Lippincott®
Illustrated
Reviews

Farmacología

7.ª EDICIÓN

Karen Whalen

Editores colaboradores:
Rajan Radhakrishnan
Carinda Feild

thePoint
Incluye contenido adicional en línea

Wolters Kluwer

Lippincott® Illustrated Reviews: Farmacología

7.ª edición

Karen Whalen, PharmD, BCPS, FAPhA
Clinical Professor
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Collaborating Editors

Carinda Feild, PharmD, FCCM
Clinical Associate Professor
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
College of Pharmacy
University of Florida
St. Petersburg, Florida

Rajan Radhakrishnan, BPharm, MSc, PhD
Professor of Pharmacology
College of Medicine
Mohammed Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences
Dubai, United Arab Emirates

Wolters Kluwer

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

Av. Carrilet, 3, 9.a planta, Edificio D-Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
Correo electrónico: consultas@wolterskluwer.com

Revisión científica
Dr. en C. José Luis Alvarado Acosta, PhD
Médico Cirujano (UJED), Maestría y Doctorado en Ciencias con Especialidad en Farmacología (CINVESTAV. IPN), Postdoctorado Health Science Center at Syracuse. Universidad Estatal de New York. Profesor Investigador de la Universidad Autónoma de Zacatecas. México

Dra. Lourdes Garza Ocañas
Jefe del Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, SNI 2

Traducción
Lic. Leonora Véliz Salazar

Dirección editorial: Carlos Mendoza
Editor de desarrollo: Cristina Segura Flores
Gerente de mercadotecnia: Stephanie Manzo Kindlick
Cuidado de la edición: Olga Sánchez Navarrete
Maquetación: Carácter Tipográfico/Eric Aguirre, Aarón León, Ernesto Aguirre
Adecuación de portada: Jesús Mendoza
Impresión: C&C Offset-China/Impreso en China

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 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 consultar 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 © 2019 Wolters Kluwer
ISBN de la edición en español: 978-84-17602-12-3
Depósito legal: M-4080-2019

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Lippincott's Illustrated Reviews. Pharmacology, Seventh ed., de* Karen Whalen publicada por Wolters Kluwer.

Copyright © 2019 Wolters Kluwer
Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ISBN de la edición original: 978-1-4963-8413-3

En memoria

Richard A. Harvey, PhD

1936-2017

Cocreador y editor de la serie *Lippincott Illustrated Reviews*, en colaboración con Pamela C. Champe, PhD (1945-2008).

Ilustrador y coautor de los primeros libros en la serie: *Bioquímica, Farmacología y Microbiología e inmunología.*

Autores colaboradores

Katherine Vogel Anderson, PharmD, BCACP
Associate Professor
Colleges of Pharmacy and Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida

Shawn Anderson, PharmD, BCACP
Clinical Pharmacy Specialist—Cardiology
NF/SG Veterans Medical Center
Adjunct Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Angela K. Birnbaum, PhD
Professor
Department of Experimental and Clinical Pharmacology
College of Pharmacy
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota

Nancy Borja-Hart, PharmD
Associate Professor
The University of Tennessee Health Science Center
College of Pharmacy
Nashville, Tennessee

Lindsey Childs-Kean, PharmD, MPH, BCPS
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Jonathan C. Cho, PharmD, MBA
Clinical Assistant Professor
The University of Texas at Tyler
Tyler, Texas

Michelle Chung, PharmD
Clinical Pharmacy Specialist—Cardiology

NF/SG Veterans Medical Center
Gainesville, Florida

Jeannine M. Conway, PharmD
Associate Professor
College of Pharmacy
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota

Kevin Cowart, PharmD, MPH, BCACP
Assistant Professor
College of Pharmacy
University of South Florida
Tampa, Florida

Zachary L. Cox, PharmD
Associate Professor
College of Pharmacy
Lipscomb University
Heart Failure Clinical Pharmacist
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Stacey Curtis, PharmD
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Eric Dietrich, PharmD, BCPS
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Lori Dupree, PharmD, BCPS
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Jacksonville, Florida

Eric F. Egelund, PharmD, PhD
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy

University of Florida
Jacksonville, Florida

Carinda Feild, PharmD, FCCM
Clinical Associate Professor
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
College of Pharmacy
University of Florida
St. Petersburg, Florida

Chris Giordano, MD
Associate Professor
Department of Anesthesiology
College of Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida

Benjamin Gross, PharmD, MBA
Associate Professor
College of Pharmacy
Lipscomb University
Nashville, Tennessee
Clinical Pharmacist
Maury Regional Medical Group
Columbia, Tennessee

Jennifer Jebrock, PharmD, BCPS
Liver and GI Transplant Clinical Pharmacist
Jackson Memorial Hospital
Miami, Florida

Sandhya Jinesh, BPharm, MS, PharmD, RPh
Chief Pharmacist
West Haven Pharmacy
West Haven, Connecticut

Jacqueline Jourjy, PharmD, BCPS
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Orlando, Florida

Adonice Khoury, PharmD, BCPS

Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
UF Health Shands Hospital
Clinical Pharmacy Specialist
Gainesville, Florida

Jamie Kisgen, PharmD
Pharmacotherapy Specialist—Infectious Diseases
Sarasota Memorial Health Care System
Sarasota, Florida

Kenneth P. Klinker, PharmD
Clinical Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Kourtney LaPlant, PharmD, BCOP
Clinical Pharmacy Program Manager—Oncology
Department of Veterans Affairs
Gainesville, Florida

Robin Moorman Li, PharmD, BCACP, CPE
Clinical Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Jacksonville, Florida

Brandon Lopez, MD
Clinical Assistant Professor
Department of Anesthesiology
College of Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida

Paige May, PharmD, BCOP
Oncology Pharmacy Specialist
Malcom Randall VA Medical Center
Clinical Assistant Professor
University of Florida
Gainesville, Florida

Kyle Melin, PharmD, BCPS

Assistant Professor
School of Pharmacy
University of Puerto Rico
San Juan, Puerto Rico

Shannon Miller, PharmD, BCACP
Clinical Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Orlando, Florida

W. Cary Mobley, BS Pharmacy, PhD
Clinical Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Cynthia Moreau, PharmD, BCACP
Assistant Professor
College of Pharmacy
Nova Southeastern University
Fort Lauderdale, Florida

Carol Motycka, PharmD, BCACP
Clinical Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Jacksonville, Florida

Joseph Pardo, PharmD, BCPS-AQ ID, AAHIVP
Infectious Diseases Clinical Specialist
North Florida/South Georgia Veterans Health System
Gainesville, Florida

Kristyn Pardo, PharmD, BCPS
Ambulatory Care Clinical Specialist
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

Charles A. Peloquin, PharmD
Professor
College of Pharmacy
University of Florida

Gainesville, Florida

Joanna Peris, PhD
Associate Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Rajan Radhakrishnan, BPharm, MSc, PhD
Professor of Pharmacology
College of Medicine
Mohammed Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences
Dubai, United Arab Emirates

Jane Revollo, PharmD, BCPS
Kidney/Pancreas Transplant Clinical Pharmacist
Jackson Memorial Hospital
Miami, Florida

Jose A. Rey, MS, PharmD, BCPP
Professor
Nova Southeastern University
Davie, Florida
Clinical Psychopharmacologist
South Florida State Hospital
Pembroke Pines, Florida

Karen Sando, PharmD, BCACP, BC-ADM
Associate Professor
College of Pharmacy
Nova Southeastern University
Fort Lauderdale, Florida

Elizabeth Sherman, PharmD
Associate Professor
Nova Southeastern University
Fort Lauderdale, Florida
HIV/AIDS Clinical Pharmacy Specialist
Division of Infectious Disease
Memorial Healthcare System
Hollywood, Florida

Kaylie Smith, PharmD

Instructor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Dawn Sollee, PharmD
Assistant Director
Florida/USVI Poison Information Center—Jacksonville
Associate Professor
Department of Emergency Medicine
College of Medicine
University of Florida
Jacksonville, Florida

Joseph Spillane, PharmD, DABAT
Courtesy Associate Professor
Department of Emergency Medicine
College of Medicine
University of Florida
Jacksonville, Florida

Amy Talana, BS, PharmD
Instructor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Veena Venugopalan, PharmD
Clinical Assistant Professor
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Karen Whalen, PharmD, BCPS, FAPhA
Clinical Professor
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville, Florida

Emily Jaynes Winograd, PharmD
Clinical Toxicology/Emergency Medicine Fellow
Florida/USVI Poison Information Center—Jacksonville

Jacksonville, Florida

Marylee V. Worley, PharmD, BCPS
Assistant Professor
College of Pharmacy
Nova Southeastern University
Fort Lauderdale, Florida

Venkata Yellepeddi, BPharm, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
School of Medicine
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Revisores

Revisores docentes

Ronald Bolen, RN, BSN, CFRN, CEN, CCRN, EMT-P
Flight Nurse
Vanderbilt University LifeFlight
Nashville, Tennessee

Mary G. Flanagan, MS, PA-C
Associate Director
PA Program
Touro College
New York, New York

Eyad Qunaibi, PhD

Revisores estudiantes

Sarah Corral
Yewande Dayo
Wanda Lai
Lorenzo R. Sewanan
Melissa M. Vega

Ilustración y diseño gráfico

Michael Cooper
Cooper Graphic
www.cooper247.com

Claire Hess
hess2 Design
Louisville, Kentucky

Tabla de contenido

Autores colaboradores

Revisores

UNIDAD 1: Principios de la farmacoterapia

Capítulo 1: Farmacocinética

Venkata Yellepeddi

Capítulo 2: Interacciones fármaco-receptor y farmacodinamia

Joanna Peris

UNIDAD II: Fármacos que afectan el sistema nervioso autónomo

Capítulo 3: El sistema nervioso autónomo

Rajan Radhakrishnan

Capítulo 4: Agonistas colinérgicos

Rajan Radhakrishnan

Capítulo 5: Antagonistas colinérgicos

Rajan Radhakrishnan y Carinda Feild

Capítulo 6: Agonistas adrenérgicos

Rajan Radhakrishnan

Capítulo 7: Antagonistas adrenérgicos

Rajan Radhakrishnan y Sandhya Jinesh

UNIDAD III: Fármacos que afectan el sistema nervioso central

Capítulo 8: Fármacos para enfermedades neurodegenerativas

Jose A. Rey

Capítulo 9: Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

Jose A. Rey

Capítulo 10: Antidepresivos

Jose A. Rey

11: Fármacos antipsicóticos

Jose A. Rey

Capítulo 12: Fármacos para la epilepsia

Jeannine M. Conway y Angela K. Birnbaum

Capítulo 13: Anestésicos

Brandon Lopez y Chris Giordano

Capítulo 14: Opioides

Robin Moorman Li

Capítulo 15: Estimulantes del sistema nervioso central

Jose A. Rey

UNIDAD IV: Fármacos que afectan el sistema cardiovascular

Capítulo 16: Antihipertensivos

Benjamin Gross

Capítulo 17: Diuréticos

Zachary L. Cox

Capítulo 18: Fármacos para la insuficiencia cardiaca

Shawn Anderson y Katherine Vogel Anderson

Capítulo 19: Antiarrítmicos

Shawn Anderson y Michelle Chung

Capítulo 20: Fármacos antianginosos

Kristyn Pardo

Capítulo 21: Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios

Katherine Vogel Anderson y Kaylie Smith

Capítulo 22: Fármacos para hiperlipidemia

Karen Sando y Kevin Cowart

UNIDAD V: Fármacos que afectan el sistema endocrino

Capítulo 23: Hipófisis y tiroides

Capítulo 24: Fármacos para diabetes

Karen Whalen y Cynthia Moreau

Capítulo 25: Estrógenos y andrógenos

Karen Whalen

Capítulo 26: Hormonas suprarrenales

Shannon Miller y Karen Whalen

Capítulo 27: Fármacos que afectan el metabolismo óseo

Karen Whalen

UNIDAD VI: Fármacos quimioterapéuticos

Capítulo 28: Principios del tratamiento antimicrobiano

Jamie Kisgen

Capítulo 29: Inhibidores de la pared celular

Veena Venugopalan y Kenneth P. Klinker

Capítulo 30: Inhibidores de la síntesis de proteínas

Jacqueline Jourjy

Capítulo 31: Quinolonas, antagonistas del ácido fólico y antisépticos de vías urinarias

