V.* Interleucina 5
IL-11. *V.* Interleucina 11
IL-11 humana recombinante (rhIL-11), 785
Iloperidona, 206*t*
IMAO. *V.* Inhibidores de la monoaminooxidasa
Imatinib, 708, 713*t*
afinidad del receptor, 4, 5*f*
cinasa BCR-Abl y, interacción con, 2, 3*f*
IMEST. *V.* Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
Imidazol, 622-624, 627*t*
combinaciones desfavorables de fármacos, 721
Imiglucerasa, desarrollo de fármacos y, 867
Imipenem, 611, 617*t*
cilastatina y, 61
Imipramina, 52*t*, 74, 144*t*, 213, 215, 221*t*, 277
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
Imiquimod, 668, 673*t*
IMP. *V.* Inosinato; Monofosfato de inosina
IMSEST. *V.* Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
Inactivación, 8, 14
Incretinas, 539*t*
Indapamida, 352*t*, 441*t*
Índice/s
analgésicos, 241-242
equilibrio, presión parcial de los alvéolos e, 249*f*
de filtración glomerular (IFG)
digoxina y, 429
excreción renal, fármacos y, 36
péptidos natriuréticos y, 336
internacional normalizado (INR), 389
terapéutico (IT), 25-26, 241-242, 564
Indinavir, 51*t*, 662, 672*t*
Indio 111-octreotida, 914*t*
Indometacina, 276, 756, 761*t*
Inestabilidad
dinámica de microtúbulos, 682, 683*f*
microsatélite, 678
Infarto de miocardio
con elevación del segmento ST (IMEST), 449
manejo clínico, 453-454
sin elevación del segmento ST (IMSEST), 448-449
manejo clínico, 451-452
Infección/es
bacterianas
caso, 582
farmacología de, 581-595
síntesis de la pared celular e, 599-613
tabla resumen de fármacos, 596-598*t*, 614-617*t*
fúngicas
caso, 619
farmacología de, 618-625
fisiopatología de, 620
tabla resumen de fármacos, 626-628*t*
parasitarias
farmacología de, 629-643
tabla resumen de fármacos, 644-648*t*
polimicrobianas, combinación de fármacos antimicrobianos, 721
potencialmente mortal, combinación de fármacos antimicrobianos, 721
víricas
caso, 650
farmacología, 649-669
tabla resumen de fármacos, 670-673*t*
Inflamación
crónica, 738
eicosanoides y, funciones de, 752*t*
esquema, 752
farmacología integrada de, 807-819
asma, 820-836
gota, 837-845
histamina y, 736
mediadores químicos, 736-737, 736*t*
sistema inmunitario e
y caso, 730
y principios de, 729-739
Infliximab, 758, 762*t*, 799, 799*f*, 804*t*, 908, 909*t*
INH. *V.* Isoniazida
Inhaladores
tratamiento del asma, 827
Inhalantes, abuso de fármacos y, 286*t*, 301-302
Inhibición
mediada por el GABA, 229, 229*f*
fármacos que potencian, 234
neuronas, 227
de la adhesión vírica, 670*t*
de la coestimulación, 806*t*
de la FLAP. *V.* Inhibición de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa
de la liberación vírica, 664-665, 672*t*
de la lipoxigenasa, 758-759, 764*t*
de la replicación del genoma vírico, 655-662
de las vías RAS/MAP cinasa, 709, 714*t*
de sustrato suicida, 608
enzimática, 50
base estructural de, 5*f*
fásica, anestesia local y, 153-155*f*
mediada por los canales de sodio, 231-232
tónica, anestesia local y, 153-155, 155*f*
Inhibidor/es
antineoplásico de la dihidrofolato reductasa, 580*t*
BCR-Abl/C-KIT/PDGFR, 708, 724*t*
de C1, proteínas terapéuticas y, 904*t*
de c-kit, 713-714*t*
de FLT3, 708-709
de interleucina 12 (IL-12), 799, 805*t*
de JAK2, 709
de la absorción de los ácidos biliares, 326, 330*t*
de la acetilcolinesterasa (AChE), 13, 92, 120-122, 121*f*
estructuras y mecanismos, 889*f*
de la AChE. *V.* Inhibidores de la acetilcolinesterasa
de la angiogénesis, 710-711, 715*t*
de la anhidrasa carbónica
reabsorción renal de Na^+ y, 345
tabla resumen de fármacos, 351*t*
de la anticoagulación, 393, 399*t*
de la aromatasa, 506, 513, 520*t*
de la bomba de protones
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
metabolismo de, 815*c*
úlcera péptica y, 813-816, 813*f*, 818*t*
de la cadena de transporte de electrones, 644-645*t*
plasmodios del paludismo y, 634-635
de la captación de ioduro, 478*t*, 485, 488*t*
de la ciclooxigenasa, 394*t*, 754-758
formación de trombos y, 382-383, 384*f*
de la despolimerización de microtúbulos, 692-693, 698*t*
de la diana molecular de la rapamicina. *V.* Inhibidores de la mTOR
de la dihidrofolato reductasa (DHFR), 565
futuro de, 565*c*
sulfonamidas y, sinergia de, 577-578
valores de, 577*t*
de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), 536, 539*t*
de la enzima de conversión de la angiotensina, 343-344, 343*f*, 371*t*
efectos farmacológicos, 440*f*
indicaciones y contraindicaciones, 444*t*
insuficiencia cardíaca e, 341, 460*t*, 461
presión arterial e, 343*f*
síndromes coronarios agudos e, 452*f*
tabla resumen de fármacos, 349*t*
vasodilatadores e, 443
de la escualeno epoxidasa, 622, 626*t*
de la expresión génica, 793-794, 803*t*
de la fibrinólisis, 393, 399*t*
de la fosfodiesterasa (inhibidores PDE), 362-363, 432, 435*t*
formación de trombos y, 383
insuficiencia cardíaca y, 462
tabla resumen de fármacos, 369-370*t*, 394*t*
de la fosfolipasa, inflamación y, 754
de la α-glucosidasa, 533, 538*t*
de la IL-1. *V.* Inhibidores de la interleucina
de la IL-12. *V.* Ihibidores de la interleucina 12
de la IL-23p40. *V.* Inhibidores de la interleucina 23p40
de la integración vírica, 672*t*
de la interleucina 1 (IL-1), 800, 805*t*
de la interleucina 23p40 (IL-23p40), 799, 805*t*
de la β-lactamasa, 609
combinaciones de fármacos e, 721
de la liberación de hormonas, 485-486
de la MAO-A. *V.* Inhibidores de la monoaminooxidasa A
de la MAO-B. *V.* Inhibidores de la monoaminooxidasa B
de la mitosis fúngica, 622, 626*t*
de la monoaminooxidasa (IMAO), 105, 139, 144*t*
degradación de serotonina y, 214-215, 215*f*
depresión atípica y, 212
de la monoaminooxidasa A (inhibidores MAO-A), 215
de la monoaminooxidasa B (inhibidores MAO-B), metabolismo de la L-DOPA y, 194*f*
de la neuraminidasa, 664, 667*f*
de la organificación, 485-486
de la PDE. *V.* Inhibidores de la fosfodiesterasa
de la polimerización de microtúbulos, 692, 692*f*, 697*t*
de la proteasa
anti-VIH, 664*f*
del VIH, 662
de la α_1-proteinasa, 898
proteínas terapéuticas e, 903*t*
de la recaptación, 215-217

de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), 216-217, 222*t*
de la 5α-reductasa, 513
de la ribonucleótido reductasa, 685, 695*t*
de la señalización de linfocitos, 796-798, 803-804*t*
de la serina proteasa, 393, 399*t*
de la síntesis
ácido nucleico fúngico, 620-621, 621*f*, 626*t*
colesterol, 324-326, 330*t*
hormonas adrenocorticales, 498-499
leucotrieno, 759
pared fúngica, 625, 628*t*
polímeros de mureína, 607-608, 614*t*
de la telomerasa, 693
de la topoisomerasa, 596*t*
ADN y, 691-692
tabla resumen de fármacos, 697*t*
de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN), 661, 661*f*, 671*t*
antagonista CCR5, 662*c*
de la vía del factor tisular (TFPI), 380
de las citocinas, 758
función inmunitaria y, 798-801, 805*t*
de las hormonas gonadales, 512-516
de leucotrienos, 758-759, 759*f*
de los canales
de calcio, 237*t*
de sodio, 231-232, 236-237*t*
de PARP1, 693
de PDGFR, 713-714*t*
del activador del plasminógeno (PAI), 381
del entrecruzamiento de los polímeros, 608-612, 615-617*t*
del metabolismo
de la purina, 684-685, 694*t*
del grupo hemo, 644*t*
plasmodios del paludismo y, 631-632, 631*f*
de la hormona tiroidea periférica, 486, 488*t*
del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), 699, 707, 713*t*
directos de la trombina, 391-392
AI/IMSEST, 453
tabla resumen de fármacos, 397*t*
específicos de señalización de linfocitos, 796-798, 803-804*t*
HER2/neu, 713*t*
mTOR, 709-710, 714*t*, 797-798
no nucleósidos de ADN polimerasa, 661, 661*f*, 671*t*
no selectivos de la COX, efectos adversos, 742*t*
selectivos
de la COX-2, 757-758, 757*f*, 762*t*
efectos adversos, 742*t*
de la recaptación de serotonina (ISRS), 105, 216
depresión psicótica, 121
depresión melancólica, 211
interacciones fármaco-planta medicinal, 62
tabla resumen de fármacos, 221*t*, 309*t*
del factor Xa, 391
tabla resumen de fármacos, 397*t*
Inhibina, eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y 473
Iniciación, sistema de traducción y, 585
Iniciadores, cáncer y, 67
Inmunidad
adquirida, 732-736
celular, 733-734
humoral, 733-734
innata, 730-732
Inmunoglobulina/s, 733
antihepatitis B, 910*t*
estimulante de la glándula tiroidea (TsIg), 484
frente al antígeno Rhesus D, 912
mezcladas, proteínas terapéuticas y, 903
Inmunomoduladores, 711, 723*t*
con aplicaciones antineoplásicas, 785-786
tabla resumen de fármacos, 789*t*
Inmunorregulación, proteínas terapéuticas y, 905*t*
Inmunosupresión
agentes citotóxicos y, 794-796
caso, 791
farmacología, 790-802, 794*f*
futuras vías de investigación, 802
tabla resumen de fármacos, 803-806*t*
Inmunosupresores, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Inmunotoxicidad, 64-65
INOS. *V.* Sintasa inducible del óxido nítrico
Inosinato (IMP), 675
INR. *V.* Índice internacional normalizado
Insecticidas
organofosfatos, 888
piretroides, 888
Insomnio, antihistamínicos H_1 y, 771
Insuficiencia
cardíaca (IC), 421
agentes farmacológicos, 460*t*
caso, 45
diastólica, 426, 456
doxorubicina, 691
efectos neurohumorales de, 458, 459*f*
modulación farmacológica de, 459*f*
fisiopatología de, 454-459
reducción de la poscarga, 461
reducción de la precarga, 459-461
relación Frank-Starling en, 458*f*
retención de sodio, mecanismos, 340-341, 341*f*
sistólica, 454-455
tratamiento clínico, 458-462
circulatoria, disfunción contráctil y, 455, 455*t*
renal aguda
diuréticos de asa e, 346
uso de aminoglucósidos e, 591
suprarrenal, 493-494
aguda, 497
Insulina, 106
análogos de, 5
aspart 534, 538*t*, 902*t*
basales, 533, 538*t*
bioquímica, 526
células β, 524
de bolo prandial, 533, 538*t*
desarrollo de, 851
detemir 534, 538*t*, 902*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
insulina exógena como, 533-534
exógena, 533-534, 538*t*
glargina 534, 538*t*, 902*t*
glulisina 534, 538*t*
liberación, células β pancreáticas, 528*f*
lispro, 534, 538*t*
procesamiento humano de, 528*f*
recombinante, 899
regular, 533, 538*t*
resistencia, 531
secreción, 526-529
secretagogos, 535, 538*t*
sensibilizadores, 539*t*
sustitución, 533-535, 534*t*
teoría, 511
tratamientos basado en proteínas, 900, 902*t*
Integración, proteínas víricas y, 651
Integrasa, enzima vírica, 659
Interacciones
antagonistas del receptor H_2, 812
de carácter farmacodinámico, fármaco-fármaco, 61
fármaco-fármaco, 61-62, 718-719, 719*f*
fármaco-planta medicinal, 61-62
farmacológicas aditivas, cuantificación, 718-719, 719*f*
iónicas, 3
metabólicas entre fármacos, 54
unión a proteínas plasmáticas y, 33-34
Intercambiador
de sodio-calcio, 423
Na^+/H^+ NHE_3, 338
Interferón/es, 785, 789*t*
α, 668, 673*t*, 723*t*
α_1, 905*t*
α_{2a}, 905*t*
α_{2b}, 905*t*
α_{2b}, 920
α_{n3}, 905*t*
α de tipo I, 905*t*
β, 668
β_{1a}, 905*t*
β_{1b}, 905*t*
de consenso, 905*t*
de tipo I, 668
de tipo II, 668
γ, 668, 821
γ_{1b}, 905*t*
Interleucina/s, 737, 779, 782
2 (IL-2), 723*t*, 785, 905*t*
3 (IL-3), 779
5 (IL-5), 781
11 (rhIL-11), 785, 901, 904*t*, 904*t*
Interrupción/es
caso, 285
de la crisis de ausencia, 230
farmacoepidemiología y, 876, 876*t*
mecanismos, 288*f*
síndromes, 289
Intervalo
PR, 405*c*, 405*f*
QT, 405*c*, 405*f*
Intervención percutánea primaria, IMEST, 454
Intoxicación
aguda por litio, 218
por cianuro y tratamiento, 885
por inhibidores de la colinesterasa, 125*c*
Investigación preclínica, 863
Inyección
intraarterial (inyección IT), 31
intravenosa (inyección i.v.), fármacos y, 31
Iones, potencial de Nernst de, 91, 113
Iontoforesis, 919
Iopodato
glándula tiroidea y, 488*t*
hipertiroidismo y, 487
Ipratropio, 96, 124, 130*t*, 827, 834*t*
Iproniazida, 139, 144*t*, 213
degradación de serotonina y, 214, 220*t*
Irbesartán, 350*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Irinotecán, 691, 697*t*, 916
polimorfismos genéticos, metabolismo de los fármacos y, 73*t*
Islotes de Langerhans, 524
Isocarboxazida, degradación de serotonina y, 214, 220*t*
Isoetarina, 828, 834*t*
Isoflurano, 241, 245*f*, 249, 249*f*, 255, 257*f*, 260*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
presión parcial alveolar, 243*f*
Isoflurofato, 121*f*
Isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa. *V.* eNOS
Isómeros de psoraleno, 887
Isoniazida (INH), 231, 612, 617*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
metabolismo de los fármacos y, 52-53, 72
reacciones de conjugación y, 46*t*
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
rifampina y, 588
transmisión GABAérgica y, 169*t*
tuberculosis y, 44
Isoprenalina, 140, 145*t*, 432, 435*t*, 827-828, 834*t*
Isoprostanos, 748
Isosorbida
dinitrato, 360, 360*f*, 361, 368*t*
metabolismo de los fármacos y, 53
5-mononitrato, 360, 360*f*, 361, 368*t*
Isotretinoína, embarazo y, 68
Isquemia, 354
miocárdica, 354
ISRS. *V.* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
IT. *V.* Índice terapéutico
ITINN. *V.* Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos
Itraconazol, 51*t*, 567, 623, 627*t*
Ivermectina, helmintos y, 641-642, 647*t*