Kenneth P. Klinker y Joseph Pardo

Capítulo 32: Fármacos antimicobacterianos

Charles A. Peloquin y Eric F. Egelund

Capítulo 33: Fármacos antimicóticos

Lindsey Childs-Kean

Capítulo 34: Fármacos antivirales

Elizabeth Sherman

Capítulo 35: Fármacos anticancerosos

Kourtney LaPlant y Paige May

Capítulo 36: Inmunosupresores

Jennifer Jebrock y Jane Revollo

UNIDAD VII: Temas especiales en farmacología

Capítulo 37: Histamina y serotonina

Nancy Borja-Hart y Carol Motycka

Capítulo 38: Agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos

Eric Dietrich y Amy Talana

Capítulo 39: Fármacos para trastornos del aparato respiratorio

Kyle Melin

Capítulo 40: Fármacos gastrointestinales y antieméticos

Carol Motycka y Adonice Khoury

Capítulo 41: Fármacos para trastornos urológicos

Katherine Vogel Anderson y Kaylie Smith

Capítulo 42: Fármacos para anemia

Lori Dupree

Capítulo 43: Fármacos para trastornos dermatológicos

Stacey Curtis y Cary Mobley

Capítulo 44: Toxicología clínica

Dawn Sollee y Emily Jaynes Winograd

Capítulo 45: Sustancias de abuso

Carol Motycka y Joseph Spillane

Capítulo 46: Fármacos antiprotozoarios

Marylee V. Worley y Jonathan C. Cho

Capítulo 47: Fármacos antihelmínticos

Jonathan C. Cho y Marylee V. Worley

Índice alfabético de materias

Créditos de figuras

UNIDAD I:
Principios de la farmacoterapia

Farmacocinética

1

Venkata Yellepeddi

I. GENERALIDADES

La farmacocinética se refiere a lo que el cuerpo hace con un fármaco, en tanto que la farmacodinamia (*véase* el capítulo 2) describe lo que el fármaco hace con el cuerpo. Hay cuatro propiedades farmacocinéticas que determinan el inicio, la intensidad y la duración de la acción farmacológica (figura 1-1):

- **Absorción:** primera, la absorción desde el sitio de administración permite la entrada del fármaco (ya sea de forma directa o indirecta) en el plasma.
- **Distribución:** segunda, el fármaco puede dejar el torrente sanguíneo de forma reversible y distribuirse en los líquidos intersticiales e intracelulares.
- **Metabolismo:** tercera, el fármaco puede biotransformarse a través del metabolismo hepático o de otros tejidos.
- **Eliminación:** por último, el fármaco y sus metabolitos son eliminados del cuerpo en la orina, la bilis o las heces.

Al usar sus conocimientos sobre parámetros farmacocinéticos, los médicos pueden diseñar esquemas farmacológicos óptimos, lo que incluye la vía de administración, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento.

II. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

La vía de administración se determina por las propiedades del fármaco (p. ej., solubilidad en agua o lípidos, ionización) y por los objetivos terapéuticos (p. ej., la necesidad de un inicio rápido, la necesidad de tratamiento a largo plazo o la restricción del transporte a un sitio local). Las vías principales de administración de un fármaco incluyen enteral, parenteral y tópica, entre otras (figura 1-2).

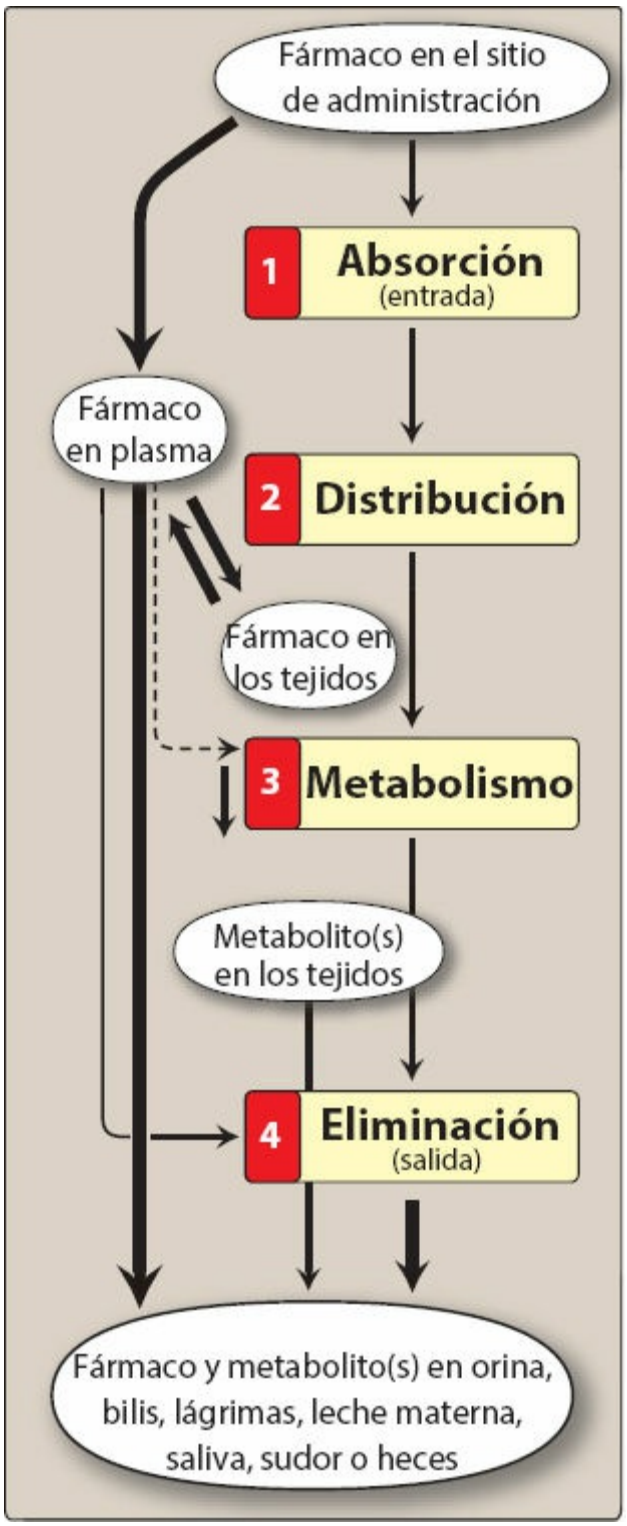


Figura 1-1
Representación esquemática de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco.

A. Enteral

La administración enteral (administrar un fármaco por la boca) es el método más frecuente, conveniente y económico de administrar un medicamento. Este puede tragarse, lo que permite su ingestión oral, o puede colocarse debajo de la lengua (sublingual) o entre las encías y la mejilla (bucal), facilitando la absorción directa hacia el torrente sanguíneo.

1. **Oral:** la administración oral proporciona muchas ventajas. Los medicamentos orales son fácilmente administrados por el propio paciente y las toxicidades, sobredosis o ambas de los fármacos orales pueden solucionarse fácilmente con antídotos, como el carbón activado. Sin embargo, las vías involucradas en la absorción oral de un fármaco son las más complicadas, y el bajo pH gástrico inactiva algunos medicamentos. Existe una amplia variedad de preparaciones orales incluyendo preparaciones con cubierta entérica y de liberación extendida.

   a. **Preparaciones con cubierta entérica:** una cubierta entérica es un recubrimiento químico que protege el medicamento del ácido gástrico, llevándolo entonces al intestino que es menos ácido, donde el recubrimiento se disuelve y libera el fármaco. La cubierta entérica es útil para ciertos fármacos (p. ej., *omeprazol*), que son ácido-lábiles y para fármacos que son irritantes para el estómago, como la *aspirina.*

   b. **Preparaciones de liberación extendida:** los medicamentos de liberación extendida (que se abrevian como ER, XR, XL, SR, etc.) tienen recubrimientos o ingredientes especiales que controlan la liberación del fármaco, lo que permite una absorción más lenta y una duración más prolongada de la acción. Las formulaciones de liberación extendida pueden administrarse a dosis menos frecuentes y mejorar así el cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación extendida pueden mantener las concentraciones dentro del rango terapéutico a lo largo de una mayor duración, en contraposición con las formas de dosificación de liberación inmediata, que pueden resultar en máximos y mínimos más prolongados en la concentración plasmática. Las formulaciones de liberación extendida son ventajosas para los fármacos con vida media breve. Por ejemplo, la vida media de la *morfina* oral es de 2 a 4 horas (h) y debe administrarse seis veces al día para proporcionar un alivio continuo del dolor. Sin embargo, solo se requieren dos dosis cuando se usan tabletas de liberación extendida.

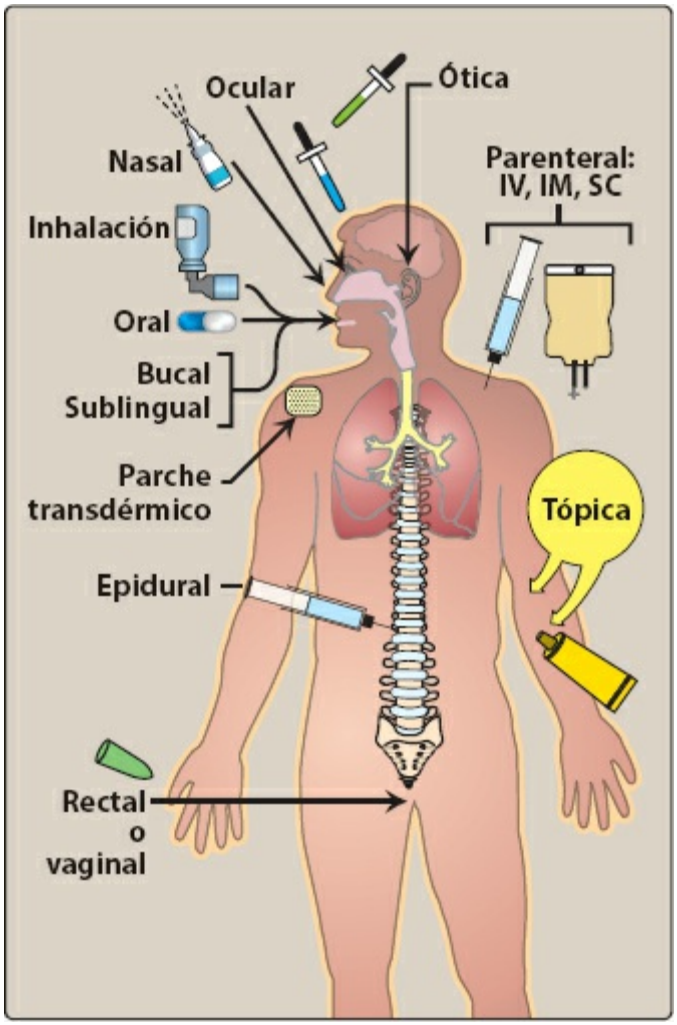


Figura 1-2
Vías usadas con frecuencia para la administración de fármacos. IV = intravenoso; IM = intramuscular; SC = subcutáneo.

2. **Sublingual/bucal:** la vía sublingual implica la colocación del medicamento debajo de la lengua. La vía bucal implica colocar el medicamento entre el carrillo y la encía. Las vías tanto sublingual como bucal de absorción tienen varias ventajas, que incluyen su facilidad de administración, absorción rápida, derivación del ambiente gastrointestinal agresivo y evitación del metabolismo de primer paso (*véase* la discusión del metabolismo de primer paso más adelante).

B. Parenteral

La vía parenteral introduce los fármacos directamente en la circulación sistémica. La administración parenteral se usa para fármacos que se absorben de forma deficiente en las vías gastrointestinales (p. ej., *heparina*) o inestables en las vías gastrointestinales (p. ej., *insulina*). La administración parenteral también se usa para pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral (pacientes inconscientes) y en casos en que se requiere un inicio rápido de la acción. La administración parenteral proporciona el mejor control sobre la dosis del fármaco administrada al cuerpo. Sin embargo, esta vía de administración es irreversible y

puede causar dolor, miedo, daño local a los tejidos e infecciones. Las cuatro principales vías parenterales son la intravascular (intravenosa o intraarterial), intramuscular, subcutánea e intradérmica (figura 1-3).

1. **Intravenosa (IV):** la inyección IV es la vía parenteral más frecuente. Es útil para fármacos que no se absorben por vía oral, como el bloqueador neuromuscular *rocuronio.* La administración IV permite un efecto rápido y un grado máximo de control sobre la cantidad de fármaco administrada. Cuando se inyecta en forma de bolo, la cantidad total del fármaco se administra a la circulación sistémica casi de inmediato. Si se administra como una infusión IV, el fármaco se infunde a lo largo de periodos más prolongados, lo que resulta en menores concentraciones plasmáticas máximas y en una mayor duración del fármaco circulante.
2. **Intramuscular (IM):** los fármacos administrados por vía IM pueden estar en soluciones acuosas, que se absorben con rapidez, o en preparaciones de depósito especializadas, que se absorben lentamente. Las preparaciones en depósito a menudo consisten en una suspensión de un fármaco en un vehículo no acuoso, como polietilenglicol. A medida que el vehículo se difunde por el músculo, el fármaco se precipita en el sitio de inyección. El fármaco después se disuelve lentamente, proporcionando una dosis sostenida a lo largo de un intervalo extendido.
3. **Subcutánea (SC):** igual que la inyección IM, la inyección SC proporciona absorción a través de difusión simple y es más lenta que la vía IV. La inyección SC minimiza los riesgos de hemólisis o trombosis relacionados con la inyección IV y puede proporcionar efectos constantes, lentos y sostenidos. Esta vía no debe usarse con fármacos que causan irritación tisular, debido a que puede haber dolor intenso y necrosis.
4. **Intradérmica (ID):** la vía intradérmica (ID) consiste en la inyección a la dermis, la capa más vascular de piel debajo de la epidermis. Los agentes para determinación diagnóstica y desensibilización suelen administrarse por esta vía.

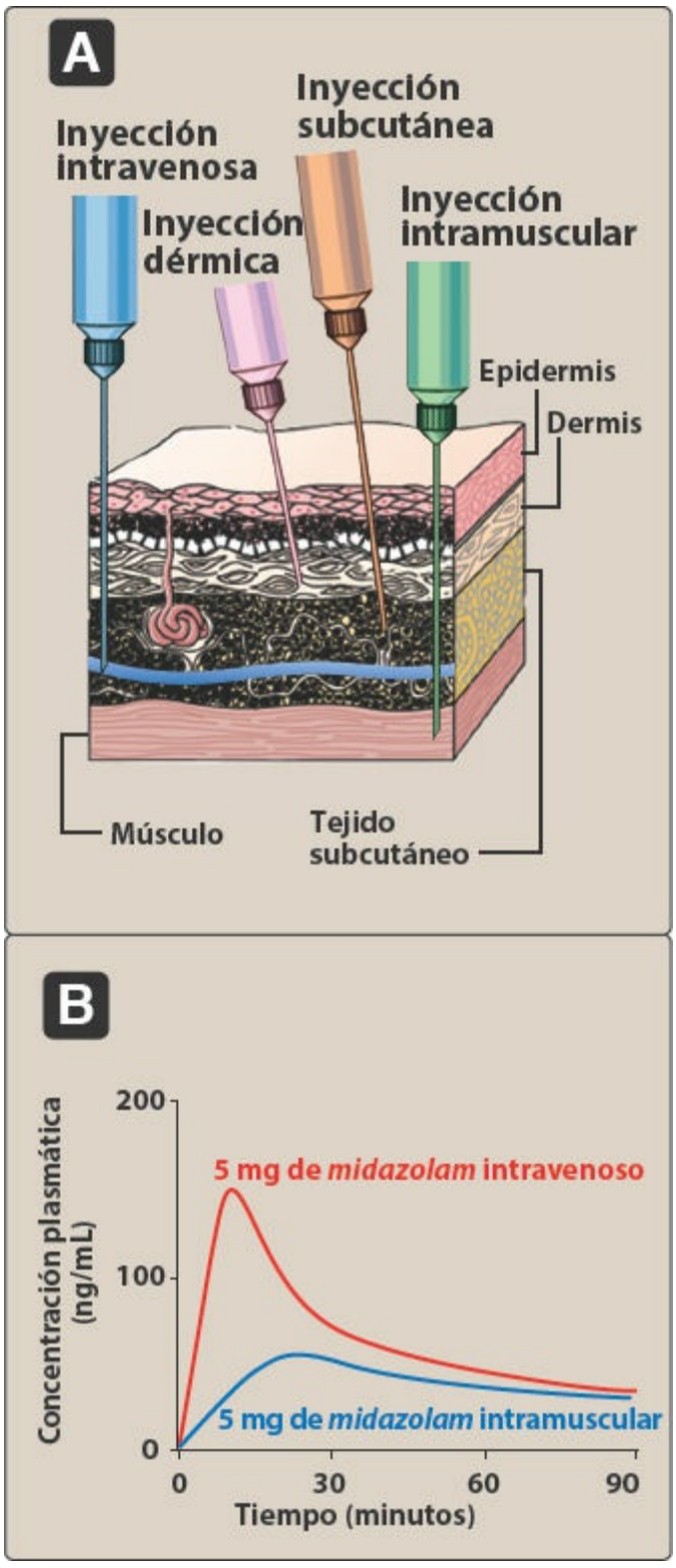


Figura 1-3
A. Representación esquemática de la inyección subcutánea e intramuscular. **B.** Concentraciones plasmáticas de *midazolam* después de inyección intravenosa e intramuscular.

C. Otros

1. **Inhalación oral y preparaciones nasales:** tanto la inhalación oral como las vías nasales de administración permiten suministrar con rapidez un fármaco a lo largo de una gran área de superficie de membranas mucosas de las vías

respiratorias y el epitelio pulmonar. Los efectos farmacológicos son casi tan rápidos como los de un bolo IV. Los fármacos que son gases (p. ej., algunos anestésicos) y aquellos que pueden dispersarse en aerosol se administran mediante inhalación. Esta vía es efectiva y conveniente para pacientes con trastornos respiratorios como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que el medicamento se administra directamente en el sitio de acción, con lo que se minimizan los efectos secundarios sistémicos. La vía nasal consiste en la administración tópica de medicamentos directamente en la nariz y se usa con frecuencia para pacientes con rinitis alérgica.

2. **Intratecal/intraventricular:** la barrera hematoencefálica suele retrasar o prevenir la absorción de los fármacos en el sistema nervioso central. Cuando se requiere de efectos locales y rápidos, es necesario introducir los fármacos directamente en el líquido cefalorraquídeo.
3. **Tópica:** la aplicación tópica se usa cuando se busca un efecto local del fármaco.
4. **Transdérmica:** esta vía de administración obtiene efectos sistémicos mediante la aplicación de medicamentos a la piel, por lo general mediante un parche transdérmico (figura 1-4). La velocidad de absorción puede variar de forma considerable, dependiendo de las características físicas de la piel en el sitio de aplicación, así como de la liposolubilidad del fármaco.
5. **Rectal:** debido a que 50% del drenaje de la región rectal evita la circulación portal, la biotransformación de fármacos por el hígado se minimiza con la administración rectal. La vía rectal tiene la ventaja adicional de prevenir la destrucción del fármaco en el ambiente gastrointestinal. Esta vía también es útil si el fármaco induce el vómito cuando se administra por vía oral o si el paciente está inconsciente. La absorción rectal suele ser errática e incompleta y muchos fármacos irritan la mucosa rectal. En la figura 1-5 se resumen las características de las vías frecuentes de administración, junto con ejemplos de fármacos.