J

Joint National Commission (JNC), 441
Junta de revisión institucional, 863

K

K. *V.* Potasio
Kanamicina, 589, 596*t*, 720
Kernícterus, 47, 576
Ketamina, 255, 261*t*, 277, 283*t*

Ketanserina, 218 223*t*
Ketoconazol, 473, 499, 499*t*, 504*t*, 623, 627*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 50, 51*t*, 61
Ketoprofeno, 756, 761*t*
Ketorolaco, 276, 756, 761*t*
KGF. *V.* Factor de crecimiento de los queratinocitos
Klebsiella pneumoniae, 609

L

LABA. *V.* Agonistas β de acción prolongada
Labetalol, 141*t*, 142, 146*t*, 441
  ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Lacosamida, canales de sodio y, 232, 232*t*, 237*t*
β-lactamasas, 572
  de espectro extendido (BEE), 609
  plásmidos de ADN y, 609
Lactasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Lactótrofos, 189
Laminillas, 543
Lamivudina, 574, 659-661, 671*t*
Lamotrigina, 232*t*, 236*t*, 277
  trastornos del estado de ánimo y, 218
Lanreotida, 470
  proteínas terapéuticas y, 906*t*
Lansoprazol, 813, 818*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Lapatinib, 707, 713*t*
Laronidasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
L-asparaginasa, 901, 907*t*
Latanoprost, 763*t*
Latencia, herpesvirus, 655
LCAT. *V.* Lecitina:colesterol aciltransferasa
LDL *V.* Lipoproteína de densidad baja
L-DOPA. *V.* Levodopa
Lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), 319
Leflunomida, 794, 795-796, 796*f*, 803*t*
Legionella, 592
Leishmania, *640*
Lenalidomida, 711, 715*t*
Lenguaje desorganizado, esquizofrenia, 195
Lepirudina, 392, 397*t*, 901, 907*t*
Leptina, 525
Lesión
  dolor y, 270
  endotelial, 381
  nerviosa, dolor, 272, 273*f*
Letrozol, 511, 520*t*
Leucemia mielógena
  aguda (LMA)
    fármacos contra el cáncer y, 67
    receptor de la tirosina cinasa FLT3 y, 708-709
  crónica (LMC), 708
Leucocito/s
  producción, 781-782
    agentes que estimulan, 784-785, 788*t*
  supresores de, gota aguda y, 840-841, 844*t*
Leucotrieno/s, 745-748, 764*t*
  asma, 825-826, 826*f*
  B_4, 822 *b*
  vías biosintéticas, 746*f*
Leuprorelina, 473, 479*t*, 723*t*, 906*t*
Levaduras, 618
Levalbuterol, 834*t*
Levamisol, 785, 789*t*
Levetiracetam, 232*t*, 239*t*
Levobunolol, 142, 146*t*
Levobupivacaína, 157, 159
Levocabastina, 775*t*
Levocetirizina, 775*t*
Levodopa (L-DOPA), 98, 104, 105*f*, 186-187, 193, 202*t*, 849
  barrera hematoencefálica y, 106-107, 107*f*
  enfermedad de Parkinson y, 193
  polimorfismos genéticos, metabolismo de los fármacos y, 73*t*
Levofloxacino, 60, 587, 596*t*, 720
Levonorgestrel, 523*t*, 919
  anticoncepción, 516, 516*f*
  píldora del día después, 517
Levorfanol, 281*t*
Levosimendán, 435*t*
Levotiroxina
  glándula tiroidea y, 48*t*
  hipotiroidismo y, 485
Ley
  canadiense de alimentos y medicamentos, 869
  de alimentos, medicamentos y cosméticos, 862
  de alimentos y medicamentos, historia, 862
  de concurso de precios de medicamentos y duración de la patente de 1984, 871
  de enmiendas de la FDA (FDAAA), 881
  de Fick, 245, 254, 263
  de Frank-Starling, 423, 456, 458*f*
  de Laplace, 457
  de Ohm, células y, 83, 83*f*
  de salud y educación sobre complementos de la dieta *1994*, 871
  Hatch-Waxman, 871
LFA-3, 801
LH. *V.* Lutropina
Liberación
  de citocinas, glucocorticoides y, 496
  de factores
    proteínas víricas y, 651
    terminación y, 586
  de renina de las células yuxtaglomerulares, mecanismos, 334-335, 335*f*
  del neurotransmisor, mecanismo, 91*f*
Licencia de uso de productos biológicos (BLA), 868
Lidocaína, 156, 158-159, 161*t*, 277
  anestesia por infiltración, 156
  dosis de carga, 41
  efectos adversos sobre la diana, 58
  odontología y, 157*c*
  parche, 156
  polimorfismos genéticos y metabolismo de los fármacos, 73*t*
  reacciones de hidrólisis y, 46*t*
  reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
  ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
  toxicidad, 158
Ligando/s. *V.* Fármaco(s)
  c-kit, 779
  de CD40 (CD40L), 735-736, 735*f*
  de receptores de somatostatina (SRL), 470
  libre, concentración (L), 17
  naturales, análogos de, 849-851
  RANK (RANKL), antagonistas, 555, 559*t*
    homeostasis del calcio, 542
Lincosamidas, 594, 597*t*
Linezolid, 572, 593*f*, 594, 598*t*
Linfocitos, 776
  T, 821
  T cooperadores (T_H), 768
Linfoma no Hodgkin de linfocito B, 912
Linfopoyesis, 781-782
Liofilizado, 859
Liotironina, glándula tiroidea y, 488*t*
Lipasa, proteínas terapéuticas y, 903*t*
Lípido/s, 311
  hipótesis de solubilidad, anestesia y, 256-257
  teorías, 256
Lipopéptidos, 572
Lipopolisacáridos (LPS), 601
Lipoproteína/s
  características, 311-313, 312*t*
  con ApoB, metabolismo de, 313-318
  de alta densidad (HDL), 311
    abuso de drogas y, 302
    eflujo de colesterol mediado por, 320
    formación, 318-320
    hígado y, 319*f*, 320
    maduración intravascular, 320
    metabolismo
      transporte inverso de colesterol y, 318-320, 319*f*
      trastornos, 323
  de baja densidad (LDL), 311
  de densidad intermedia (IDL), 317
  de muy baja densidad (VLDL)
    hiperlipidemia secundaria, 323-324, 323*t*
    lipoproteínas y, 315
    remanentes, 316
  del plasma, características de, 312*t*
  metabolismo
    caso, 312
    farmacología, 311-329
  partículas, estructura de, 313, 313*f*
  que contienen apolipoproteína B (apoB), 313
    aclaramiento mediado por receptores, 316-317, 316*f*
    ensamblaje y secreción, 313-315, 314*f*
    metabolismo intravascular, 315-316, 315*f*
    partículas de VLDL, formación y aclaramiento, 317-318, 317*f*
Lipoproteinlipasa (LPL), 315-316
Liposomas, distribución oral de los fármacos y, 917
Lipotropina, 472
Lipoxinas, 748, 759
  activadas por el ácido acetilsalicílico, 756, 759
  biosíntesis, 747*f*
Liraglutida, 539*t*
Lisdexanfetamina, almacenamiento de serotonina y, 213-214, 220*t*
Lisinopril, 349*t*, 371*t*, 443
Litio, 207
  homeostasis de la hormona tiroidea, 487
  tabla resumen de fármacos, 224*t*
  trastornos del estado de ánimo y, 218-219
LMA. *V.* Leucemia mielógena aguda
LMC. *V.* Leucemia mielógena crónica
Lóbulo
  floculonodular, 98, 98*f*
  frontal, 97, 97*f*
  occipital, 97, 97*f*
  parietal, 97, 97*f*
  temporal, 97, 97*f*
Locus coeruleus, 99, 101, 101*f*, 208, 300
Lofexidina, deshabituación de, 303
Lonafarnib, 709
Lopinavir, 50, 574, 662, 672*t*
Loratadina, 51*t*, 771, 775*t*
Lorazepam, 183*t*, 238*t*, 261*t*
  anestesia general y, 255
  crisis y, 234
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Losartán, 50, 51*t*, 350*t*, 371*t*, 845*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
  excreción de ácido úrico y, 842, 845*t*
Lovastatina, 51*t*, 325-326, 330*t*
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
Loxapina, 204*t*
LPL. *V.* Lipoproteinlipasa
LPS. *V.* Lipopolisacáridos
LR. *V.* Concentración del complejo ligando-receptor
LRP. *V.* Proteína relacionada con el receptor LDL
Lugar de unión, 3
Lutropina (LH)
  α, proteínas terapéuticas y, 905*t*
  hipófisis anterior, 467
  reproducción, 509

M

maChR. *V.* Receptores colinérgicos muscarínicos
Macrófagos, 731-731, 732*t*, 776
Macrólidos, 592
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
Maduración vírica, 650-651
  inhibición, 662
Mal agudo de montaña, 345
Malatión, toxicidad, 888
Manía, 207
Manitol, 15, 345, 351*t*
Manoproteínas, 619
Mantenimiento de los cromosomas, 681*f*
  reparación del ADN, 676-679
Manual del investigador, 864
MAO. *V.* Monoaminooxidasa
Maprotilina, 215, 277
Maraviroc, 651-652, 670*t*
Marcapasos
  latente, 405
    área tegmental laterodorsal, receptores nicotínicos y, 299
  natural, 405
Marcha jacksoniana, 228
Maresinas, 759
  biosíntesis de, 748, 749-751*f*
Margen de seguridad, 56

Marihuana, sida y, 269
Masa ósea
  edad y, 546, 550*f*
  PTH y, 546
Mastocito
  asma y, 825-826
  desgranulación, lesión tisular, 730-731
Mastocitosis sistémica, 708
M-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de monocitos
MDMA (metilendioximetanfetamina), 214, 286*t*, 301
MDR. *V.* Resistencia a múltiples fármacos
MDR1. *V.* Proteína de resistencia a múltiples fármacos 1
Mebendazol, 642, 648*t*
Mecamilamina, 126, 131*t*, 133
Mecanismo/s
  antitrombóticos, 373
  de control local, tono vascular y, 358
  de desensibilización, tipos de, 14
  de liberación de polímeros, 920*f*
  de retroalimentación tubuloglomerular, 335
  homeostático primario, 372, 375
  no mediados por receptores, 15
Mecanorreceptores
  de umbral bajo, 148
  táctiles, 148
Mecasermina, 470, 477*t*
  rinfabato, proteínas terapéuticas y, 902*t*
Meclizina, 771, 775
Meclofenamato, 756, 761*t*
Mediadores neurohormonales, tono vascular y, 358
Medicaciones. *V.* Fármaco/s
Medicamentos, 871
  de venta sin receta, 871-872
  desarrollo clínico, 863-868
  ensayos, en humanos, 863-867, 865*t*
  evaluación, aprobación reguladora y, 860-872
Medioambiente, metabolismo de los fármacos y, 53-54
Medios de contraste, 66
Médula
  espinal
    agonistas del receptor de los derivados del opio, mecanismo de acción, 274*f*
    anatomía, 96, 97*t*, 99, 99*f*
    regulación descendente de inhibición en, 268-269
    regulación local de inhibición en, 268-269
    periferia a, conducción desde, 267
  oblongada, 96, 97*t*
  suprarrenal, 95*f*, 96
Mefloquina, 568, 644*t*
  plasmodios del paludismo y, 633-634
Meglitinidas, 535, 539*t*
Melarsoprol, tripanosomiasis africana, 639-640, 646*t*
Melfalán, 696*t*
  estructura del ADN y, 687, 696*t*
  lesión del ADN y, 67
Meloxicam, 757
Memantina
  antagonistas del receptor de NMDA, 185*t*
  enfermedad de Alzheimer y, 178
Membrana/s
  biológicas
    difusión, 28-29, 29*f*
    paso, 28
    sistema nervioso central, 29
  celular
    canales iónicos y, 84, 84*f*
    estabilidad, inhibidores de, 612, 617*t*
    modelo de circuito eléctrico de, 84*f*
  de las células nerviosas, anestésicos locales y, 151
  despolarizada, 83
  fúngica
    bioquímica de, 618-620
    estabilidad, inhibidores, 628*t*
      polienos y, 624-625, 628*t*
  hiperpolarizada, 83
Memoria, vínculo colinérgico, 117
Menopausia, 512
Mepiramina, 771, 774*t*
Mepivacaína, odontología, 157*c*
Mepolizumab, 833
Mercaptopurina, 723*t*
  estructura del ADN, 684*f*
  formación de, a partir de azatioprina, 795*f*
  polimorfismos genéticos, metabolismos de los fármacos y, 73*t*
6-Mercaptopurina, 684-685, 694*t*, 841, 842*f*
Meropenem, 611, 612, 617*t*
Mescasermina, proteínas terapéuticas y, 902*t*
Mesencéfalo, 96, 97*f*
Mesilato de imatinib, 699
Mesna, 688
Mesoridazina, 204*t*
Mestranol, 516, 523*t*
Metabolismo
  absorción de fármacos, 27, 28*f*
  de la purina, fisiología, 837-839, 838*f*
  de primer paso hepático, administración de fármacos por vía enteral, 31
  hepático, vías, 156
  transmisor, recaptación y, 92
Metabolitos
  activos, 60
  tóxicos, 50
Metaciclina, 591, 597*t*
Metacolina, 120, 122, 129*t*
Metadona, 275, 280*t*
  adicción, tratamiento farmacológico de, 304-305, 304*f*
  dependencia de los fármacos y, 307*t*
  derivados del opio y, 303
  desintoxicación y, 298*f*, 303
Metal, toxicidad de, 894
Metaloproteinasas de la matriz, 822*c*
Metanfetamina, 139
  reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
Metanol, 47
Metástasis, tumor y, 570
Metescopolamina, 124, 130*t*
Metformina, 535, 539*t*
Methemoglobinemia, 576
Meticilina, 609, 610, 615*t*
Metildopa, 144*t*, 442
  polimorfismos genéticos, metabolismos de los fármacos y, 73*t*
  respuesta inmunitaria, inmunotoxicidad y, 64
α-metildopa, 140
α-metiltirosina, 134, 143*t*
Metilendioximetanfetamina *V.* MDMA
Metilentetrahidrofolato (MTHF), 676
Metilfenidato, 139, 143*t*, 921
  almacenaje de serotonina y, 213-214
  depresión atípica y, 212
Metilmorfina. *V.* Codeína
Metilnatrexona, 275, 282*t*
Metilprednisolona, 495, 503*t*, 762*t*
Metilxantinas, 829, 835*t*
Metimazol, 486
  hormona tiroidea y, 488*t*
Metionina formilada (fMet), 585
Metirapona, 473, 499, 499*t*, 504*t*
Método de la escopeta, 848, 853
Metohexital, 173, 174
  receptores $GABA_A$, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 174*t*
Metolazona, 352*t*, 441*t*
Metoprolol, 73-74, 141*t*, 142, 146*t*, 371*t*, 441
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Metotrexato (MTX), 39*f*, 565, 573, 576, 580*t*, 723*t*, 794-795, 803*t*
  DHFR y, 577
  quimioterapia combinada, 725
Metoxamina, 139, 144*t*
Metoxi-polietilenglicol-epoetina β, proteínas terapéuticas y, 904*t*
Metoxiflurano, 254*f*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Metronidazol, 638-639, 646*t*, 721
  H. pylori, 817
  organismos anaerobios y, 639*f*
Mexiletina, 277
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Mezcla eutéctica de anestésicos locales. *V.* EMLA
Mezlocilina, 609, 611, 615*t*
mGluR. *V.* Receptores glutamato metabotrópicos
MGMT. *V.* O_6-metilguanina-ADN metiltransferasa
MHC. *V.* Complejo principal de histocompatibilidad
MI. *V.* Manual del investigador
Miastenia grave, tratamiento, 111*f*
Micofenolato
  mofetilo (MMF), 794, 795*f*, 803*t*
  sódico, 803
Miconazol, 567, 623, 627*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Microesferas, distribución de los fármacos y, 917
Microtúbulo/s
  estructura, 682*f*
  inestabilidad dinámica, 683*f*
  mitosis y, 682-683
Midazolam, 51*t*, 171, 238*t*, 261*t*
  anestesia general y, 255
  crisis y, 234
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  receptores $GABA_A$ y, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Mielopoyesis, 781-782
Mielosupresión, 692, 784
Mifepristona (RU-486), 499, 503*t*, 515, 522*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Miglitol, 538*t*
Migraña, 217, 272-273
  tratamiento, 278
Milnaciprán, 216, 222*t*
Milrinona, 362, 435*t*
  insuficiencia cardíaca y, 460*t*, 462
Miltefosina, 640, 647*t*
Mimetismo molecular, autoinmunidad y, 792
Mineralocorticoides, 489-490
  clases farmacológicas, fármacos, 500-501
  fisiología, 499-500
  fisiopatología, 500
Ministerio de Sanidad de Canadá, 869
Ministerio de Sanidad y Bienestar, Japón, 869
Minociclina, 591, 597*t*
Minoxidil, 365, 370*t*, 443
Miocito
  anatomía, 422
  contracción, 422-423, 423*f*
Miofibrillas, 424*t*
Miosina, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*
Mirtazapina, 217, 223*t*
Misoprostol, 515, 763*t*
  péptica, 816
MIT. *V.* Monoyodotirosina
Mitomicina C, 50
  células tumorales y, 687, 696*t*
Mitosis, microtúbulos y, 682-683
Mitotano, 473, 499, 499*t*, 503*t*
Mivacurio, 126, 131*t*, 261*t*
Mizolastina, 775*t*
MMF. *V.* Micofenolato mofetilo
Moclobemida, 139, 144*t*
  degradación de serotonina y, 214, 221*t*
Modafinilo, almacenaje de serotonina y, 213-214, 220*t*
Modelo/s
  animales, descubrimiento de fármacos y modelos animales, 856
  de cuatro compartimentos, distribución del fármaco, 36*f*
  de muerte celular logarítmico, 571, 572*f*
  de recaptación, 244-250
    aplicaciones de, 250-253, 251*f*
  de sobrellenado, cirrosis y, retención de Na^+ y, 341, 342*f*
Modificadores de las vías endógenas, 723*t*
Modo de transmisión, neuronas y, 230
Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE), 24
  especificidad de los tejidos, modelo de, 514*f*
  hormonas reproductoras y, 513-515, 513*t*
  tabla resumen de fármacos, 521*t*, 559*t*
  trastornos de la homeostasis ósea y, 552
Moexipril, 349*t*
Moldes, 618
Molindona, 204*t*

Mometasona, 830, 835*t*
Monoaminooxidasa (MAO), 47, 133*f*, 187-189, 189*f*, 210, 431
Monobactámicos, 608, 611-612
Monocito/macrófagos, 781
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), 355
Monómeros de mureína, 612
  inhibidores de la síntesis, 614*t*
  síntesis de, 601-603
Monoterapia, hipertensión y, 444
Monóxido de carbono (CO)
  intoxicación, 883-884
    mecanismo de, 884*f*
Monoyodotirosina (MIT), 481
Montelukast, 759, 764*t*, 831¸836*t*
Moperona, 198*f*
Morbilidad, trastorno depresivo mayor y, 207
Morfina, 261*t*, 269, 273-274, 280*t*, 849
  abuso de drogas, 286*t*
  administración de fármacos por vía parenteral y, 31*t*
  anestesia general y, 256
  polimorfismos genéticos, metabolismos de los fármacos y, 73*t*
Moricizina, ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Mostazas nitrogenadas, 674
  lesión del ADN y, 67
Moxifloxacino, 596*t*, 720
6-MP. *V.* 6-Mercaptopurina
MPTP, enfermedad de Parkinson, 193
MSH. *V.* Hormona estimulante de melanocitos
MSRE. *V.* Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
MTHF. *V. Metilentetrahidrofolato*
MTP. *V.* Proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos
MTX. *V.* Metotrexato
Mucosa, administración de fármacos, 30*t*, 31
Muerte súbita cardíaca, 449
Mureína, pared celular bacteriana y, 599
Muromonab-CD3, 910*t*
Muscarina, 123
Muscimol, 170, 182*t*
  transmisión GABAérgica y, 169*t*
Músculo
  distribución miotómica, 96
  liso bronquial, anestésicos locales, 158
    función inmunitaria y fisiología, 820-822
Mutación de protrombina G20210A, 381
Mycobacterium leprae, 604
Mycobacterium tuberculosis, 604, 612
Mycoplasma pneumoniae, 599

N

NA. *V.* Narcóticos Anónimos
NA. *V.* Núcleo accumbens
Na^+/K^+-ATPasa, 500
Nabumetona, 756, 761*t*
N-acetilcisteína (NAC), 362
  sobredosis de paracetamol y, 69
N-acetil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI)
  hepatotoxicidad y, 65-66
N-acetiltransferasa, 52
nAChR. *V.* Receptores nicotínicos colinérgicos; Receptores nicotínicos
NAD. *V.* Nicotinamida adenina dinucleótido
Nadolol, 141*t*, 142, 146*t*
NADPH. *V.* Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
Nafarelina, 479*t*, 906*t*
Nafcilina, 609, 610, 615*t*
Naftifina, 622, 626*t*
NAG-arabinogalactano, 604
Nalbufina, 281*t*
Naloxona, 275, 282*t*
  dependencia de drogas y, 307*t*
  sobredosis de derivados del opio y, 69
Naltrexona, 275, 282*t*
  anestesia general y, 256
  dependencia de sustancias y, 307*t*
  tratamiento de la adicción y, 304
NAPQI. *V.* N-acetil-*p*-benzoquinonaimina
Naproxeno, 276, 755, 756, 761*t*
  polimorfismos genéticos, metabolismo de los fármacos y, 73*t*
Naratriptán, 278
Narcóticos Anónimos (NA), 303
Natalizumab, 65, 802, 806*t*, 910*t*
Nateglinida, 539
Natriuresis, 334
Náuseas, antihistamínicos H_1 y, 771
NBCe1, 338
NBM. *V.* Núcleo basal de Meynert
NDA. *V.* Solicitud de nuevo fármaco
NE. *V.* Norepinefrina
Nebivolol, 142, 146*t*, 441
  ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Necrólisis epidérmica tóxica, 64
Necrosis fibrinoide arteriolar, 445
  toxicidad celular y, 62, 63*t*
Nedocromilo, 769, 836*t*
  asma y, 830
Nefazodona, 217, 223*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Nefrolitiasis, tiazidas, 346
Nefropatía crónica, 550-551
  fármacos para, 551-556
  hiperparatiroidismo secundario, 556-557
  uso de fármacos en, 39*c*
Neisseria meningitidis, 592
Nelfinavir, 51*t*, 662, 672*t*
Nematodos (gusanos redondos), 640
Neomicina, 589, 596*t*
Neostigmina, 96, 120, 121, 128*t*, 256
NER. *V.* Reparación por escisión de nucleótidos
Nervio/s
  craneales, 99
  espinales, 96
    cervicales, 95*f*, 96
  glosofaríngeo, 96
  oculomotor, 95*f*, 96
  renales simpáticos, 337
  vago, 96
Nesiritida, 12, 344, 350*t*, 906*t*
NESP. *V.* Darbepoetina
NET. *V.* Transportador de norepinefrina
Netilmicina, 589, 596*t*
Neumoconiosis de los mineros del carbón, 894
Neuroanatomía, 93-107
Neuroesteroides, 167*f*, 168
Neurolépticos, esquizofrenia y, 197
Neuromoduladores sinápticos, 267
Neurona/s, 89-90
  adrenérgicas, abuso de drogas y, 301
  aferentes, 147
  de circuitos locales, 99, 100, 100*f*
  de dopamina, enfermedad de Parkinson y, 191
  del asta dorsal, sensibilización central, 271, 272*f*
  inhibición circundante y, 227, 227*f*
  nociceptoras
    estímulos químicos y, 266, 266*t*
    sensibilización periférica y, 271
  posganglionar, 94-95
  preganglionar, 94
Neuropatía
  óptica isquémica no arterítica, 362
  periférica, 692
Neuropéptidos, 106, 267
Neurotoxicidad, inducida por fármacos, 66
Neurotransmisión
  adrenérgica central, farmacología de, 207-224
  adrenérgicos centrales, 207-219
  asta dorsal de la médula espinal, 268*f*
  central mediante monoaminas, 219
    mediante monoaminas, futuras vías de investigación, 219
  colinérgica, 110-119
  de las monoaminas, teoría monoaminérgica de la depresión y, 213
  dopaminérgica, 186-201, 188*f*
    bioquímica y biología celular, 186-191
    caso, 187
    farmacología, 193-195
    tabla resumen de fármacos, 202-206*t*
  GABA, 164-165
    alcohol y, 294
    clases farmacológicas y fármacos que afectan, 168-169
    fisiología de, 165-168
    tabla resumen de fármacos, 182-184*t*
  GABAérgica, 227
  glutamatérgica, 178-180, 182-184*t*
    farmacología, 182-185*t*
    fisiología de, 176-178
    fisiopatología and farmacología, 178-180
  monoamina, 213
  serotonérgico, 207-219
    farmacología de, 207-224
  SNC, neurotransmisión eléctrica y, 225-235
Neurotransmisores, 89, 102, 102*f*, 103*t*, 104*f*
  aminas biógenas, 104-106
  aminoácido, 102-103
  de aminoácidos, 102
  excitadores, 164-165, 165*f*, 180
  inhibidores, 164, 165*f*, 268
  neuropéptidos, 106
  pequeña molécula, 102, 104*f*, 106
  SNC, 100, 102*f*
  sistema nervioso periférico, 102*f*
Neutrófilos, 731, 781732*t*
Neutropenia, producción de leucocitos y, 784
Nevirapina, 661, 671*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
NFAT (factor nuclear de células T activadas), 796
Niacina, 331*t*
  metabolismo de los lípidos y, 328-329, 328*f*
Nicorandil, 365, 370*t*
Nicotina, 73*t*, 292*f*, 299
  abuso de drogas y, 286*t*
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), 328
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), 47, 48*f*, 328
Nifedipino, 51*t*, 363, 364*t*, 369*t*, 404, 442, 921
  ritmo cardíaco y, 414, 418*t*
Nifurtimox, enfermedad de Chagas y, 640, 647*t*
Nilotinib, 708, 714*t*
Niños, inducción de la anestesia en, 251-252, 252*f*
Nistatina, 567, 623-624, 628*t*
Nitazoxanida, 639, 646*t*
Nitrato/s
  arteriopatía coronaria y, 450
  contraindicaciones, 362
  efectos de, vasodilatación y, 362
  de amilo, 885
  de sodio, 885
  insuficiencia cardíaca y, 461
  orgánicos
    biotransformación, 359*f*
    insuficiencia cardíaca y, 460*t*
    mecanismo de acción, 359-361
    sitios de acción, 360*f*
    tabla resumen de fármacos, 368*t*
  vasodilatadores y, 359
Nitrofurantoína, reacciones de oxidación/reducción y, 45*t*
Nitroglicerina (NTG), 354, 356, 368*t*
  insuficiencia cardíaca y, 461
Nitroprusiato de sodio, 360-361, 361*f*, 368*t*
Nitrosoureas, 687
  lesión del ADN y, 67
Nizatidina, 775*t*
  úlcera péptica y, 812, 818*t*
NKCC2, 339
NMC. *V.* Neumoconiosis de los mineros del carbón
NMJ. *V.* Unión neuromuscular
NO. *V.* Ácido nítrico
No anestésicos, 257
No inmobilizadores, 257
Nocicepción, 147-151, 148*f*, 269
Nociceptores, 265, 265*f*
  de fibras C, 149, 149*t*, 267
Nofetumomab, 914*t*
Nombre
  comercial, fármacos 870
  genérico, fármacos, 870
Noradrenalina (NA), 10, 137, 186, 207
  ciclo metabólico, 208-209, 209*f*
  dolor y, 268

metabolismo, 132, 134*f*
neurotransmisión, regulación presináptica, 210*f*
neurotransmisores y, 102, 102*f*, 103*t*
síntesis de, 209*f*
Norelgestromina, 517
Norepinefrina (NE), 431, 435*t*
Noretindrona, 516, 516*f*, 523*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Norfloxacino, 596*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
Norgestimato, 516, 516*f*, 523*t*
Norgestrel, 516, 52*t*
Nortriptilina, 215, 22*t*, 277
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Notificaciones espontáneas, farmacoepidemiología y, 876
NPC1L1. *V.* Proteína Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1)
NPR-A, 336
NPR-B, 336
NPR-C, 336
NRI (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina), 217, 222*t*
NTG. *V.* Nitroglicerina
Núcleo/s
accumbens (NAc), 189, 289-291
arcuato, vías centrales de la dopamina y, 190
basal de Meynert (NBM), 101, 117
de Edinger-Westphal, 96
del rafe, 101, 101*f*
paraventriculares, 190
pedunculopontino, 101, 101*f*
serotonina y, 208
subtalámico, 191
tuberomamilar, 101, 101*f*
Nucleósidos, 675
análogos, 655, 656*f*
Nucleótido/s, 675
de Park, 603
síntesis, 675-676, 676*f*, 677*f*
Nutrición, metabolismo de los fármacos y, 53