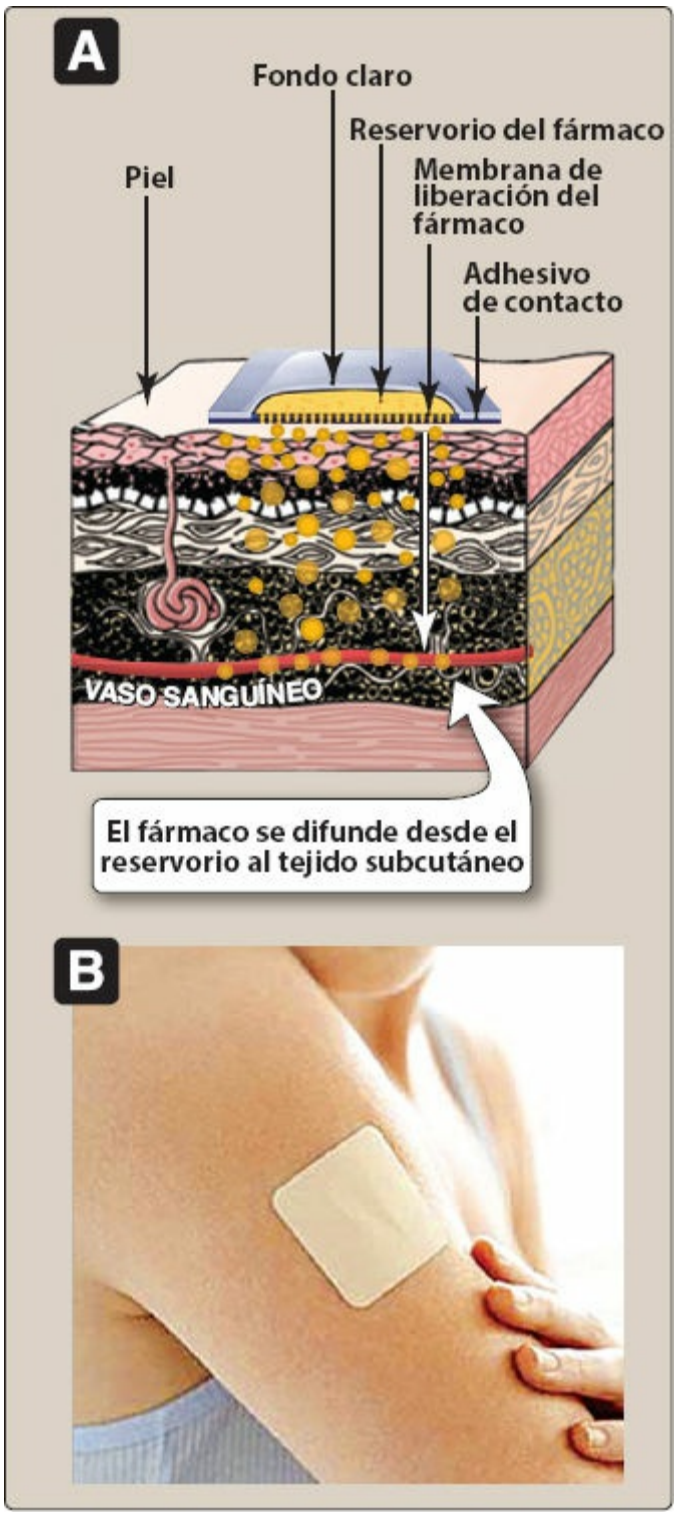


Figura 1-4
A. Representación esquemática de un parche transdérmico. **B.** Parche transdérmico de nicotina aplicado en el brazo.

III. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

La absorción es la transferencia de un fármaco del sitio de administración al torrente sanguíneo. La velocidad y extensión de absorción dependen del ambiente en que se absorbe el fármaco, las características químicas del mismo y su vía de administración

(que influye sobre la biodisponibilidad). Las vías de administración distintas a la intravenosa pueden resultar en absorción parcial y menor biodisponibilidad.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PATRÓN DE ABSORCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS	EJEMPLOS
Oral	• Variable; afectado por muchos factores	• Vía de administración más segura y más frecuente, conveniente y económica	• Absorción limitada de algunos medicamentos • Los alimentos pueden afectar la absorción • El cumplimiento del paciente es necesario • Los fármacos pueden metabolizarse antes de su absorción sistémica	• *Paracetamol*, tabletas • *Amoxicilina*, suspensión
Sublingual	• Depende del fármaco: Pocos fármacos (p. ej., *nitroglicerina*) tienen absorción sistémica directa y rápida La mayor parte de los fármacos se absorben de forma errática o incompleta	• Evita el efecto de primer paso • Deriva la destrucción por el ácido gástrico • Se mantiene la estabilidad del fármaco debido a que el pH de la saliva es relativamente neutro • Puede causar efectos farmacológicos inmediatos	• Limitado a cierto tipo de fármacos • Limitado a fármacos que pueden tomarse en pequeñas dosis • Puede perderse parte de la dosis farmacológica si se traga	• *Nitroglicerina* • *Buprenorfina*
Intravenosa	• No se requiere absorción	• Puede tener efectos inmediatos • Ideal si se administra en grandes volúmenes • Adecuado para sustancias irritantes y mezclas complejas • Valiosa en situaciones de urgencia • Se puede ajustar la dosis • Ideal para proteínas de alto peso molecular y fármacos peptídicos	• Inadecuado para sustancias oleosas • La inyección en bolo puede resultar en efectos adversos • La mayoría de las sustancias deben inyectarse lentamente • Se requiere de una técnica antiséptica estricta	• *Vancomicina* • *Heparina*
Intramuscular	• Depende de los diluyentes del fármaco: Solución acuosa, rápido Preparaciones en depósito: lento y sostenido	• Adecuada si el volumen del fármaco es moderada • Adecuada para vehículos oleosos y ciertas sustancias irritantes • Preferible a la intravenosa si el paciente se la administra a sí mismo	• Afecta a ciertas pruebas de laboratorio (creatina cinasa) • Puede ser dolorosa • Puede causar hemorragia intramuscular (evitar durante el tratamiento anticoagulante)	• *Haloperidol* • *Medroxiprogesterona* en depósito
Subcutánea	• Depende de los diluyentes del fármaco: Solución acuosa, rápido Preparaciones en depósito: lento y sostenido	• Adecuada para fármacos de liberación lenta • Ideal para suspensiones poco solubles	• Dolor o necrosis si el fármaco es irritante • Inadecuada para fármacos que se administran a grandes volúmenes	• *Epinefrina* • *Insulina* • *Heparina*
Inhalación	• Puede ocurrir absorción sistémica; esto no siempre es deseable	• La absorción es rápida; puede tener efectos inmediatos • Ideal para gases • Efectiva para pacientes con problemas respiratorios • La dosis puede ajustarse • Efecto localizado dirigido a los pulmones; se usan menores dosis en comparación con la administración oral o parenteral • Menos efectos secundarios sistémicos	• Vía más adictiva (el fármaco puede llegar al cerebro con rapidez) • El paciente puede tener dificultades para regular la dosis • Algunos pacientes pueden tener dificultades para usar inhaladores	• *Salbutamol* • *Fluticasona*
Tópica	• Variable; afectada por el trastorno cutáneo, área de piel y otros factores	• Adecuada cuando se desea un efecto local del fármaco • Puede usarse para productos cutáneos, oculares, intravaginales e intranasales • Minimiza la absorción sistémica • Fácil para el paciente	• Puede ocurrir cierta absorción sistémica • Inadecuada para fármacos con un alto peso molecular o una mala liposolubilidad	• *Clotrimazol, crema* • *Hidrocortisona, crema* • *Timolol, gotas para los ojos*
Transdérmica (parche)	• Lenta y sostenida	• Deriva el efecto de primer paso • Conveniente e indolora • Ideal para fármacos que son lipofílicos y tienen una mala biodisponibilidad oral • Ideal para fármacos que se eliminan rápidamente del cuerpo	• Algunos pacientes son alérgicos a los parches, que pueden causar irritación • El fármaco debe ser altamente lipofílico • Puede causar una administración retrasada del fármaco al sitio farmacológico de acción • Se limita a fármacos que pueden tomarse en pequeñas dosis diarias	• *Nitroglicerina* • *Nicotina* • *Escopolamina*
Rectal	• Errática y variable	• Evita parcialmente el efecto del primer paso • Deriva la destrucción por el ácido gástrico • Ideal si el fármaco causa vómito • Ideal en pacientes que están vomitando o comatosos	• Los fármacos pueden irritar la mucosa rectal • No es una vía bien aceptada	• *Bisacodil* • *Prometacina*

Figura 1-5
Patrón de absorción, ventajas y desventajas de las vías de administración más frecuentes.

A. Mecanismos de absorción de fármacos a partir de la vía gastrointestinal

Dependiendo de sus propiedades químicas, los fármacos pueden absorberse a partir del tracto gastrointestinal mediante difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo o endocitosis (figura 1-6).

1. **Difusión pasiva:** la fuerza que impulsa la difusión pasiva de un fármaco es el gradiente de concentración a través de una membrana que separa dos compartimientos del cuerpo. En otras palabras, el fármaco se mueve de un área de alta concentración a una de menor concentración. La difusión pasiva no involucra a un transportador, no es saturable y muestra una baja especificidad estructural. La gran mayoría de los fármacos se absorbe mediante este mecanismo. Los fármacos hidrosolubles penetran la membrana celular a través de canales acuosos o poros, en tanto que los fármacos liposolubles se mueven sin problema a través de la mayoría de las membranas biológicas debido a la solubilidad en las bicapas de la membrana lipídica.
2. **Difusión facilitada:** otros agentes pueden entrar a la célula a través de proteínas transportadoras transmembranas que facilitan el paso de moléculas de gran tamaño. Estas proteínas transportadoras sufren cambios conformacionales, lo que permite el paso de fármacos o moléculas endógenas en el interior de las células. Este proceso se conoce como difusión facilitada. No requiere energía, puede ser saturada y puede verse inhibida por compuestos que compiten por el transportador.
3. **Transporte activo:** este modo de entrada del fármaco también incluye a proteínas transportadoras específicas que abarcan la membrana. Sin embargo, el transporte activo es dependiente de energía, impulsado por la hidrólisis de adenosina trifosfato (ATP). Es capaz de mover los fármacos contra un gradiente de concentración de una región de baja concentración farmacológica a una de mayor concentración. El proceso es saturable. Los sistemas de transporte activo son selectivos y pueden inhibirse de forma competitiva por otras sustancias cotransportadas.
4. **Endocitosis y exocitosis:** este tipo de absorción se usa para transportar fármacos de un tamaño excepcionalmente grande a través de la membrana celular. La endocitosis consiste en la membrana celular que rodea el fármaco y lo transporta al interior de la célula al atraer una vesícula llena del fármaco. La exocitosis es lo inverso de la endocitosis. Muchas células usan exocitosis para secretar sustancias fuera de la célula mediante un proceso similar de formación de vesículas. La vitamina B_{12} se transporta a través de la pared intestinal por endocitosis, en tanto que ciertos neurotransmisores (p. ej., norepinefrina) se almacenan en vesículas intracelulares en la terminal nerviosa y se liberan por exocitosis.