O

O^6-metil guanina-ADN metiltransferasa (MGMT), 687
OAT. *V.* Transportador de aniones orgánicos
Oclusión de la arteria coronaria, 448, 448*f*
OCT. *V.* Transportador de aniones orgánicos
Octopamina, 138
Octreotida, 470, 477*t*, 537, 540*t*
proteínas terapéuticas y, 906*t*
Odontología, anestéticos locales y, 157*c*
Ofatumumab, 806*t*
Ofloxacino, 587, 596*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
OKT3, 800-801, 805*t*
Olanzapina, 198*f*, 200, 205*t*
Oligonucleótidos antisentido, 851*c*
Olopatadina, 775*t*
Omalizumab, 831, 836*t*, 910*t*
Omeprazol, 73*t*, 813, 814*f*, 818*t*
efectos ajenos a la diana, 60
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
OMS (Organización Mundial de la Salud), tratamiento de la tuberculosis, 720
Onchocerca volvulus, 629, 640
ciclo vital, 641, 641*f*
Onda
P, 404*c*, 405*f*
T, 405*c*, 405*f*
Ondansetrón, 218, 223*t*
Opioides, 106, 261*t*
abuso de drogas y, 286*t*, 292*f*, 295-296, 296*f*, 297*f*
anestesia general y, 256
dolor y, 268
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
interrupción, 296
metadona y, 304
prescripción, 296
sitios de acción, 278*f*
vías y, 296*f*
Oprelvekina, 785, 789*t*
proteínas terapéuticas y, 904*t*
Opsoninas, respuesta inflamatoria y, 738
Optimización del plomo, 853
Orciprenalina, 140, 145*t*, 828, 834*t*
Organificación, 481, 488*t*
Organización Mundial de la Salud. *V.* OMS
Órganos circunventriculares, 191
Orientación activa, administración de fármacos y, 922
Ornitina descarboxilasa, 640
Orphan Drug Act, 867
Oseltamivir, 568, 664-665, 672*t*
Ospemifeno, 515, 521*t*
Osteítis fibrosa quística, 550
Osteoblastos, remodelación ósea, 542, 544*f*
Osteomalacia, 550
Osteoporosis, 548
bases fisiopatológicas de, 551*f*
secundaria, 548
vitamina D y, 557
Osteoprotegerina (OPG), 542
Oxacilina, 609, 610, 615*t*
Oxaliplatino, 690, 696*t*
Oxazolidinonas, 572, 594, 598*t*
Oxcarbazepina, 277
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
neuralgia trigeminal, 272
Oxibutinina, 125, 130*t*
Oxicam, 761*t*
Oxicodona, 274, 280*t*, 292*f*
Oxiconazol, 623, 627*t*
Óxido
nítrico, 106, 356-357, 357*f*
asma, 821
neurotransmisores y, 102, 103*t*
nitroso, 255, 260*t*
CAM, 241
coeficientes de partición, 244*c*, 248*t*
paso limitante, 249, 249*f*
propiedades de, 243*t*
recuperación de, 254, 254*f*
Oximetazolina, 139, 144*t*
Oxipurinol, 841, 844*t*
Oxitetraciclina, 591, 597*t*
Oxitocina, 475

P

PA. *V.* Presión arterial
PABA. *V.* Ácido paraaminobenzoico
Pacientes quemados, ketamina y, 265
Paclitaxel, 73*t*, 692-693, 698*t*, 723*t*, 849, 922
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
IMEST, endoprótesis liberadora de fármacos, 454
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
PAI. *V.* Inhibidor del activador del plasminógeno
Palifermina, 906*t*
Paliperidona, 206*t*
Palivizumab, 668, 908, 911*t*
Pamidronato, 552, 559*t*
Pamoato de pirantel, 642, 648*t*
Pancitopenia, 779
Páncreas, 524
endocrino
caso, 525
farmacología de, 524-537
tabla resumen de fármacos, 538-540*t*
Pancuronio, 96, 126, 131*t*, 261*t*
anestesia general y, 256
Panitumumab, proteínas terapéuticas y, 909*t*
Pantoprazol, 813, 818*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Papaína, 901, 907*t*
Paracetamol, 276, 276*f*, 282*t*, 756, 762*t*
derivados del opio frente a, 275
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
intoxicación, mecanismo, 65, 65*f*
reacciones de conjugación y, 73*t*
toxicidad, equinácea y, 62
unión del fármaco y, 33*f*
Parásitos, 629
fármacos y, 567-568
Paratión, 888
Paratirina (PTH)
acción de, 545*f*
homeostasis del calcio, 544-546
hueso y, 555-556
Parches de testosterona, hormonas de sustitución y, 519
Pared celular
bacteriana, 599
agentes farmacológicos, clases de, 606-612
arquitectura, 600*f*
bioquímica, 599-606
biosíntesis, inhibición por agentes farmacológicos y, 602*f*
degradación, autolisinas y, 606
infecciones bacterianas y, 599-617
síntesis, entrecruzamiento, 604
biosíntesis, 601
enzimas de, 603*c*
inhibición por agentes farmacológicos y, 602*f*
fúngica, bioquímica, 618-620
Paricalcitol, 560*t*
hiperparatiroidismo secundario, 556
Paromomicina, 589, 596*t*, 639
Paroxetina, 216, 221*t*, 277
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Parte dura, 189
Partículas, formación y eliminación, 317-318, 317*f*
Pasireotida, 470
Pazopanib, 711*t*, 715*t*
PBP. *V.* Proteínas de unión a la penicilina
PCP. *V.* Fenciclidina
PCSK9. *V.* Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PDE5. *V.* GMPc fosfodiesterasa tipo V
PDGF. *V.* Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDS. *V.* Descarga despolarizante paroxística
Peg-asparaginasa, 904*t*
PEG-filgrastim, 784-785, 788*t*
Peg-G-CSF
proteínas terapéuticas y, 901*t*
PEG-interferón, 915
PEG-rHuMGDF, 785, 788*t*. *V.* Factor de desarrollo y crecimiento de los megacariocitos humano, recombinante, pegilado
Pegfilgrastim, 784-785, 788*t*
proteínas terapéuticas y, 904*t*
Peginterferón α-2a, 90*t*
Pegloticasa, metabolismo del ácido úrico y, 842, 845*t*
Pegvisomant, 470-471, 477*t*, 911*t*
Pemetrexed, 684, 694*t*
Penbutolol, 142, 146*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Penciclovir, 658, 670*t*
Penicilamina, 886
Penicilina/s, 599, 604, 608, 720
acción de la transpeptidasa y, 605*f*
antiestafilocócicas, 610
combinaciones de fármacos, 721
combinaciones desfavorables de fármacos, 721
crisis y, 225-226
descubrimiento, 849
G, 609, 610, 615*t*
interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético, 61
reacciones de hipersensibilidad y, 62
V, 610, 615*t*
Pentamidina, enfermedad del sueño y, 639, 646*t*
Pentetato de imciromab, 914*t*
Pentobarbital, 173
fenobarbital frente a, 174*t*
receptores $GABA_A$ y, 18*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 174*t*
Pentostatina, 685, 685*f*, 694*t*
PEP. *V.* Fosfoenolpiruvato
Pepsina, 811
Peptidil transferasa, 585-586
Péptidos, 815*c*
natriuréticos, 335-336, 336*f*
de tipo A (ANP), 335-336
de tipo B (BNP), 335-336, 344
tabla resumen de fármacos, 350*t*
de tipo C (CNP), 336
uroguanilina (UGN), 336
neuroactivos, 102

Péptidos *(cont.)*
relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 267, 480
asma, 821
similar al glucagón 1 (GLP-1), 530, 535-536
Peptidoglucano, 599
biosíntesis, 601-604
glucosiltransferasa (PGT), 604
Perclorato, 485, 488*t*
Perfenazina, 204*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Perfil de los objetivos del producto, 864
Perforinas, 733
Pergolida, 194
Perimenopausia tardía, 548
Perindopril, 349*t*
Período
refractario, 14
eficaz, 408*c*
Permetrina, 888
Peroxidasa tiroidea, 481, 482*f*
Peroxinitrito, 362
Pertecnetato, 485, 485*t*
Pesticidas, 888, 889*f*
Petidina, 261*t*, 275, 281*t*
PGG_2. *V.* Prostaglandina G_2
PGT. *V.* Peptidoglucano glucosiltransferasa
PI3 cinasa. *V.* Fosfatidilinositol 3-cinasa
Picor, 766, 771
Picrotoxina, 170, 182*t*
transmisión GABAérgica y, 169*t*
Pilocarpina, 106, 123, 129*t*
Pimozida, 198*f*, 204*t*
Pinacidil, 365, 370*t*
Pindolol, 141*t*, 142, 146*t*
ritmo cardíaco y, 412, 418*t*
Pinzamiento de voltaje, 87
Pioglitazona, 536, 540*t*
Piomelanocortina, 493
Piperacilina, 609, 611, 615*t*
Piperazinas, 642, 648*t*, 775*t*
Piperidinas, 774*t*, 775
Pirazinamida, 612, 617*t*, 719
Pirbuterol, 828, 834*t*
Pirenzepina, 120, 124, 130*t*
Piridostigmina, 121, 128*t*
Pirimetamina, 565, 576, 577, 579*t*, 720-721
plasmodios del paludismo y, 636
Pirimidina/s
ADN y, 686
análogos, 695*t*
síntesis de ribonucleótidos, 675-676
Pirmagrel, 758, 763*t*
Piroxicam, 276, 755, 756, 761*t*
Pitavastatina, 325-326, 330*t*
Pitrakinra, 833
pK_a *V.* Estado de ionización
PKR. *V.* Proteína cinasa R
Placas
inestables, síndromes coronarios agudos y 448
vulnerables, síndromes coronarios agudos, 448
Plantas tóxicas, 887
Plaqueta/s, 373, 776
activación, 373, 375*f*
adhesión, 373, 375*f*
agregación, 375-376, 375*f*
producción, 782, 782*f*
fármacos que estimulan, 785, 788*t*
Plasmina, 380
Plasmodios del paludismo
cadena de transporte de electrones, 631-632, 632*f*
ciclo vital, 629-631, 631*f*
metabolismo del hemo, 631, 631*f*
Plasmodium falciparum, 629-631
Pleuromotilinas, 572, 594-595, 598*t*
Plomo
descubrimiento del fármaco y, 848
intoxicación por, 885-886
PLTP. *V.* Proteína transportadora de fosfolípidos
PNMT. *V.* Feniletanolamina N-metiltransferasa
PNS. *V.* Polimorfismos de nucleótido simple
Podagra, 839
Podophyllum, 691
Polidipsia, 531
Polienos, 324-625, 628*t*
Polifagia, 531
Polimerización
biosíntesis de la pared celular, 603-604
del peptidoglucano, 607
Polímeros polianhídridos, erosión de la superficie y, 921*f*
Polimorfismos
de nucleótido simple (SNP), 71, 828
genéticos
ejemplos de, dianas de fármacos y, 76*t*
metabolismo de los fármacos y, 73*t*
Polipéptido
de transporte de aniones orgánicos (OATP), 49, 61
intestinal vasoactivo
asma, 821
pancreático, células PP de, 524
Politiazida, 352*t*
Poliuria, 531
Polvos, toxicidad de, 894
POMC. *V.* Proopiomelanocortina
Porinas, membrana externa, 601
Poros, 106
Posaconazol, 623, 627*t*
Poscarga, 354, 421-422, 456
disfunción contráctil, 461
Posdespolarización, 405
tardía, 406, 406*f*
temprana, 405-406, 406*f*
Potasio (K^+), ritmo cardíaco y, 415
Potencia
de un fármaco (CE_{50}), 19
Potencial/es
de acción (PA), 84*f*, 86-89, 87*f*, 88*f*, 89*f*
anestésicos locales y, 147
canales de sodio y, 226, 226*f*
dependientes de voltaje, 153
células y, 82
cardíacos, 401-404
fase 0, 403-404
fase 1, 404
fase 2, 404
fase 3, 401, 404
fase 4, 401, 404
corrientes de iones y, 403*f*
ventricular de membrana en reposo, 402*f*
de equilibrio de Nernst, 401
de membrana en reposo, 84-86, 401
bases electroquímicas, 85*f*, 86*f*
contribución relativa de K^+ y Na^+, 86*f*
de membrana negativo, 84
de Nernst, 84, 85*f*, 85*t*
de placa motriz, 91, 115, 118*f*
de placa terminal en miniatura (PPTM), 115
de reposo de la membrana, 84-86, 401
inverso, 91
postsinápticos de excitación (EPSP), 90, 116
de inhibición (IPSP), 90, 116, 167
umbral, 86, 88
PPARγ. *V.* Receptor nuclear activado por proliferadores de peroxisomas γ
PPSE. *V.* Potenciales postsinápticos excitatorios
PPSI *V.* Potenciales postsinápticos inhibidores
PPTM. *V.* Potencial de placa terminal en miniatura
Pralidoxima, 888
Pramipexol, 194, 202*t*
Pramlintida, 535, 539*t*
proteínas terapéuticas y, 902*t*
Prasugrel, 375, 386, 395*t*
AI/IMSEST, 453
Pravastatina, 22, 325-326, 330*t*
Prazicuantel, cestodos adultos y, 642, 648*t*
Prazosina, 141, 145*t*, 365, 371*t*, 442
pRB *V.* Proteína del retinoblastoma
Precarga, 354. 421, 456
Prednisolona, 494-495, 495*f*, 503*t*, 754, 762*t*
Prednisona, 39, 494, 503*t*, 723*t*, 754, 762*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
quimioterapia combinada, 726
Pregabalina, 232*t*, 234, 237*t*, 277
Presión
arterial (PA)
determinación, 438, 438*f*
hipertensión esencial, 438
IECA, 343*f*
hiperbárica, anestesia y, 256
parcial (de gas) frente a concentración, 242*c*
alveolar, 241
de isoflurano, 243*f*
equilibración, anestesia y, 246-247
ventilación y gasto cardíaco frente a, 251, 251*f*
en el SNC, 241
inspirada, 241
grupos de tejidos con, equilibrio de la, 247-249, 249*f*
presión parcial alveolar con, equilibro de la, 246-247, 247*f*
velocidad de aproximación a la, agentes anestésicos y, 249*f*
Prevención
primaria, estatinas y, 325
secundaria, estatinas y, 324
Prilocaína, 159, 161*t*
Primaquina, 635, 644
Primasa, 583
Primer dolor, fibras Aδ y, 149, 150*f*
Principales alteraciones del estado de ánimo, 207
Probenecid
excreción de ácido úrico y, 842, 845*t*
interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacocinético, 61
Procaína, 147, 156, 158, 161*t*
Procainamida, 417*t*
enzima de conjugación y, 73*t*
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Procarbazina, 687, 696*t*
quimioterapia combinada, 726
Prociclidina, 125
Proclorperazina, 198*f*
Producción
de eritrocitos, 779-781
agentes que estimulan, 783, 787*t*
de fármacos, aspectos normativos, 871
Producto/s
génico pol del VIH, ritonavir y, 666*f*
naturales, como fármacos, 723*t*, 849, 850*t*
Profármacos, 34, 50
Progestágenos
anticoncepción, 516-517, 516*f*
restitución hormonal, 518
síntesis, 505-506
Proguanil, plasmodios del paludismo y, 636, 645*t*
Prolactina
agentes que disminuyen, 478*t*
esquizofrenia y, 198
hipófisis anterior, 467
Prolactinomas, 511
Proliferación, tumor y, 569
Prometazina, 770, 771, 774*t*
Proopiomelanocortina (POMC), 472
Propafenona
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
ritmo cardíaco y, 411, 418*t*
Propagación de la crisis, vías de, 229*f*
Propantelina, 125, 130*t*
Propiltiouracilo, 486
hormona tiroidea y, 488*t*
Propionato de fluticasona, 498*f*
Propofol, 175, 260*t*
anestesia intravenosa y, 255
receptores $GABA_A$ y, 184*t*
Propoxifeno, 281*t*
Propranolol, 73*t*, 141*t*, 142, 146*t*, 371*t*, 441
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51-52*t*
ritmo cardíaco y, 412, 419*t*
Proproteína convertasa subtilisina tipo 9 (PCSK9), 318
Prostaciclina (PGI_2), 380
vía ciclooxigenasa y, 744-745
Prostaglandinas
ácido gástrico y, 808-809
biosíntesis, inhibición farmacológica y, 743*f*

estructura prostanoide, 74*f*
G_2 (PGG_2), 382
productos/síntesis/receptores/función, 744*t*
úlcera péptica, 816
vía ciclooxigenasa y, 744
Prostanoide, 763*t*
mimética de los receptores, 758, 763*t*
vía ciclooxigenasa y, 744, 74*f*
Protamina, 23, 393, 399*t*, 908*t*
Proteasa
proteínas terapéuticas y, 903*t*
proteínas víricas y, 659
Proteasoma
estructura y función, 701-705
inhibidores, 710, 714*t*
Protectinas, 748, 749-751*f*, 759
Proteína/s
activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)
inhibición, 759
C, 380
activada (drotrecogina), 901
recombinante activada (PCA-r), 392, 398*t*
proteínas terapéuticas y, 903*t*
cinasa adenosina 5'-monofosfato activada (AMPK), 526
dependiente de GMPc, 355
R (PKR), modulación del sistema inmunitario, 668
como receptores de fármacos, 2-3
de matriz, envoltorio vírico y, 654
de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1), 49
de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP), 320
de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP), 313
de unión a elementos de respuesta a esteroles 2 (SREBP2), 324
de unión a la penicilina (PBP), 604
de von Hippel-Lindau (VHL), 705-706
del retinoblastoma (pRB), 701
diagnósticas, 900*c*, 913, 914*t*
en medicina, 900-915
estructura, 2-3, 4*f*
estructurales, fármacos antineoplásicos y, 13
G, 9, 10*t*, 14, 113
adenilato ciclasa y, 10*f*
receptores de dopamina y, 189
segundos mensajeros y, 9, 10*f*
sensibilización periférica y, 271
inhibidora G, 428
inhibina A, 509
inhibina B, 509
morfogénica ósea 2 humana recombinante (rhBMP-2), 903*t*
morfogénica ósea 7 humana recombinante (rhBMP-7), 903*t*
Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1), 314
que se unen a FK (FKBP), 797
relacionada con el receptor LDL (LRP), 317
relacionada con la paratirina (PTHrP), 558
S, hemostasis y, 380
SRI. *V.* Proteínas sustrato del receptor de insulina
sustrato del receptor de insulina (SRI), 11
terapéuticas, 898-900
caso, 898
clasificación funcional de, 890*c*
conclusiones y futuras vías de investigación, 916
grupo I, enzimas y proteínas reguladoras 900-901, 902-904*t*, 902-908*t*
grupo II, proteínas dirigidas, 909-911*t*
grupo III, vacunas proteicas, 912-913, 913*t*
grupo IV, proteínas diagnósticas, 913, 914*t*
retos para, 915-916
transportadora de fosfolípidos (PLTP), 320
vacunas, 900*c*, 912-913, 913*t*
VHL. *V.* Proteína de von Hippel-Lindau
Protirelina, 478*t*
Protocolos de uso compasivo, 870
Protozoos, 637-638
luminales, fisiología, 637-638
Protriptilina, 221*t*
Proxifán, 773
Proyección
pasiva, distribución de fármacos y, 922
talamocorticales, 228
PRPP. *V.* Fosforribosil pirofosfato
Prucaloprida, síndrome de colon irritable y, 218, 224*t*
Prueba
de PPD, *V.* Prueba del derivado proteico purificado
del derivado proteico purificado (PPD), 913
del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), heparina y, 391
TTPa. *V.* Prueba del tiempo de tromboplastina parcial activado
Pseudoefedrina, 139, 143*t*
Pseudomonas aeruginosa, 604
Psicoestimulantes
dependencia física, 300-301
drogas y, 286*t*
PTAO *V.* Polipéptido de transporte de aniones orgánicos
PTAO1. *V.* Polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1
PTEC. *V.* Proteínas de transferencia de ésteres de colesterol
PTH. *V.* Paratirina
PTHrP. *V.* Péptido relacionado con la paratirina
Puente troncoencefálico, 96, 97*f*
Puntas intercríticas, 227
Pure Food and Drugs Act, 862
Putamen, 98

Q

Quazepam, 171
receptores $GABA_A$ y, 183*t*
usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Quelantes de metales pesados, 886*f*
Quemaduras químicas, 887
Quetiapina, 205*t*
esquizofrenia y, 200
Quilomicrón, 314*f*
remanente, 316, 316*f*
Química combinatoria, 848, 852-853, 852*f*
Quimiocinas, respuesta inflamatoria y, 737
Quimiotaxis, respuesta inflamatoria y, 737
Quimiotecas restringidas, 853
Quimioterapia, 570-571
agentes citotóxicos y, 67
antineoplásica combinada, 722-725
ejemplos de, 725-726
caso, 700
combinada. *V. también* Quimioterapia combinada antineoplásica
caso, 717
futuras vías de investigación, 726
principios, 716-726
resistencia a los fármacos y, 574
VIH y, 721-722
profiláctica, resistencia a los fármacos y, 574
Quinagolida, 471
Quinapril, 349*t*
Quinidina, 51*t*, 409-410, 417*t*, 644*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
plasmodios del paludismo y, 633
Quinina, 644*t*
plasmodios del paludismo y, 633
Quinolona, 587, 596*t*, 717*t*
enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Quinona, plasmodios del paludismo y, 635
Quinupristina, 572, 593*f*, 594, 598*t*
Quitina, 619

R

Rabeprazol, 813, 818*t*
Racloprida, 198*f*
RAG. *V.* Rama ascendente gruesa
Raíces
dorsales, sistema nervioso somático y, 96
ventrales, 96
Raloxifeno, 24, 514
estructura de, 552*f*
MSRE y, 552
tabla resumen de fármacos, 521*t*, 559*t*
Raltegravir, 662, 672*t*
Rama ascendente gruesa (RAG), 335, 337-339, 339*f*
Ramipril, 349*t*
Ranibizumab, 911*t*
Ranitidina, 772, 775*t*, 818*t*
úlcera péptica y, 812
Ranolazina, ritmo cardíaco y, 415, 420*t*
Rapamicina, 710, 714*t*
r-APC. *V.* Proteína C recombinante activada
Raquitismo
dependiente de vitamina D, 557
nutricional, vitamina D y, 557
RAR. *V.* Receptor del ácido retinoico
Rasagilina, 195, 202*t*
Rasburicasa
metabolismo del ácido úrico y, 842, 845*t*
proteínas terapéuticas y, 907*t*
Ravuconazol, 567, 623-624
Raza, metabolismo de los fármacos y, 53
RCT. *V.* Ensayo controlado aleatorizado
RE. *V.* Retículo endoplásmico; Receptor estrogénico
Reabsorción renal del sodio (Na^+), agentes que disminuyen la, 344-347
Reacción/es
alérgica, 768
autoinmunitarias, 62
con habones y eritrema, 62, 766
de conjugación/hidrólisis, 34-35, 47, 49*f*
de fase I. *V.* Biotransformación
de fase II. *V.* Biotransformación
de hipersensibilidad, 62
mecanismos de, 59*f*
tipos de, 64*t*
de liberación de gránulos plaquetarios, 373-374
de oxidación, 44, 45*t*
de oxidación/reducción, 34, 45*t*, 47
idiosincrásicas a fármacos, 77
Recaída, adicción y, 291
Receptor/es
acoplados a proteína G (GPCR), 9-10, 9*f*, 113, 426
adrenérgicos β
acciones, 136-137, 136*t*
adrenalina y, 14, 15*f*
anestesia local y, 155
efectos ajenos a la diana y, 60
localización tisular y acción, 10*t*
regulación, 15*f*
AMPA
canales iónicos dependientes de glutamato, 176, 177*t*
epilepsia y, 179-180
interacción, receptores de glutamato y, 180*f*
accidente cerebrovascular y traumatismos, 179
asociados a la tirosina cinasa, 12
AT_1. *V.* Subtipo I del receptor AT-II
β_1, efectos ajenos a la diana y, 58
β_2, efectos ajenos a la diana y, 58
canabinoides, 269, 299, 300*f*, 301
colinérgicos, 113-119
D_1, 189, 190*f*
D_2, esquizofrenia y, 189, 190*f*
de acetilcolina nicotínico
apertura del canal, cinética, 116*f*
estructura de, 8, 115*f*
de ácido retinoico (RAR), 786
de adhesión de la superficie celular, 13
de GABA ionotrópicos ($GABA_A$ y $GABA_C$), 166-168, 167*f*
de glutamato, 176-178
clases de, interacción de, 179*f*
fármacos que inhiben, 235, 239*t*
metabotrópicos (MGluR), 177-178, 177*f*, 178*t*
de insulina, 11
activación, efectos posteriores, 529, 529*f*
tejidos diana, 529
de kainato, canales iónicos dependientes de glutamato, 176-177, 177*t*, 179
de NMDA
alcohol y, 299
canales iónicos dependientes de glutamato, 176-177, 177*t*
enfermedades neurodegenerativas, 178
neuronas del asta dorsal y, 267