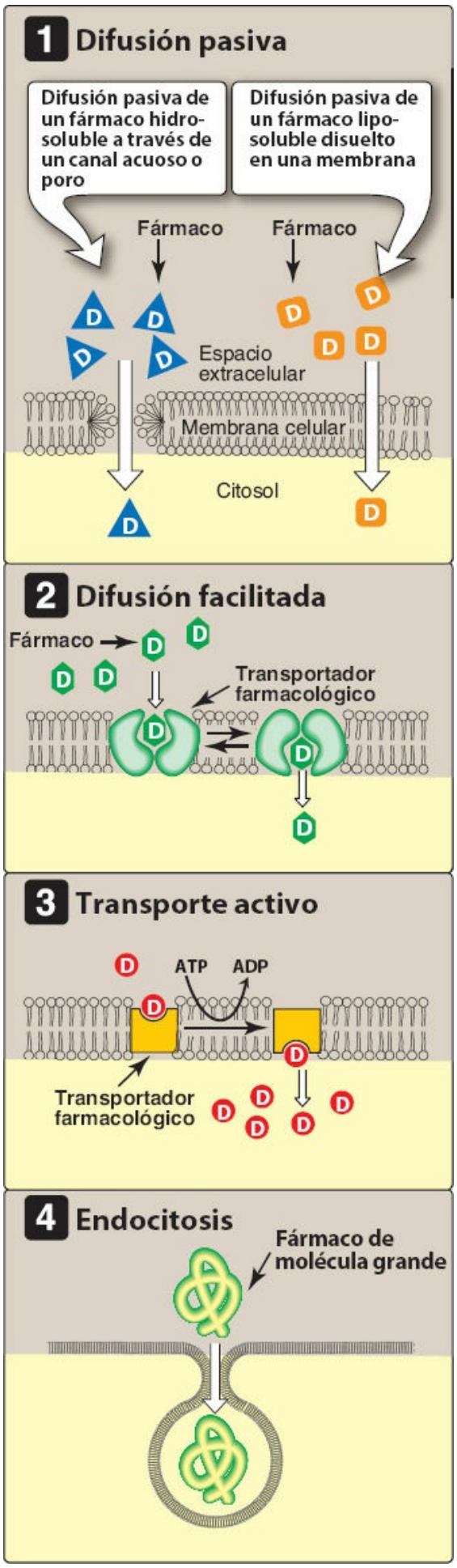

1 Difusión pasiva
Difusión pasiva de un fármaco hidro-soluble a través de un canal acuoso o poro
Difusión pasiva de un fármaco lipo-soluble disuelto en una membrana
Fármaco
Fármaco
Espacio extracelular
Membrana celular
Citosol
2 Difusión facilitada
Fármaco
Transportador farmacológico
3 Transporte activo
ATP
ADP
Transportador farmacológico
4 Endocitosis
Fármaco de molécula grande

Figura 1-6
Representación esquemática de fármacos que cruzan la membrana celular. ADP = adenosina difosfato; ATP = adenosina trifosfato.

B. Factores que influyen sobre la absorción

1. **Efecto del pH sobre la absorción del fármaco:** la mayoría de los fármacos son ácidos débiles o bases débiles. Los fármacos ácidos (HA) liberan un protón (H^+), produciendo un anión (A^-) cargado:

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

Las bases débiles (BH^+) también pueden liberar un H^+. Sin embargo, la forma protonada de los fármacos básicos suele estar cargada y la pérdida de un protón produce la base sin cambio (B):

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

Un fármaco pasa a través de las membranas con mayor facilidad si no ha sufrido cambios (figura 1-7). Por lo tanto, para un ácido débil, la HA protonada no cambiada puede permear a través de las membranas y A^- no puede. Para una base débil, la forma B sin cambios penetra a través de la membrana celular, pero la forma protonada BH^+ no. Por lo tanto, la concentración efectiva de la forma permeable de cada fármaco en su sitio de absorción está determinada por las concentraciones relativas de las formas con cambio y sin cambio. La relación entre las dos formas está, a su vez, determinada por el pH en el sitio de absorción y por la potencia del ácido o base débil, que está representada por la constante de ionización, pK_a (figura 1-8). [Nota: la pK_a es una medida de la potencia de la interacción de un compuesto con un protón. Entre más baja sea la pK_a de un fármaco, más ácido es. A la inversa, entre mayor sea la pK_a, más básico es el fármaco]. Se logra el equilibrio de distribución cuando la forma permeable de un fármaco alcanza una concentración igual en todos los espacios de agua del cuerpo.

2. **Flujo de sangre al sitio de absorción:** los intestinos reciben mucho más flujo sanguíneo que el estómago, por lo que se favorece la absorción intestinal frente a la gástrica. [Nota: el choque reduce en gran medida el flujo de sangre a los tejidos cutáneos, con lo que se minimiza la absorción de la administración SC].
3. **Área de superficie total disponible para absorción:** con una superficie rica en borde en cepillo que contiene microvellosidades, el intestino tiene un área de superficie de unas mil veces la del estómago, haciendo más eficiente la absorción del fármaco a lo largo del intestino.
4. **Tiempo de contacto en la superficie de absorción:** si un fármaco se mueve a partir del tracto gastrointestinal con gran rapidez, como puede pasar con la

diarrea intensa, no se absorbe bien. A la inversa, cualquier cosa que retrase el transporte del fármaco del estómago al intestino retrasa la velocidad de absorción. [Nota: la presencia de alimento en el estómago tanto diluye el fármaco como hace más lento el vaciado gástrico. Por lo tanto, un fármaco que se toma con alimentos por lo general se absorbe con mayor lentitud].

5. **Expresión de glucoproteína P:** la glucoproteína P es una proteína transportadora de membrana responsable de transportar varias moléculas, lo que incluye fármacos, a través de membranas (figura 1-9). Se expresa en tejidos a lo largo del cuerpo, incluyendo el hígado, los riñones, la placenta, los intestinos y los capilares cerebrales y participa en la transportación de fármacos de los tejidos a la sangre. Esto es, "bombea" fármacos fuera de las células. Así, en áreas de alta expresión, la glucoproteína P reduce la absorción de fármacos. Además de transportar muchos fármacos fuera de las células, también se relaciona con resistencia a múltiples fármacos.

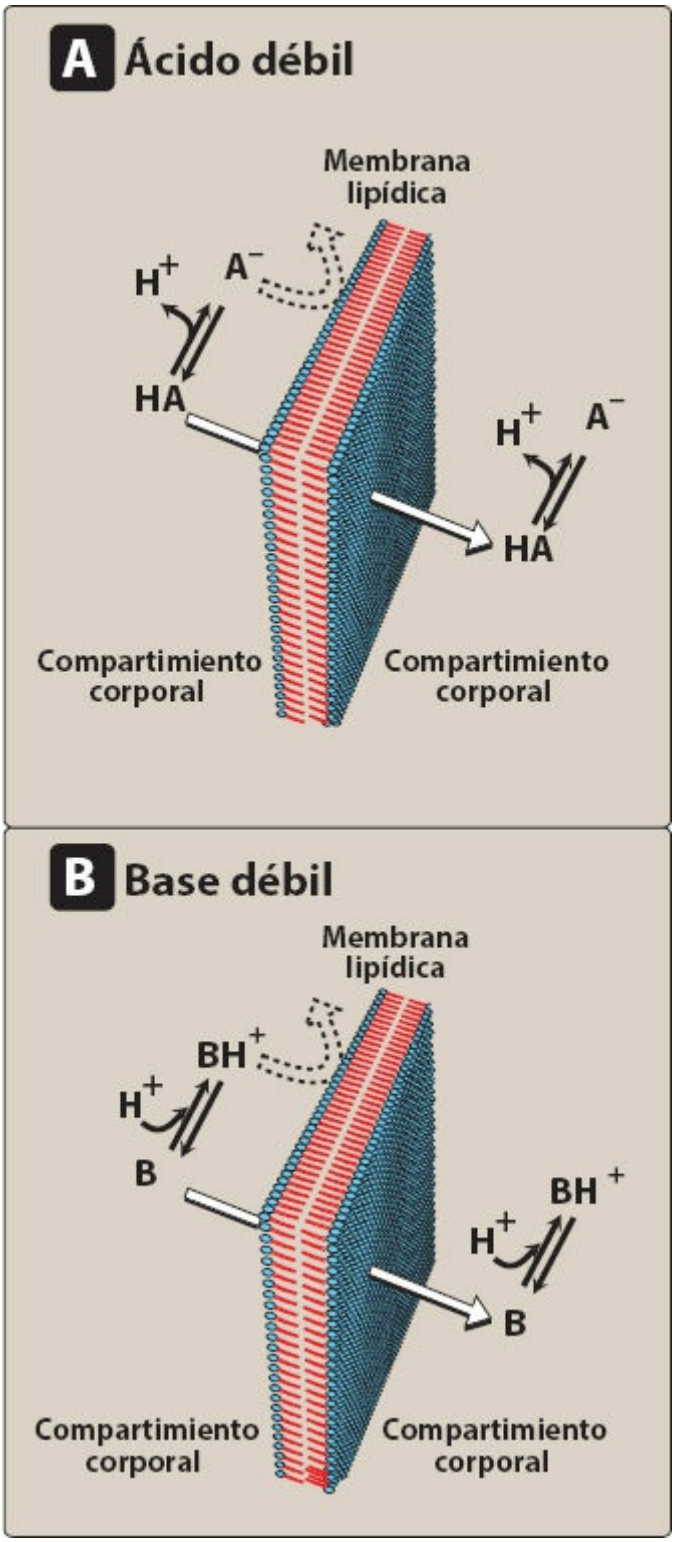


Figura 1-7
A. Difusión de la forma no ionizada de un ácido débil a través de la membrana lipídica. **B.** Difusión de la forma no ionizada de una base débil a través de la membrana lipídica.

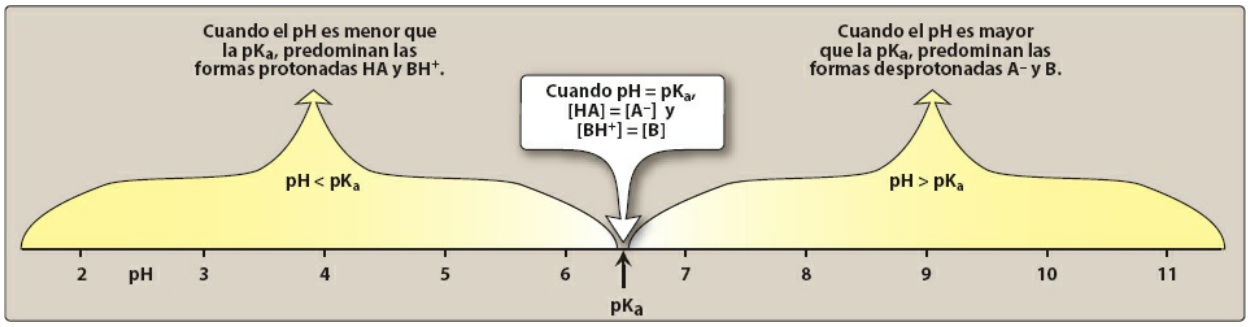


Figura 1-8
La distribución de un fármaco entre sus formas ionizada y no ionizada depende del pH del ambiente y la pK_a del fármaco. Para fines ilustrativos, al fármaco se le ha asignado una pK_a de 6.5.

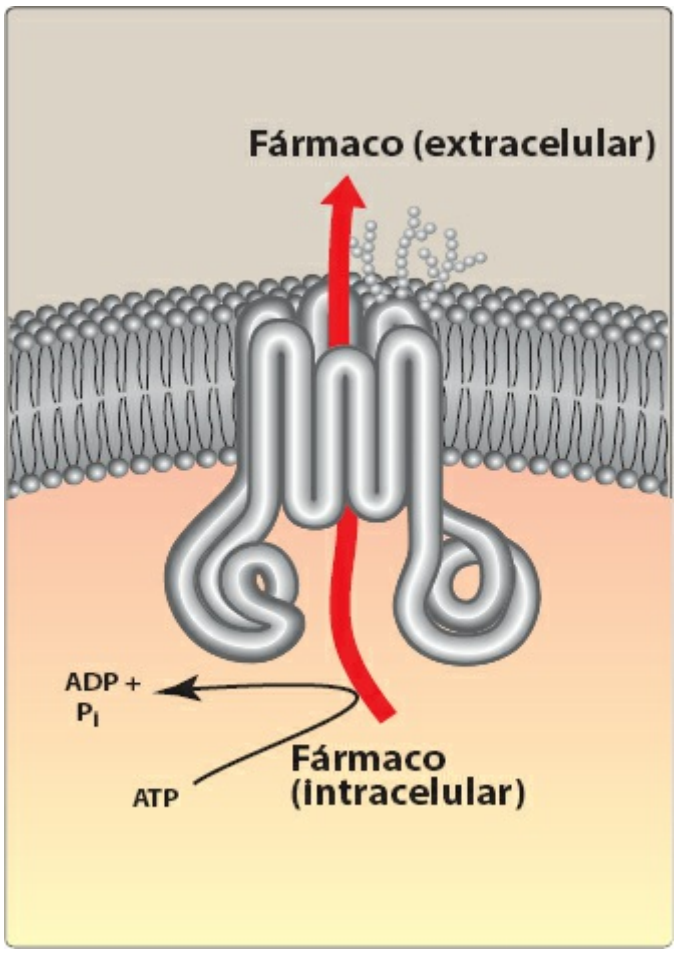


Figura 1-9
Las seis asas que abarcan la membrana de la glucoproteína P forman un canal central para el bombeo dependiente de ATP de los fármacos desde la célula.

C. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es la velocidad y grado al cual el fármaco administrado alcanza la circulación sistémica. Por ejemplo, si 100 mg de un fármaco se administra por vía oral y se absorben 70 mg sin cambios, la biodisponibilidad es de 0.7 o 70%. Determinar la biodisponibilidad es importante para calcular las dosis de fármaco para las vías no intravenosas de administración.

1. **Determinación de biodisponibilidad:** la biodisponibilidad se determina al comparar las concentraciones plasmáticas del fármaco después de una vía particular de administración (p. ej., administración oral) con concentraciones que se alcanzan mediante administración IV. Después de la administración IV, 100% del fármaco entra rápidamente a la circulación. Cuando el fármaco se administra por vía oral, solo parte de la dosis administrada aparece en el plasma. Al graficar las concentraciones plasmáticas del fármaco contra el tiempo, puede medirse el área bajo la curva (AUC). En la figura 1-10 representa de manera esquemática la determinación de la biodisponibilidad.
2. **Factores que influyen sobre la biodisponibilidad:** en contraste con la administración IV, que otorga una biodisponibilidad de 100%, los fármacos administrados por vía oral a menudo pasan por metabolismo de primer paso. Esta biotransformación, además de las características químicas y físicas del fármaco, determina la velocidad y grado al que el agente llega a la circulación sistémica.
    a. **Metabolismo hepático de primer paso:** cuando se absorbe un fármaco a partir del tracto gastrointestinal, entra a la circulación portal antes de entrar a la circulación sistémica (figura 1-11). Si el fármaco se metaboliza con rapidez en el hígado o en el intestino durante este paso inicial, la cantidad de fármaco sin cambio que entra a la circulación sistémica disminuye. Esto se conoce como metabolismo de primer paso. [Nota: el metabolismo de primer paso por el intestino o el hígado limita la eficacia de muchos medicamentos orales. Por ejemplo, más de 90% de la *nitroglicerina* se depura durante el metabolismo de primer paso. Por lo tanto, se administra de forma primaria mediante las vías sublingual, transdérmica o intravenosa]. Los fármacos con un metabolismo de primer paso alto deben recibirlo en dosis suficiente para asegurar que suficiente fármaco activo alcance el sitio de acción deseado.
    b. **Solubilidad del fármaco:** los fármacos muy hidrofílicos se absorben de forma deficiente debido a la incapacidad para cruzar las membranas celulares ricas en lípidos. Resulta paradójico que los fármacos que son extremadamente lipofílicos también se absorben de forma deficiente, debido a que son insolubles en los líquidos corporales acuosos y, por lo tanto, no pueden acceder a la superficie de las células. Para que un fármaco se absorba con facilidad, debe ser altamente lipofílico, pero con cierta solubilidad en soluciones acuosas. Este es un motivo por el cual muchos fármacos sean ácidos débiles o bases débiles.

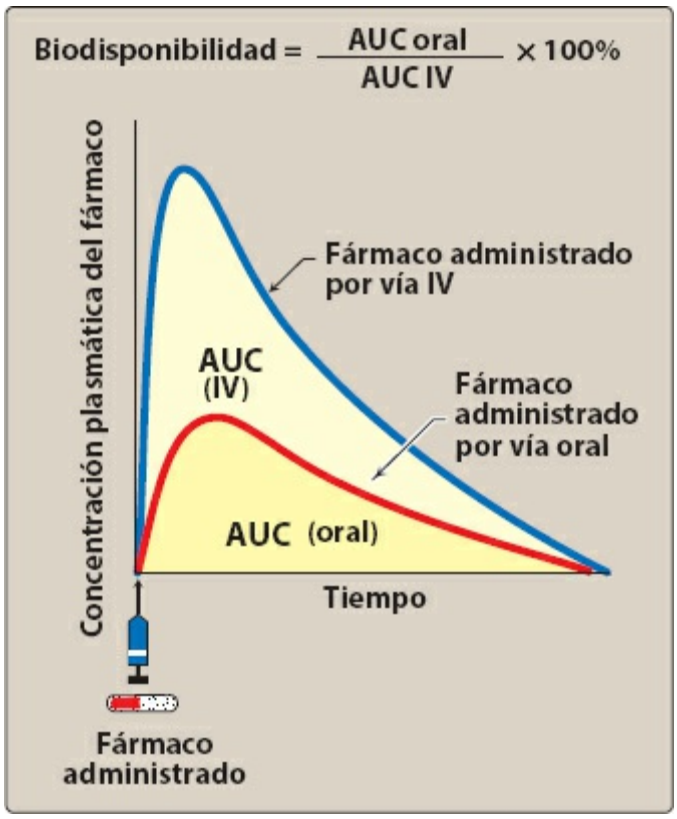


Figura 1-10
Determinación de la biodisponibilidad de un fármaco. AUC = área bajo la curva; IV = intravenoso.

c. **Inestabilidad química:** algunos fármacos, como la *penicilina G,* son inestables en el pH de los contenidos gástricos. Otros, como la *insulina,* se destruyen en las vías gastrointestinales por enzimas degradativas.

d. **Naturaleza de la formulación farmacológica:** la absorción del fármaco puede verse alterada por factores que no están relacionados con la química del fármaco. Por ejemplo, el tamaño de la partícula, la forma de la sal, el polimorfismo del cristal, el recubrimiento entérico y la presencia de excipientes (como agentes de unión y dispersión) pueden influir sobre la facilidad de disolución y, por lo tanto, alterar la velocidad de absorción.

D. Bioequivalencia y otros tipos de equivalencia

Dos formulaciones farmacológicas son bioequivalentes si muestran una biodisponibilidad comparable y tiempos similares para alcanzar concentraciones sanguíneas máximas. Dos formulaciones son terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes (Es decir, tienen la misma forma de dosis, contienen el mismo ingrediente activo a la misma potencia y usan la misma vía de administración) con perfiles clínicos y de seguridad similares. Así, la equivalencia terapéutica requiere que los principios activos sean bioequivalentes y farmacéuticamente equivalentes.

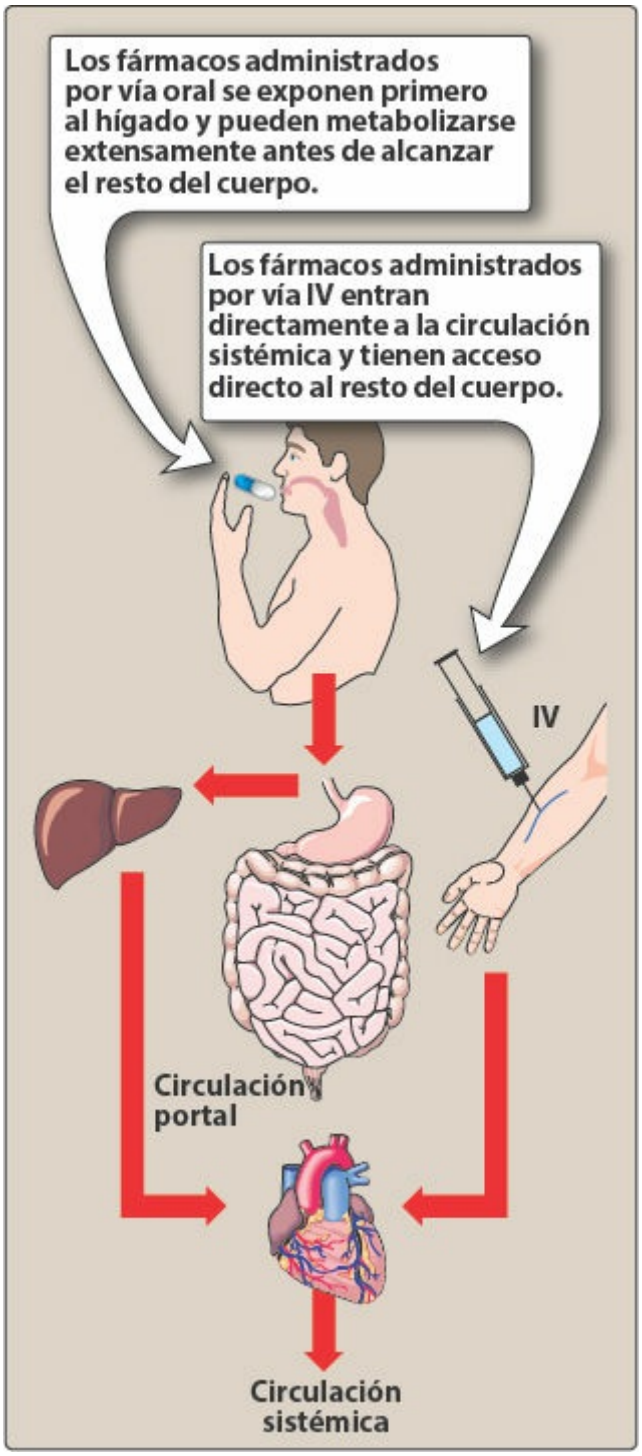


Figura 1-11
El metabolismo de primer paso puede ocurrir con fármacos que se administran por vía oral. IV = intravenoso.

IV. DISTRIBUCIÓN FARMACOLÓGICA

La distribución farmacológica es el proceso mediante el cual un fármaco deja de forma reversible el torrente sanguíneo y entra al líquido extracelular y a los tejidos. Para los fármacos administrados por vía IV, la absorción no es un factor y la fase inicial que sigue inmediatamente a la administración representa la fase de distribución, durante la cual el fármaco deja repetidamente la circulación y entra en

los tejidos (figura 1-12). La distribución de un fármaco desde el plasma al intersticio depende del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo local, la permeabilidad capilar, el volumen tisular, el grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y tisulares y la lipofilicidad relativa del fármaco.