Receptor/es de NMDA *(cont.)*
sensibilización central, 271-272
de reserva, 19, 24-25, 25*f*
de rianodina, 254, 424
de serina/treonina cisasa, 12
de tipo Toll (TLR), 732
de transducción quimiosensibles, neuronas nociceptivas, 266, 266*t*
del potencial transitorio (TRP), 266
depurador de clase B, tipo I (SR-BI), 318
estrogénico (RE), 506
antagonistas, tabla resumen de fármacos de, 521*t*
excitadores nicotínicos de acetilcolina, 257
GABA metabotrópicos ($GABA_B$), 166
guanilato ciclasa, 10*f*, 12
H_3, 768, 772. *V.* Receptores de la histamina 3
H_4, 768, 772-773. *V.* Receptores de la histamina 4
intracelulares, 12-13, 13*f*
ionotrópicos, 90
del glutamato, 173*f*, 176, 176-177, 177*t*
metabotrópicos, 90, 92
mineralocorticoide, 499
muscarínicos colinérgicos (mAChR), 110, 113, 114*t*, 127
agonistas, 122-123, 123*f*, 123*t*, 12*t*
antagonistas, 119*t*, 124-126, 130*t*
asma, 821
muscarínicos de la acetilcolina (ACh), agonistas parciales, 23, 23*f*
nicotínico de la acetilcolina dependiente de ligando, 8*f*
nicotínicos colinérgicos (nAChR), 110, 113-114, 114*t*
agonistas, 123-124, 129*t*
antagonistas, 124-126, 131*t*
nuclear activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPARγ), 525
P2Y(ADP), 375
P2Y1, 375
postsinápticos, 92
purinérgicos acoplados a proteínas P2Y G, 267
tirosina cinasa, 11-12
cáncer y, 701*t*
tirosina fosfatasa, 12
transmembrana, transmembrana con dominio citosólico enzimático, 10-12, 11*f*
X de pregnano (RXP), 49
X de retinoide (RXR), 68, 482
Rechazo
agudo humoral, 791
trasplante de órganos sólidos y, 791-792
crónico, 792
de órganos sólidos, 790
hiperagudo, 790-791
inmunitario, tipos de, 791*t*
Reclutamiento de células, respuesta inflamatoria y, 737
Recombinación
de genes somáticos, 733
homóloga, 676-678, 681
no homóloga, 678, 681
Reconocimiento de patrones, respuestas inmunitarias innatas y, 732
Recubrimiento entérico, 858
Recuento de células CD4, 44
Redes neuronales, SNC y, 226-227
Reducción de los ribonucleótidos, síntesis de timidilato y, 676
Reflejo hepatorrenal, cirrosis y, retención de Na^+ y, 341-342
Refuerzo
negativo, adicción a sustancias y, 291
positivo, adicción a sustancias y, 291
Región de placa motriz, 117*f*
Registros de pacientes, farmacoepidemiología y, 877
Regla de Meyer-Overton, 242-244, 245*f*, 256-257
Regulación
a la baja, 14-15
de receptores, mecanismos de, 15*t*
de volumen
caso, 333
farmacología de, 332-348
fisiología de, 332-340
tabla de resumen de fármacos, 349-352*t*
del crecimiento, proteínas terapéuticas y, 906*t*
Reguladores
de la transcripción, 12
de volumen, 334-337
agentes modificadores de, 342-344
Relación/es
ATP/ADP, 526
dosis-respuesta, 18-20
antagonista competitivo frente a, 22, 22*f*
cuantales, 19-20, 20*f*
del agonista, 22*f*
graduales, 19, 19*f*
presión-volumen telesistólica (RPVTS), 456, 457*f*
Remifentanilo, 261*t*, 269, 275, 281*t*
Remodelación
cardíaca, 457-458
ósea
osteoblastos frente a osteoclastos, 542
regulación de, 542-543
Remoxiprida, 198*f*
REMS. *V.* Estrategias de evaluación y atención de riesgos
Renina, 334
inhibidores, 342-343, 349*t*, 443
Repaglinida, 539*t*
Reparación
de la escisión de nucleótidos (NER), 679-682
de roturas de doble cadena, 679-681, 680*f*
por escisión de base (BER), 676, 680*f*
Replicación vírica, fisiología de, 649-651
Repolarización, inhibidores, 412-413
fármacos antiarrítimos de clase III, tabla de fármacos, 420*t*
Reproducción
caso, 506
farmacología, 505-523
Reserpina, 138, 143*t*, 209, 213, 442
Reserva de flujo coronario (RFC), 446
Residuos de paratirina humana 1-34
proteínas terapéuticas y, 906*t*
Resistencia
a fármacos
causas genéticas, 572-574
mecanismos de, 572, 573*t*
a los antipalúdicos, 636-637
a múltiples fármacos (MDR), excreción biliar y, 37
de la membrana, 165, 165*f*
tratamientos con fármacos y, 572-574
vascular sistémica, ecuación, 353
Resolución, respuesta inflamatoria y, 738
Resolvinas, 759
biosíntesis, 747*f*, 748, 749-751*f*
Resonancia magnética (RM), 853
Respuesta/s
de hipersensibilidad. *V. también* Hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE
de tipo I, 62
asma y, 824
de tipo II, 62
de tipo III (hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos), 62
de tipo IV (hipersensibilidad de tipo retardado), 62, 824
de oposición condicionada, 287
inflamatoria, 737-738, 738*f*
inmunitarias
activación de, 732
cortisol y, 492, 493*f*
respuestas inmunitarias perniciosas, 62-63
innatas, 730
Restitución, ácido gástrico y, 809
Retapamulina, 572, 594-595, 598*t*
Retención
de sodio
cirrosis y, mecanismos, 341-342, 342*f*
insuficiencia cardíaca y, mecanismos, 341
Reteplasa, 393
IMEST, 454
proteínas terapéuticas y, 905*t*
tabla resumen de fármacos, 398*t*
Retículo endoplásmico (RE), 47
Retroalimentación del hipotálamo-hipófisis-órgano diana, 468
Revisión
biofarmacéutica, IND y, 868
farmacológica/toxicológica, IND y, 864
médica, IND y, 864
RFC. *V.* Reserva de flujo coronario
rFSH. *V.* Folitropina
rhBMP-2. *V.* Proteína morfogénica ósea 2 humana recombinante
rhBMP-7. *V.* Proteína morfogénica ósea 7 humana recombinante
rhEPO. *V.* Eritropoyetina humana recombinante
rhIL-11. *V.* Interleucina 11; IL-11 humana recombinante
rhTPO. *V.* Trombopoyetina humana recombinante
Ribavirina, 667-668, 673*t*
Ribonucleótido reductasa, 676
Ribosomas, 581
Ridogrel, 763*t*
Riesgo relativo, estudio de fármacos y, 878
Rifabutina, 596*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
rifamicina B y, 587, 587*f*
Rifamicina B, 587
Rifampina, 39, 485, 596*t*, 719
enzimas del citocromo P450 y, 50, 52*t*
interacciones metabólicas entre fármacos, 54
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
rifamicina B y, 587, 587*f*
Rifapentina, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Rilonacept, 800, 805*t*, 910*t*
Riluzol, 185*t*
Rimantadina, 568, 670*t*
envoltorio vírico y, 653-655, 654*f*
Rimonabant, 269, 301
Rinitis alérgica, 769
Riñón
anestesia local y, 156
fármacos y, 36, 36*f*, 39*f*
toxicidad, tetraciclinas y, 592
Risedronato, 552, 559*t*
Risperidona, 205*t*
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
esquizofrenia y, 200
Ritmo
cardíaco
caso, 401
farmacología de, 400-416
tabla resumen de fármacos, 418-420*t*
Ritonavir, 574, 672*t*
desarrollo de, 665*c*, 666*f*
enzimas del citocromo P450 y, 50, 51-52*t*
VIH y, 662
Rituximab, 65, 712, 715*t*, 801, 806*t*, 908, 909*t*
Rivastigmina, 121, 122*t*, 129*t*
Rizatriptán, 217, 223*t*, 278
Rocuronio, 126, 131*t*
Rodanasa, 885
Rofecoxib (Vioxx®), 78, 271, 276, 757
estudio farmacológico y, 875, 878
interrupción de, 880
Roflumilast, 833
Romiplostim, 788*t*, 915
proteínas terapéuticas y, 904*t*
Ropinirol, 194, 202*t*
Ropivacaína, 157, 159
Rosiglitazona, 536, 540*t*, 875
Rosuvastatina, 325-326, 330*t*
RPVTS. *V.* Relación presión-volumen telesistólica
rT3. *V.* Triyodotironina inversa
Rufinamida, 232*t*, 235, 239*t*
Ruta de salvamento, 837
R-warfarina, enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
RXP. *V.* Receptor X de pregnano
RXR. *V.* Receptor X de retinoide

S

Salbutamol, 141, 145*t*, 828, 834*t*
asma, 821
bronquiolos y, 95
Salicilato, 755-756
Salmeterol, 140, 145*t*, 828, 834*t*
Saquinavir, 51*t*, 53, 662, 672*t*
Sarcolema, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*

Sarcómera, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*
Sargramostim, 784-785, 788*t*
  proteínas terapéuticas y, 904*t*
Satumomab pendetida, 914*t*
Saxagliptina, 536, 539*f*
Saxitoxinas, 887
SCA. *V.* Síndromes coronarios agudos
SCF. *V.* Factor de células madre
Secobarbital
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
  receptores $GABA_A$, 183*t*
Secreción
  biliar de lípidos, 320-321, 321*f*
  de ácido de las células parietales, 809*f*
Secretina, 106, 914*t*
Segmento/s
  hidrófilos de la proteína, 3
  hidrófobos de la proteína, 3
  ST, 405*c*, 405*f*
Segundo
  dolor, 149, 150*f*
  mensajero, canales iónicos regulados por, 7, 8*t*, 9
Selectividad de canales, 84-86, 85*f*, 85*t*, 86*f*
Selegilina, 139, 144*t*, 195, 202*t*
  degradación de serotonina y, 214, 221*t*
Selladores de fibrina
  proteínas terapéuticas y, 906*t*
Senescencia celular, 681
Sensibilización, 285
  central, 271-272, 272*f*
  periférica, 270-271, 270*f*
Sensores de volumen, 333-334
Señalización
  convergente, 100
  de circunvalación del centro, 100
  de WNT, vías del factor nuclear ϰβ (NFϰB) y, 704, 704*f*
  divergente, 100
SERCA (ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico), almacenamiento/liberación de calcio y, 424
Sermorelina, 470, 477*t*
Serotonina (5-HT), 101, 207, 208
  agonistas de los receptores, 217
    tabla resumen de fármacos, 223*t*
  antagonistas del receptor, 217-218
    tabla resumen de fármacos, 223-224*t*
  ciclo metabólico, 208
  dolor y, 268
  inhibidores
    de la degradación, 214-215
      tabla resumen de fármacos, 220-221*t*
    de la recaptación, 215-217
      tabla resumen de fármacos, 221*t*
    del almacenamiento, 213-214
      tabla resumen de fármacos, 220*t*
  neurotransmisores y, 102, 103*t*
  receptores, mecanismos de señalización, 210, 210*t*
  regulación, 208-210, 209*f*, 210*f*
  rutas, futuras vías de investigación, 219
  síntesis de, 105, 105*f*, 208-210, 209
  teoría monoaminérgica de la depresión, 212-213
  varicosidades y, 208
SERT. *V.* Transportador de serotonina
Sertaconazol, 623, 627*t*
Sertralina, 216, 221*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Sesgo
  de selección, 879
  del observador, 864, 865
Sevelámero, 560*t*
Sevoflurano, 249, 254, 255, 260*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
SHBG. *V.* Globulina transportadora de las hormonas sexuales
SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH), 474
Sida. *V.* Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
Significación estadística, interpretación, 879
Sildenafilo, 362, 369*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  interacciones fármaco-fármaco de carácter farmacodinámico, 61
Sílice, toxicidad de, 894
Simpaticolítico/s, 138
  centrales, 442
Simpaticomiméticos, 138, 138*f*, 430*t*
Simvastatina, 78, 325-326, 330*t*
Sinapsina, 91
Sinapsis, 89
  química, unión neuromuscular y, 90
Síndrome
  clínicos de dolor, 270
  coronarios agudos (SCA), patogénesis de, 448-449, 448*f*
  de abstinencia agudo, 289
  de abstinencia prolongado, 289
  de colon irritable, 753
  de Cushing, 494, 811
  de dependencia, 289
  de desregulación de la dopamina, 195
  de fiebre periódica asociado a criopirina (CAPS), 800
  de hiperestimulación ovárica, 474
  de inmunodeficiencia adquirida (sida), marihuana y, 269
  de inmunodeficiencia adquirida (sida), 649
  de Lesch-Nyhan, 839
  de liberación de citocinas, 800
  de lisis tumoral, 842
  de Muckle-Wells, 800
  de Reye, 756
  de secreción inapropiada de ADH. *V.* SIADH
  de Stevens-Johnson, 64
  de temblor (T), 888
  de trombocitopenia inducida por heparina, 381
  de Zollinger-Ellison, 811
  del colon irritable (SCI), 218
  del hombre rojo, 64, 607
  del ovario poliquístico (SOP), 511
  del recién nacido gris, 53, 593
  hipereosinófilo idiopático, 708
  maligno neuroléptico (NMS), 198
  metabólico, 323
  nefrótico, 342
  serotoninérgico, 139, 216
  tratamiento farmacológico, 452*f*
Sinergia, 718
Sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), 428
Síntesis
  convergente, 857, 857*f*
  de ergosterol
    inhibidores, 622-624
    vía, 619, 619*f*
  de glutamato, 166*f*, 176
  de novo, 837
  de proteínas bacterianas, 583-586
  de ribonucleótidos de purina, 675
  del ácido nucleico, 676
  en una única etapa, 858
  hormonal, en la corteza suprarrenal, 490-491, 491*f*
  lineal, 857*f*
Sintetasa
  de ácidos grasos 1 (FAS1), 605
  de ácidos grasos 2 (FAS2), 605
Síntomas
  negativos, esquizofrenia, 195
  positivos, esquizofrenia, 195
Sirolimús, 797-798, 798*f*, 804*t*, 922
  IMEST, endoprótesis liberadora de fármacos y, 454
Sistema/s
  activador reticular, 99, 101*f*, 117
  basados en reacciones químicas, administración de fármacos y, 920-921
  craneosacral, 95*f*, 96
  de administración de fármacos
    asma, 831-832
    basados en liposomas, 922
    basados en polímeros, 919-922
    caso, 918
    conclusiones y futuras vías de investigación, 922-923
    de fármacos transdérmicos, 919
    inteligentes, 921-922
    modalidades, 917-923
    orales, 917-918
    pulmonares, 918-919
  de distribución basados en los liposomas, 922
    absorción de los fármacos, 27, 28*f*
  de distribución de fármacos basándose en polímeros, 919-922, 920*f*
  de estadificación de Ann Arbor, enfermedad de Hodgkin y, 725
  difuso de organización, 100
  hematopoyético, células de, 778*t*
  inmunitario, 730
    células de, 731*f*, 732*t*
    células dendríticas, 732-736
    células inmunitarias innatas, 730-732
    fármacos antivíricos y, 673*t*
    fármacos moduladores, 668
  límbico, 98
    proteínas del receptor de dopamina y, 189
  mesocortical, esquizofrenia y, 197
  mesolímbico, esquizofrenia y, 196
  nervioso
    autónomo, 94-95
      organización celular, 99
      tono vascular y, 357-358
    central (SNC)
      acetilcolina y, 100*f*, 116-119
      adenosina, cafeína y, 301
      anatomía, 96-99, 97*f*
      anestésicos locales y, 157
      capilares de, vasculatura periférica frente a, 107*f*
      depresión, barbitúricos y, 165
      fármacos y, 29, 124-126, 125*c*, 126*c*
      GABA y, 164-165
      neurotransmisión eléctrica en
        en caso, 226
        en farmacología de, 225-239
      neurotransmisores y, 100, 103*t*, 180
        de aminoácidos, 102-103, 104*f*
        de moléculas pequeñas, 102, 103*t*, 104*f*
      organización celular, 99, 100*f*
      presión parcial, 241
    de vías largas, 99-100, 100*f*
    fisiología y farmacología, principios, 93-108
    parasimpático, anatomía de, 94, 95*f*, 96
    periférico, anatomía de, 93-96
    simpático, 95-96, 95*f*
    somático, 96
  neuroendocrino, presión sanguínea y, 439
  neuronales difusos, 101*f*
  neuronales divergentes de una sola fuente, 99, 100-102, 100*f*, 101*t*
  nigroestriatal, 189
  renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
    inhibidores de, 342
    modulación, 443
    reguladores de volumen y, 334-335, 334*f*
    volumen del líquido extracelular, 500
  toracolumbar, 95
  vascular portal hipotálamo-hipofisario, 465, 466*f*
Sitagliptina, 536, 539*t*
Sitio
  activo, fármaco y, 4
  del «aminoacil», 585
  «peptidil», 585
SLC. *V.* Transportadores ligados a solutos humanos
SMN. *V.* Síndrome neuroléptico maligno
SNARE, vesículas sinápticas y, 91-92, 91*f*
SNC. *V.* Sistema nervioso central
Solicitud
  abreviada de registro de fármacos nuevos (ANDA), 871
  de IND. *V.* Solicitud de nuevo fármaco en etapa de investigación
  de nuevo fármaco (NDA, *New Drug Application*), 868
  de nuevo fármaco en etapa de investigación (IND), 864
  de registro suplementaria (NDA), 871
Solifenacina, 125, 130*t*
Somas de los nociceptores, 147
Somatoliberina (somatorelina, GHRH), 106, 913, 914*t*
  hipófisis anterior, 467-468