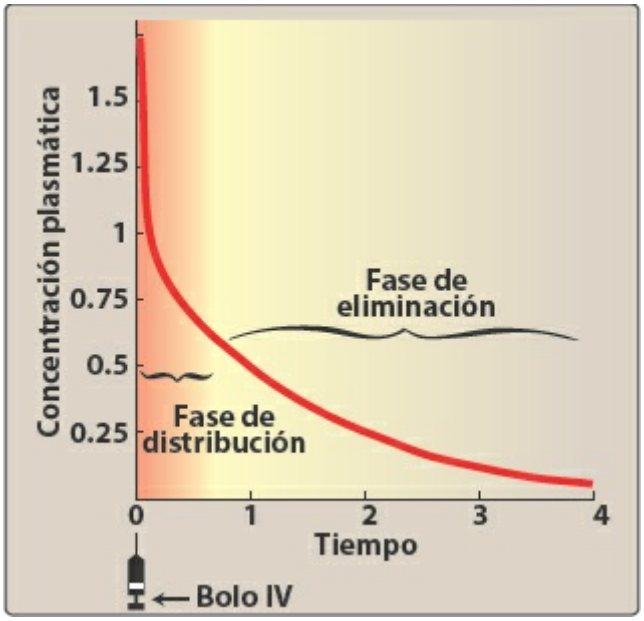


Figura 1-12
Concentraciones farmacológicas séricas después de una sola inyección del fármaco. Asumir que el fármaco se distribuye y se elimina de forma subsecuente.

A. Flujo de sangre

La velocidad del flujo de sangre a los capilares tisulares varía ampliamente. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a los "órganos ricos en vasos" (hígado, cerebro y riñones) es mayor que a los músculos esqueléticos. El tejido adiposo, la piel y las vísceras tienen velocidades incluso más bajas de flujo sanguíneo. La variación en el flujo sanguíneo explica parcialmente la breve duración de la hipnosis producida por un bolo IV de *propofol* (*véase* el capítulo 13). El flujo sanguíneo elevado, junto con la alta lipofilicidad de *propofol,* permite una distribución rápida al sistema nervioso central y produce anestesia. Una distribución subsecuente más lenta a los músculos esqueléticos y tejidos adiposos reduce la concentración plasmática de modo que el fármaco se difunda fuera del sistema nervioso central, en sentido descendente al gradiente de concentración, y se recupere la conciencia.

B. Permeabilidad capilar

La permeabilidad capilar se determina por la estructura capilar y por la naturaleza química del fármaco. La estructura capilar varía en términos de la fracción de la membrana basal expuesta por uniones de hendiduras entre las células endoteliales. En el hígado y el bazo, una porción significativa de la membrana basal está expuesta debido a grandes capilares discontinuos a través de los cuales pueden pasar grandes proteínas plasmáticas (figura 1-13A). En el cerebro, la estructura capilar es continua y no hay uniones en hendidura (figura 1-13B). Para entrar al cerebro, los fármacos deben pasar a través de las células endoteliales de los

capilares del sistema nervioso central o someterse a transporte activo. Por ejemplo, un transportador específico lleva *levodopa* hacia el cerebro. Los fármacos liposolubles penetran con facilidad el sistema nervioso central debido a que se disuelven en la membrana celular endotelial. En contraste, los fármacos ionizados o polares por lo general no consiguen entrar en el sistema nervioso central debido a que no pueden pasar a través de las células endoteliales que carecen de uniones de hendidura (figura 1-13C). Estas células estrechamente yuxtapuestas forman uniones estrechas que constituyen la barrera hematoencefálica.

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

1. **Unión a proteínas plasmáticas:** la unión reversible a proteínas plasmáticas aísla los fármacos en una forma no difundible y hace más lenta la transferencia fuera del compartimiento vascular. La albúmina es la principal proteína de unión al fármaco y puede actuar como un reservorio farmacológico. A medida que la concentración del fármaco libre disminuye debido a la eliminación, el fármaco unido se disocia de la albúmina. Esto mantiene la concentración de fármaco libre como una fracción constante del fármaco total en plasma.
2. **Unión a las proteínas tisulares:** muchos fármacos se acumulan en los tejidos, llevando a mayores concentraciones en tejidos que en líquido intersticial y sangre. Los fármacos pueden acumularse debido a la unión a lípidos, proteínas o ácidos nucleóticos. Los fármacos también pueden experimentar transporte activo hacia los tejidos. Los reservorios tisulares pueden servir como una fuente mayor del fármaco y prolongar sus acciones o causar toxicidad farmacológica local, (p. ej., acroleína, el metabolito de *ciclofosfamida,* puede causar cistitis hemorrágica debido a que se acumula en la vejiga).

D. Lipofilicidad

La naturaleza química de un fármaco influye en gran medida sobre su capacidad para cruzar las membranas celulares. Los fármacos lipofílicos se mueven con facilidad a través de la mayoría de las membranas biológicas. Estos fármacos se disuelven en las membranas lípidas y penetran la totalidad de la superficie celular. El principal factor que influye sobre la distribución de los fármacos lipofílicos es el flujo de sangre al área. En contraste, los fármacos hidrofílicos no penetran con facilidad la membrana celular y deben pasar a través de las uniones en hendidura.

E. Volumen de distribución

El volumen aparente de distribución, V_d, se define como el volumen de líquido que se requiere para contener la totalidad del fármaco en el cuerpo a la misma concentración medida en el plasma. Se calcula al dividir la dosis que eventualmente llega a la circulación sistémica entre la concentración plasmática al tiempo cero (C_0).

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

Aunque V_d no tiene ninguna base fisiológica o física, puede ser útil para comparar la distribución de un fármaco con los volúmenes de los compartimientos de agua en el cuerpo.

1. **Distribución en los compartimientos de agua en el cuerpo:** una vez que el fármaco entra al cuerpo, tiene el potencial de distribuirse en cualquiera de los tres compartimientos funcionales distintos de agua corporal o de quedar aislado en un sitio celular.

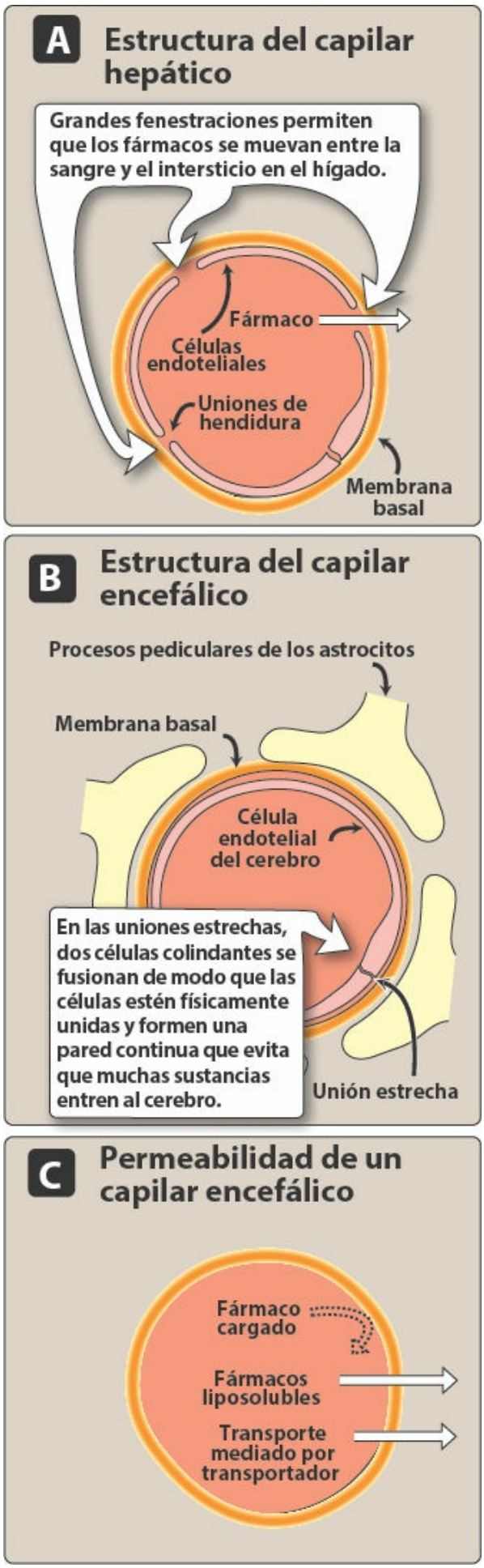

A
Estructura del capilar hepático
Grandes fenestraciones permiten que los fármacos se muevan entre la sangre y el intersticio en el hígado.
Fármaco
Células endoteliales
Uniones de hendidura
Membrana basal
B
Estructura del capilar encefálico
Procesos pediculares de los astrocitos
Membrana basal
Célula endotelial del cerebro
En las uniones estrechas, dos células colindantes se fusionan de modo que las células estén físicamente unidas y formen una pared continua que evita que muchas sustancias entren al cerebro.
Unión estrecha
C
Permeabilidad de un capilar encefálico
Fármaco cargado
Fármacos liposolubles
Transporte mediado por transportador

Figura 1-13
Corte transversal de los capilares hepáticos y encefálicos.

a. Compartimiento plasmático: si un fármaco tiene un alto peso molecular o está extensamente unido a proteína, es demasiado grande para pasar a través de las uniones de hendidura de los capilares y, por lo tanto, queda atrapado de forma efectiva dentro del compartimiento plasmático (vascular). Como resultado, tiene un V_d bajo que se aproxima al volumen plasmático o alrededor de 4 L en un individuo de 70 kg. La *heparina* (*véase* el capítulo 21) muestra este tipo de distribución.

b. Líquido extracelular: si un fármaco tiene bajo peso molecular pero es hidrofílico, puede pasar a través de las uniones de hendidura endoteliales de los capilares hacia el líquido intersticial. Sin embargo, los fármacos hidrofílicos no pueden moverse a través de las membranas lipídicas de las células para entrar en el líquido intracelular. Por lo tanto, estos fármacos se distribuyen a un volumen que es la suma del volumen plasmático y el líquido intersticial, que en conjunto constituyen el líquido extracelular (alrededor de 20% del peso corporal o 14 L en un individuo de 70 kg). Los antibióticos aminoglucósidos (*véase* el capítulo 30) muestran este tipo de distribución.

c. Agua corporal total: si un fármaco tiene un bajo peso molecular y tiene suficiente lipofilicidad, puede moverse hacia el intersticio a través de las uniones de hendidura y pasar a través de las membranas celulares hacia el líquido intracelular. Estos fármacos se distribuyen en un volumen de alrededor 60% del peso corporal o alrededor de 42 L en un individuo de 70 kg. El *etanol* exhibe este V_d aparente. [Nota: en general, un mayor V_d indica una mayor distribución hacia los tejidos; un menor V_d sugiere que se limita al plasma o el líquido extracelular].