Somatostatina, 106, 529-530, 540*t*
  células δ, 524
  gastrina, 524
Somatotropina (GH)
  agentes que reducen, 477*t*
  deficiencia, fisiopatología y farmacología de, 469-470
  exceso, fisiopatología y farmacología de, 470-471
  hipófisis anterior, 467
  proteínas terapéuticas y, 902*t*
  reemplazo, 477*t*
Somatrem, 477*t*
  proteínas terapéuticas y, 902*t*
Somatropina, 470, 477*t*
Sonoforesis, 919
Sorafenib, 711*t*, 714*t*
Sotalol, ritmo cardíaco y, 413, 420*t*
SRAA. *V.* Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SR-BI. *V.* Receptor depurador de clase B, de tipo I
SREBP2. *V.* Proteína de unión a elementos de respuesta a esteroles 2
SRL. *V.* Ligandos de receptores de somatostatina
SRS-A. *V.* Sustancias de reacción lenta de la anafilaxia
Staphylococcus aureus, 39*f*, 572, 587, 601, 607-608
Streptococcus pyogenes, 594
Streptomyces, 691
Subtipo I del receptor AT-II (receptor AT_1), 335, 371*t*
Subunidad 30S de los ribosomas, fármacos antimicrobianos y, 585-586
Succinilcolina, 123, 129*t*, 261*t*
  anestesia general y, 256
  metabolismo de los fármacos y, 52, 72
Sucralfato, 816, 819*t*
Sueño de ondas lentas, 117, 230
Sufentanilo, 275, 280*t*
Sulbactam, 609, 615*t*, 721
Sulconazol, 623, 627*t*
Sulfadiazina, 575, 576, 579*t*
Sulfadoxina, 579*t*, 721
  plasmodios del paludismo y, 636, 645*t*
Sulfadoxina-pirimetamina, 568
  plasmodios del paludismo y, 636, 645*t*
  resistencia a los fármacos antipalúdicos y, 636
Sulfaleno, 579*t*
Sulfaleno-pirimetamina, plasmodios del paludismo y, 636, 645*t*
Sulfametoxazol, 575, 576, 579*t*, 720
  enzima conjugadora y, 73*t*
Sulfamidas, 576, 579*t*, 720
  enzima conjugadora y, 73*t*
  inhibidores de la DHFR, sinergia de, 577-578
  respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Sulfanilamida, 579*t*
Sulfato de magnesio, 835*t*,
  hipocalcemia, 554*c*
Sulfinpirazona, excreción de ácido úrico y, 842, 845*t*
Sulfonas, 576, 579*t*
Sulfonato de sodio de poliestireno, 485
Sulfonilureas, 535, 538*t*
Sulindaco, 756, 761*t*
Sulpirida, 198*f*
Sumatriptán, 217, 223*t*, 278
Sunitinib, 711*t*, 715*t*
Superenrollamientos, cadenas de ADN y, 581
Superfamilia del tipo *cys*-loop, anestéticos y, 259
Suplemento dietético. *V.* Suplementos
Supresión por sobreestimulación 405
Suprofeno, enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Suramina, tripanosomiasis africana y, 639, 646*t*
Suspensión provisional del ensayo, 864
Sustancia
  blanca del cerebro, 97-98, 97*f*
  de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), 826
  gris periacueductal, 99
  negra pars compacta, 98, 101, 189, 192, 192*f*
  P, 155, 267, 821
Sustratos suicidas, 4
S-warfarina, enzimas del citocromo P450 y, 52*t*

T

T_3. *V.* Triyodotironina
T_4. *V.* Tiroxina
TAB. *V.* Trastorno afectivo bipolar
Tabaco, 299
  toxicidad de, 891
  úlcera péptica, 816
TAC (tetracaína, adrenalina, cocaína), 156
Tacrina, 121, 129*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
Tacrolimús, 796-797, 797*f*, 804*t*
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Tadalafilo, 362, 369*t*
Tálamo, 98
β-talasemia, 779
Talidomida, 60, 711, 715*t*
Tamoxifeno, 24, 50, 511, 514, 521*t*, 699, 723*t*
  carcinogenia, farmacoterapia y, 67
  enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 52*t*
  farmacogenética, 75*f*
  metabolismo de los fármacos, 74
Tamsulosina, 141, 145*t*
Tapón permanente, 373
Taquicardia
  refleja, 360
  sinusal, 408*c*
  supraventricular paroxística (TSVP), 408*c*
  ventricular (TV), 408*c*
Taquicinina, 106, 821
Taquifilaxia, 14, 301
Taxanos, 692-693, 723*t*
Tazobactam, 609, 721
TBG. *V.* Globulina fijadora de tiroxina
TCD. *V.* Túbulo contorneado distal
TCE. *V.* Tricloroetileno
TDAH. *V.* Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TDM. *V.* Trastorno depresivo mayor
Tecnecio fanolesomab, 914*t*
Tegaserod, IBS y, 218
  síndrome de colon irritable y, 224*t*
Teicoplanina, 607-608, 614*t*
  respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
Tejido/s
  bloqueo ganglionar autónomo y, 119*t*
  compartimentos, anestesia general y, 246, 246*f*
  hormonodependientes, crecimiento inapropiado de, 511-512
  masa, volumen de distribución y, 33
Telavancina, 614*t*
Telitromicina, 592, 597*t*
Telmisartán, 350*t*
Telomerasa, 678
Telómeros, 678
Temafloxacino, efectos ajenos a la diana y, 60
Temazepam, 171
  receptores $GABA_A$, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Temozolomida, 687, 696*t*
Temsirolimús, 710, 714*t*
Tenecteplasa, 393, 901
  IMEST, 454
  proteínas terapéuticas y, 905*t*
  tabla resumen de fármacos, 398*t*
Tenipósido (VM-26), 691, 697*t*
Tenofovir, 671*t*
Teofilina, 435*t*, 828*f*, 829, 835*t*
Teoría
  de infrallenado, cirrosis, retención de Na^+ y, 341, 342*f*
  monoaminérgica de la depresión, 212-213
Terapia/s
  cuádruple, *H. pylori*, 817
  macromoleculares, 852*t*
  triple, *H. pylori*, 817
Teratogenia, por farmacoterapia, 67-69
Terazosina, 141, 145*t*, 371*t*, 442
Terbinafina, 622, 626*t*
Terbutalina, 140, 145*t*, 828, 834*t*
Terconazol, 623, 627*t*
Terfenadina, efectos ajenos a la diana, 59
Teriparatida, 556, 560*t*
  proteínas terapéuticas y, 906*t*
Terlipresina, 344
Terodilina, 125, 130*t*
Tesamorelina, 477*t*
Test del aliento con urea-^{13}C, 810-811
Tetracaína, 156, 158, 161*t*
Tetraciclina, 591-592, 597*t*, 719
  combinaciones desfavorables de fármacos, 721
  H. pylori, 817
  plasmodios del paludismo y, 635-636, 645*t*
  subunidad 30S de los ribosomas y, 597*t*
Tetrahidrocanabinol (THC), 301
5α-tetrahidrodesoxicorticosterona (THDOC), 168
Tetrahidrofolato (THF), 675
Tetrahidrozolina, 139, 144*t*
3,5,3',5'-Tetrayodotironina (T_4), 480
Tetrodotoxina, 89
TFPI. *V.* Inhibidor de la vía del factor tisular
TH. *V.* Tirosina hidroxilasa
THC. *V.* Tetrahidrocanabinol
THDOC. *V.* 5α-tetrahidrodesoxicorticosterona
THF. *V.* Tetrahidrofolato
TI. *V.* Transcriptasa inversa
Tiabendazol, 642, 648*t*
Tiagabina, 182*t*, 232*t*, 239*t*
  metabolismo del GABA, 169
  transmisión GABAérgica y, 169*t*
Tiazidas, 346-347, 352*t*, 440*t*, 440, 441*t*
Tiazolidindionas, 536, 540*t*
Ticarcilina, 609, 611, 615*t*
Ticlopidina, 383-384, 394*t*
Tiempo
  de inducción, anestésicos, 250*f*
  de protrombina (TP), 388-389
Tigeciclina, 572, 592, 597*t*
Timidilato sintasa, 621, 676, 684
  inhibidores, 621, 684, 694*t*
Timidina cinasa, 655
Timina, 581
Timolol, 141*t*, 142, 146*t*
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Tinidazol, plasmodios del paludismo y, 639, 646*t*
Tinzaparina, 391, 397*t*
Tioaminas, 486
Tiocianato, 485, 488*t*
Tioguanina, 695*t*
  enzima conjugadora y, 73*t*
  estructura del ADN, 684*f*
Tiopental, 173, 261*t*
  anestesia intravenosa y, 255
  receptores $GABA_A$ y, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 174*t*
Tioperamida, 772
Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), 72-75, 75*f*
Tioridazina, 198*f*, 204*t*
Tiosulfato de sodio, 885
Tiotepa, 687, 696*t*
Tiotixeno, 198*f*, 204*t*
Tiotropio, 124, 130*t*, 827, 834*t*
Tioxantenos, esquizofrenia y, 197
Tipifarnib, 709
Tipranavir, 662, 672*t*
Tiramina, 138
  inhibición de la MAO y, 188
  toxicidad, 214
Tirofibán, 386, 395*t*
Tiroglobulina, 481
Tiroiditis de Hashimoto, 483*f*, 484
Tiroliberina (TRH), 106, 483-484
Tirosina
  cinasa BCR-Abl, 5, 6, 713-714*t*
    imatinib y, interacción con, 5*f*
    vías de señalización intracelular y, 3
  cinasas no receptoras, 11*f*, 12
  hidroxilasa (TH), 132, 186-187, 209
Tirotropina (TSH), 472, 478*t*, 914*t*
  hipófisis anterior, 467, 472
Tiroxina (T4), 480
TLR. *V.* Receptores de tipo Toll
TMA. *V.* butil-trimetilamonio
TNF-α. *V.* Factor de necrosis tumoral α
Tobramicina, 589, 596*t*
Tocilizumab, 800, 805*t*, 909*t*
Tofos, 839
Tolazamida, 538*t*
Tolbutamida, 538*t*

Tolcapona, 195, 203*t*
Tolerancia, 54
  adquirida, 287
  central, autoinmunidad y, 792
  condicionada, 287
  conductual, 287
  cruzada, 303
  derivados del opio y, 273
  dosis de fármaco y, 285
  farmacocinética, 287
  farmacodinámica, 287
  innata, 287
  inversa, 285
  mecanismos, 287, 288*f*, 290*f*
  periférica, autoinmunidad y, 792
Tolterodina, 125, 130*t*
Tolvaptán, 350*t*, 479*t*
Tono
  simpático, regulación a la baja, 441-442
  vascular
    caso, 354
    clases farmacológicas y fármacos y, 358-366
    farmacología de, 353-367
    futuras vías de investigación, 802
    modulación, 443-444
    parámetros de fisiología cardiovascular y, 355*t*
    regulación de, 356-368
    sistema nervioso autónomo y, 357-358
    tabla resumen de fármacos, 368-371*t*
Topiramato, 232*t*, 239*t*, 345
  adicción y, 305
Topoisomerasas
  ADN bacteriano, 582-583
  de tipo I, 582, 691
  de tipo II, 582, 691
    superenrollamiento del ADN y, 584*f*
  IV, 583, 587
Topotecán, 691, 697*t*
Torasemida, 346, 351*t*, 441*t*
Torsades de pointes, 406, 408*c*, 412
Tositumomab, 712, 715*t*, 912*t*
Toxicidad
  cardiovascular, inducida por fármacos, 67
  colinérgica, 125*c*
    muscarínica, 125*c*
    nicotínica, 125*c*
  de fármacos, 56-57
    contextos de, 60-69
  de los órganos, 62-69
  de los tejidos, 62-69
  del músculo esquelético, inducida por fármacos, 66-67
  futuras vías de investigación de, 69-70
  idiosincrásica, 60
  mecanismos de, 57-60, 58*f*, 59*f*
  pulmonar, inducida por fármacos, 67
  recursos en línea, 70*t*
  renal, inducida por fármacos, 66
  selectiva, 564, 889
  tratamiento, principios de, 69
Toxicología
  ambiental, 883
    carcinogenicidad y toxicología crónica, 889-895
    caso, 884
    conclusión y futuras vías de investigación, 895
    toxicología aguda y subcrónica, 883-889
  caso, 884
  conclusiones y futuras vías de investigación, 895
  descubrimiento y desarrollo de fármacos, 856-857
  mediambiental, 883
Toxina
  botulínica, 120, 128*t*
    proteínas terapéuticas y, 907*t*
  tetánica, transmisión GABAérgica y, 169*t*
TP. *V.* Tiempo de protrombina
tPA. *V.* Activador tisular del plasminógeno recombinante; Activador tisular del plasminógeno
TPH. *V.* Triptófano hidroxilasa
TPMT. *V.* Tiopurina S-metiltransferasa
TPO. *V.* Trombopoyetina
Tracto
  nigroestriatal, 98
  reproductor
    proceso fisiopatológico, 510-512
    trastornos, 510*t*
Traducción
  ciclo vital de los virus y, 650
  inhibidores, 588-595, 588*t*
    plasmodios del paludismo y, 635-636, 645*t*
Tramadol, 269, 276-277, 280*t*
Trandolapril, 349*t*
Tranilcipromina, 139, 144*t*
Transcripción, 596*t*
  ciclo vital de los virus y, 650
  inhibidores, 596*t*
    derivados de la rifamicina y, 587-588
Transcriptasa inversa (TI), 659
Transducción, 572
  de señales
    antagonistas, 707-710
    intracelulares
      bioquímica, 699-706
      vías, 700-701
    moléculas, 12
      cáncer, 699-715
  intercelular de señales, bioquímica 699-706
  periférica, 266*f*
  sensorial, 265-267, 266*f*
Transformación, ADN y, 568, 572
Transición G1-S del ciclo celular, 703*f*
Transmisión
  colinérgica, efectos fisiológicos, 115-119
  electroquímica, 88-92
  horizontal, 572
  química, células y, 83
  sináptica, fases, 90*f*
  vertical, 572
Transpeptidasas, síntesis de la pared celular y, 604
Transportador/es
  ABC. *V.* ATP *binding cassette*
  de aniones orgánicos (OAT), 28, 49
  de cationes orgánicos (OCT), 28, 49
  de dopamina (DAT), 187, 210, 300
  de GABA (GAT), 166
  de hexosas, 106
  de MDR. *V.* Transportadores de resistencia a múltiples fármacos
  de noradrenalina (NET), 135, 210, 300
  de resistencia a múltiples fármacos (transportadores de MDR), 107
  de serotonina (SERT), 210
  ligado a solutos humanos (SLC), 28
  vesicular de monoaminas (VMAT), 133, 187
Transporte
  activo, 28
  de fármacos, 47-49
  electrógeno, 85
  inverso de colesterol, 318, 319*f*, 320
Trastorno/s
  afectivo bipolar (TAB), 207, 211, 212*c*
  afectivos
    características clínicas de, 211-212
    fisiopatología de, 211-213
  del espectro alcohólico fetal, 302
  depresivo mayor (TDM), 207
    características clínicas, 211-212
    caso, 208
    criterios, 211*c*
    futuras vías de investigación, 219
  endocrinos
    proteínas terapéuticas y, 906*t*, 911*t*
  por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), 213-214
  hemorrágicos, 381, 383*c*
Trastuzumab, 708, 713*t*, 724*t*, 908
Tratamiento/s
  antivírico combinado, VIH y, 721-722
  breve bajo observación directa. *V.* DOTS
  combinado
    antimicrobiano, 719-721
    de droperidol y fentanilo, 256
    diabetes mellitus y, 536
    insuficiencia cardíaca y, 462
  con MOPP, 726
  de enfermedad recurrente, cáncer y, 726
  de moderación, adicción y, 303
  de restitución hormonal (TRH), 559*t*. *V. también* Hormonas de la reproducción
    deficiencia hormonal y, 518
    trastornos de la homeostasis mineral ósea y, 552
  de sustitución de la nicotina, 305
  neuroprotectores, 193
  neurorrestauradores, 193
  tras el infarto de miocardio, 454
Travoprost, 763*t*
Trazodona, 217, 223*t*
Trematodos (duelas), 640
Tretinoína, 723*t*, 786, 789*t*
TRH. *V.* Tiroliberina
Tríada de Virchow, 381, 380*f*
Triamcinolona, 497, 498*f*, 503*t*, 830, 835*t*
Triamtereno, 347, 352*t*, 441*t*
Triazolam, 171
  enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
  receptores $GABA_A$, 183*t*
  usos clínicos de, duración de la acción, 172*t*
Triazoles, 622-624, 627*t*
  combinaciones desfavorables de fármacos, 721
Tricloroetileno (TCE), 895
Trientina, 886
Trifluoperazina, 198*f*, 204*t*
Trifluperidol, 198*f*
Trifluridina, 671*t*
Trifosfato de adenosina (ATP)
  neurotransmisores y, 102, 103*t*
Trihexifenidilo, 125, 195, 203*t*
Trilostano, 499, 499*t*, 504*t*
Trimetafán, 126, 131*t*, 442
Trimetoprim, 565, 576, 577, 579*t*, 720
Trimipramina, 221*t*
Tripelenamina, 774*t*
Tripsina, 906*t*
Triptanos, 217, 218
Triptófano hidroxilasa (TPH), 208, 209
3,5,3'-Triyodotironina (T_3), 480, 481*f*
Triyodotironina inversa (RT_3), 480
Troglitazona, toxicidad y, 56
Troleandomicina, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Trombina, 374
  proteínas terapéuticas y, 906*t*
Trombo, 381
Trombocitopenia, 785
  inducida por heparina (TIH), 391
Trombolíticos, 392-393
  IMEST, 453
  tabla resumen de fármacos, 398*t*
Trombomodulina, 380
Trombopoyesis, 782
Trombopoyetina (TPO), 779, 782, 785, 788*t*
  humana recombinante (rhTPO), 785, 788*t*
Trombosis, 372
  farmacología de, 372-393
  proteínas terapéuticas y, 905*t*, 911*t*
  tabla resumen de fármacos, 394-399*t*
  venosa profunda, anticonceptivos, 517
Tromboxano A_2, (TxA_2), 374
Tromboxanos, vía de la ciclooxigenasa y, 744-745
Tronco del encéfalo, 97, 97*f*, 99
Tropomiosina, contracción de los cardiomiocitos y, 424*t*
Trospio, 125, 130*t*
Trovafloxacino, efectos ajenos a la diana y, 60
TRP. *V.* Receptores del potencial transitorio
TRPV1 canales catiónicos, 266
TRPV2 canales catiónicos, 266
Trypanosoma brucei gambiense, 639
Trypanosoma cruzi, 640
TSH. *V.* Tirotropina
TsIg. *V.* Inmunoglobulina estimulante de la glándula tiroidea
TSVP. *V.* Taquicardia supraventricular paroxística
Tubérculo olfatorio, proteínas del receptor de dopamina y, 189
Tuberculosis
  resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), 720
  tratamiento antimicrobiano combinado, 719-720
Tubocuranina, 126, 131*t*, 256, 261*t*

Tubulina
α, 682
β, 682
Túbulo
contorneado distal (TCD), 337, 339*f*
proximal, 337, 338, 338*f*
Tumor/es
clases farmacológicas y fármacos, 707-712
del estroma gastrointestinal (GIST), 708
iniciación y promoción, 891*f*
TV. *V.* Taquicardia ventricular
TxA_2. *V.* Tromboxano A_2

U

Ubiquinona, plasmodios del paludismo y, 632, 645*t*
UDP-glucuroniltransferasa (UDPGT), 47
UDPGT. *V.* UDP-glucuroniltransferasa
UGN. *V.* Péptido natriurético uroguanilina
Úlcera péptica
caso, 808
clases farmacológicas y fármacos, 812-817, 812*f*
fisiopatología de, 810-811
modificación del factor de riesgo, agentes para, 813-817
tabla resumen de fármacos, 818-819*t*
UMP. *V.* Uridilato
Undecanoato de testosterona, anticoncepción 518
Unidades multicelulares básicas (BMU), 542
Unión
a las proteínas plasmáticas, atrapamiento del fármaco y, 33-34, 33*f*
dependiente del estado, 8
Europea, 870
neuromuscular (NMJ)
acetilcolina y, 115, 117*f*
sinapsis química, 90, 117*f*
Uracilo, estructura del ADN, 684*f*
Ureidopenicilinas, 611
Urgencia (del día después) anticoncepción, 517
Uricasa, metabolismo del ácido úrico y, 842
Uridilato (UMP), 675-676
Urofolitropina (FSH), 479*t*
hipófisis anterior, 474
Urokinasa, proteínas terapéuticas y, 905*t*
Urticaria aguda, reacción de hipersensibilidad mediada por IgE y, 768*f*, 769
Ustekinumab, 805*t*, 910*t*

V

Vacuna
anti-VPH, 913*t*
contra el HBsAg, 913*t*
frente a la OspA, 913*t*
IgG anti-Rh, 913*t*
Vagomimética, 122
Valaciclovir, 658, 670*t*
Valdecoxib, 64, 271, 276, 757
Valganciclovir, 670*t*
Valsartán, 350*t*, 371*t*
Vancomicina, 8, 39*f*, 607-608, 614*t*, 718
respuestas inmunitarias, inmunotoxicidad y, 64
síndrome del hombre rojo y, 64
Vandetanib, 707, 711*t*
Vardenafilo, 362, 369*t*
Vareniclina
adicción y, 305
dependencia de los fármacos y, 309*t*
Variación enzimática, metabolismo de los fármacos y, 72-75, 73*t*
Vasoconstricción, 374
Vasodilatación, respuesta inflamatoria, 737
Vasodilatadores, 355, 766
insuficiencia cardíaca y, 461
tono vascular, 358, 358*f*
Vasopresina (ADH), 334. *V. también* SIADH
agonistas de los receptores, 344
antagonistas, 479*t*
del receptor, 344
del receptor de vasopresina 2, 350*t*
SNC y, 98
Vatalanib, 711*t*
Vecuronio, 126, 131*t*, 261*t*
VEGF. *V.* Factor de crecimiento endotelial vascular
Velocidad
de difusión, ecuación, 245
de flujo, equilibración global y, 245
Venlafaxina, 216, 222*t*, 277
depresión atípica y, 212
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
Venodilatadores, insuficiencia cardíaca y, 461
Ventana terapéutica, 25-26
Ventilación
alveolar, anestesia y, 247-248
efectos de los cambios en, anestésicos y, 251, 251*f*
Verapamilo, 363, 364*t*, 370*t*, 405, 442
enzimas del citocromo P450 y, 51*t*
ritmo cardíaco y, 414, 420*t*
Vermis cerebeloso, 98, 98*f*
Vesamicol, 111, 120, 128*t*
Vesículas
sinápticas, 89, 91*f*
de núcleo claro, 91
de núcleo denso, 91
Vesnarinona, 436*t*
vH^+ ATPasa. *V.* H^+-ATPasa vacuolar
VHB. *V.* Virus de la hepatitis B
Vía/s
centrales de dopamina, 189-191, 191*f*
de activación de las células T, 735*f*
de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)-AKT, 700, 702-703*f*
de la ciclooxigenasa, 742-745
de la epoxigenasa, 748
de la lipoxigenasa, 745-748, 745*t*
de la ubiquitina-proteasoma, 701-705, 703*f*
de mevalonato, 552
de recompensa del cerebro
dependencia psicológica y, 289
derivados del opio y, 296*f*
de reentrada eléctrica, 406-407
normales frente a, 406*f*
de reparación de desajustes, 676-678, 679*f*
del factor nuclear κ B (NFκB), 704, 704*f*
dopaminérgicas, regulación del movimiento y, 191*f*
eléctricas accesorias, 407
haz de Kent, 407, 407*f*
extrínseca, cascada de coagulación y, 377, 378*f*
intrínseca, cascada de coagulación y, 377, 378*f*
JAK-STAT, 701
nigroestriatal, fisiología de, 191-192
tuberoinfundibular, 191
óptica, 100
respiratorias
función inmunitaria en, 821-822
hiperreactividad, asma y, 824*f*
Vida
media
de eliminación, fármacos y, 38
de los fármacos
anestésicos locales y, 158
factores que alteran, 38-39, 38*t*
Vidarabina, 67*t*
Vigabatrina, 182*t*, 232*t*, 234, 238*t*
crisis y, 235
metabolismo del GABA, 169-170
transmisión GABAérgica y, 169*t*
VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), 649
caso, 44
ciclo de vida, 652*f*
enfuvirtida, 652-653
fusión mediada por la gp41, 653*f*
inhibidor de la proteasa, 662
inhibidores de la integrasa, 661-662, 663*f*
quimioterapia combinada, 660*c*
Vinblastina, 692, 698*t*
quimioterapia combinada, 726
Vincristina, 692, 698*t*, 723*t*
quimioterapia combinada, 726
γ-vinil GABA (vigabatrina), 182*t*, 234
crisis y, 235
metabolismo del GABA y, 169-170
transmisión GABAérgica y, 169*t*
Vioxx®. *V.* Rofecobix
Viriones, 650
Virus
de la gripe, envoltorio vírico, 653-654, 654*f*
de la hepatitis B (VHB), 651, 901
vacuna, 912
de la inmunodeficiencia humana. *V.* VIH
de la varicela-zóster (VVZ), 655
células huésped y, 568
Vitamina/s
D, hipoparatiroidismo, 546-547, 557
y análogos, 560*t*
K
mecanismo de acción, 387
VKORC1. *V.* Enzima vitamina K-epóxido reductasa 1
VLDL. *V.* Lipoproteínas de muy baja densidad
VM-26. *V.* Tenipósido
VMAT. *V.* Transportador vesicular de monoaminas
Voglibosa, 538*t*
Volumen
intravascular
determinantes de, 332-333
disminución de, 439-441
Voriconazol, 567, 623, 624, 627*t*
VP-16. *V.* Etopósido
vWF. *V.* Factor de von Willebrand
VZV. *V.* Virus de la varicela-zóster

W

Warfarina, 4, 12, 77*f*, 396*t*
efecto anticoagulante
fármacos que disminuyen, 389*t*
fármacos que mejoran, 389*t*
enzima de oxidación/reducción y, 73*t*
farmacogenética-farmacogenómica en función de las vías, 76-77
mecanismo de acción, 387, 388*f*
metabolismo de los fármacos, 53
usos clínicos, 387-389
Withering, William, 421

X

Xantina oxidasa, 838
Xenobiótica, 43

Y

Yodoquinol, plasmodios del paludismo y, 639
Yodotironina, 482
Yoduro, 480
hormona tiroidea y, 488*t*
radiactivo, glándula tiroidea y, 48*t*
Yohimbina, 141, 145*t*

Z

Zafirlukast, 764*t*
Zalcitabina, 671*t*
Zanamivir, 568, 664, 672*t*
Ziconotida, 133, 267
Zidovudina (AZT), 568, 659, 671*t*
Zileutón, 764*t*, 830, 836*t*
Ziprasidona, 200, 205*t*
Zoledronato, 552, 559*t*
Zolmitriptán, 217, 223*t*, 278
Zolpidem, 171, 171-172, 183*t*
Zona
fascicular, 489
glomerular, 489
reticular, 489
Zonisamida, 232*t*, 239*t*
Zotarolimús, 454, 804*t*, 922
Zumo de pomelo, enzimas del citocromo P450 y, 51*t*