2. Determinación del V_d: el hecho de que la depuración farmacológica suela ser un proceso de primer orden permite el cálculo de V_d. Primer orden significa que una fracción constante del fármaco se elimina por unidad de tiempo. Este proceso puede analizarse con mayor facilidad al graficar el logaritmo de la concentración farmacológica en plasma (C_p) frente al tiempo (figura 1-14). La concentración del fármaco en plasma puede extrapolarse de vuelta al tiempo cero (el tiempo del bolo IV) en el eje Y para determinar C_0, que es la concentración del fármaco que se alcanzaría si la fase de distribución ocurriera de forma instantánea. Esto permite que el V_d se calcule como

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

Por ejemplo, si 10 mg del fármaco se inyectan en un paciente y la concentración plasmática se extrapola de regreso al tiempo cero y C_0 = 1 mg/L

(de la gráfica en la figura 1-14B), entonces V_d = 10 mg/1 mg/L = 10 L.

3. **Efecto del V_d en la vida media del fármaco:** el V_d tiene una importante influencia en la vida media de un fármaco porque la eliminación del fármaco depende de la cantidad de medicamento que llega al hígado o al riñón (u otros órganos donde ocurre el metabolismo) por unidad de tiempo. La llegada del fármaco a los órganos de eliminación depende no solo del flujo de sangre, sino también de la fracción del fármaco en plasma. Si el fármaco tiene un gran V_d, la mayoría se encuentra en el espacio extraplasmático y no está disponible para los órganos de excreción. Por lo tanto, cualquier factor que aumenta el V_d puede aumentar la vida media y extender la duración de la acción del fármaco. [Nota: un V_d excepcionalmente grande indica un secuestro considerable del fármaco en algunos tejidos o compartimientos].

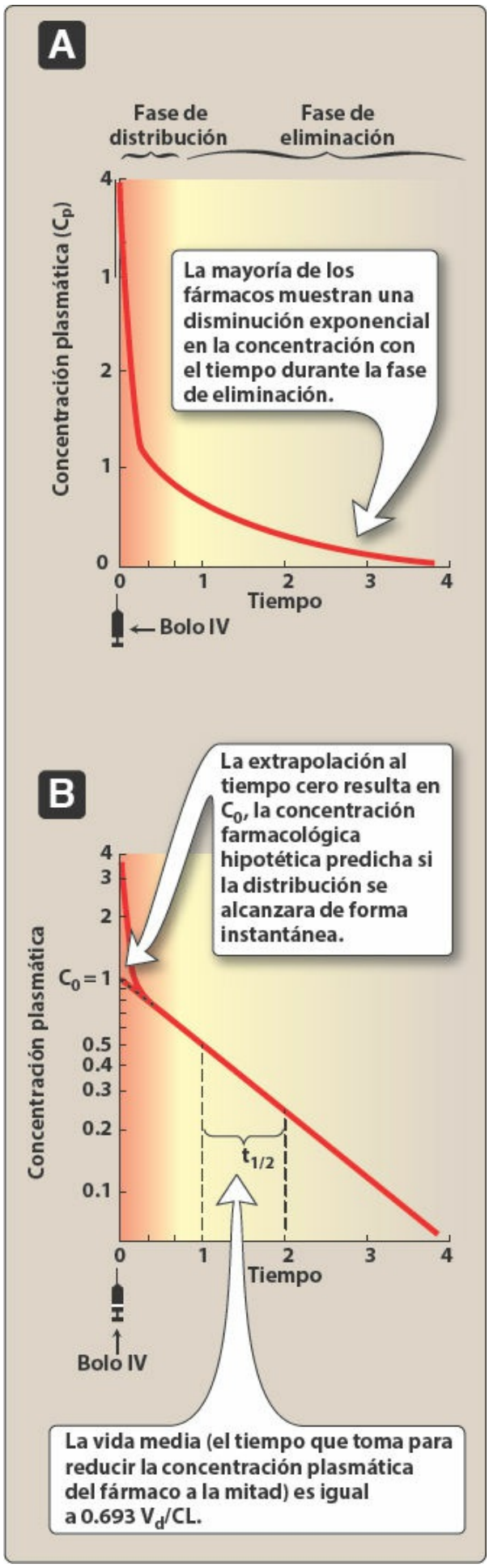

A
Fase de distribución
Fase de eliminación
Concentración plasmática (C_p)
La mayoría de los fármacos muestran una disminución exponencial en la concentración con el tiempo durante la fase de eliminación.
Tiempo
Bolo IV
B
La extrapolación al tiempo cero resulta en C_0, la concentración farmacológica hipotética predicha si la distribución se alcanzara de forma instantánea.
Concentración plasmática
$C_0 = 1$
$t_{1/2}$
Tiempo
Bolo IV
La vida media (el tiempo que toma para reducir la concentración plasmática del fármaco a la mitad) es igual a 0.693 V_d/CL.

Figura 1-14
Concentraciones farmacológicas en plasma después de una sola inyección del fármaco en el tiempo = 0. **A.** Los datos de concentración se grafican en una escala lineal. **B.** Los datos de concentración se grafican en una escala logarítmica.

V. DEPURACIÓN FARMACOLÓGICA A TRAVÉS DEL METABOLISMO

Una vez que el fármaco entra al cuerpo, comienza el proceso de eliminación. Las tres vías principales de eliminación son el metabolismo hepático, la eliminación biliar y la excreción urinaria. [Nota: la expulsión es la eliminación irreversible de un fármaco del cuerpo. Implica biotransformación (metabolismo farmacológico) y excreción. La excreción es la eliminación del fármaco intacto del cuerpo]. En conjunto, estos procesos de eliminación disminuyen la concentración plasmática de forma exponencial. Esto es, una fracción constante del fármaco se elimina en una unidad de tiempo determinada (figura 1-14A). El metabolismo resulta en productos con una mayor polaridad, que permite que se elimine el fármaco. La depuración (CL) estima el volumen de sangre del que se depura el fármaco por unidad de tiempo. La CL total es un estimado compuesto que refleja todos los mecanismos de eliminación farmacológica y se calcula como sigue:

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

donde $t_{1/2}$ es la vida media de eliminación, V_d es el volumen aparente de distribución y 0.693 es la constante logarítmica natural. La vida media del fármaco a menudo se usa como una medida de la CL del fármaco, debido a que, para muchos fármacos, V_d es una constante.

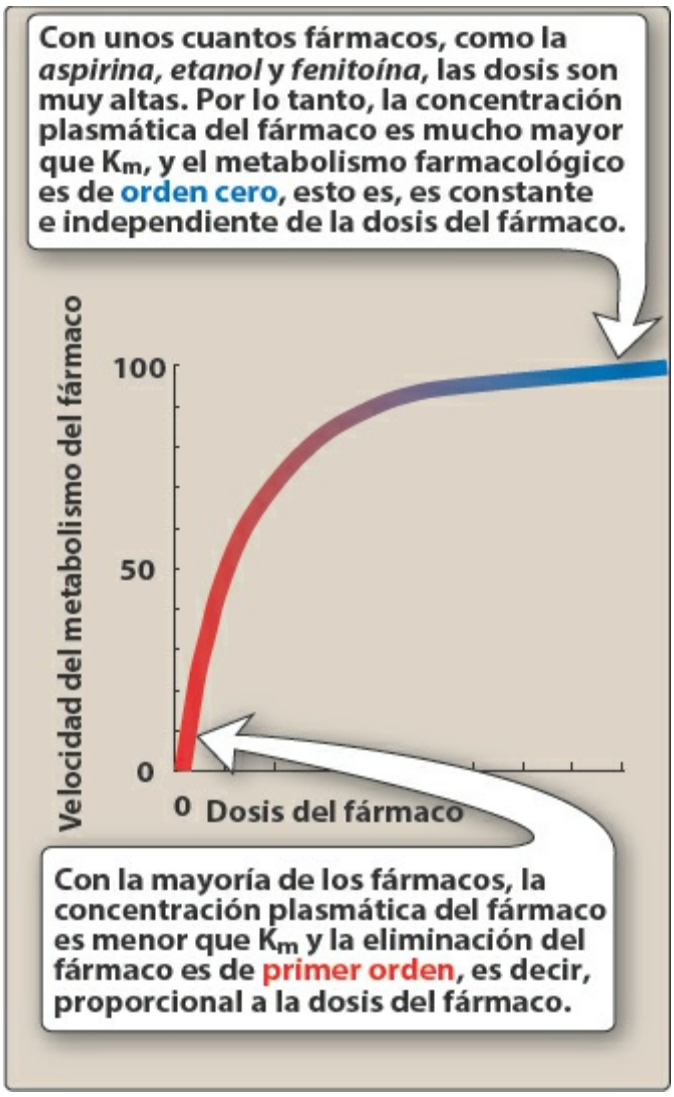


Figura 1-15
Efecto de la dosis del fármaco sobre la velocidad del metabolismo.

A. Cinética del metabolismo

1. **Cinética de primer orden:** la transformación metabólica de los fármacos es catalizada por enzimas y la mayoría de las reacciones obedecen a la cinética de Michaelis-Menten, donde K_m es la constante de Michaelis (la concentración del sustrato a la mitad de su velocidad máxima).

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

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

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

Esto es, la velocidad del metabolismo del fármaco y de eliminación es directamente proporcional a la concentración del fármaco libre y se observa una cinética de primer orden (figura 11-15). Esto significa que una fracción constante del fármaco se metaboliza por unidad de tiempo (es decir, con cada vida media, la concentración disminuye en 50%). La cinética de primer orden también se conoce como cinética lineal.

2. **Cinética de orden cero:** con unos cuantos fármacos, como la *aspirina, etanol* y *fenitoína,* las dosis son muy grandes. Por lo tanto, [C] es mucho mayor que K_m, y la ecuación de velocidad se vuelve

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

La enzima es saturada por una elevada concentración de fármaco libre y la velocidad del metabolismo permanece constante con el tiempo. Esto se conoce como cinética de orden cero (también llamada cinética no lineal). Una cantidad constante del fármaco se metaboliza por unidad de tiempo. La tasa de eliminación es constante y no depende de la concentración del fármaco.

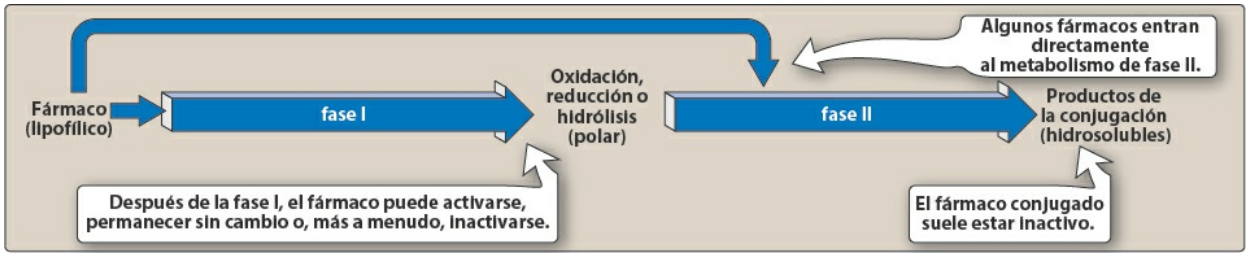


Figura 1-16
Biotransformación de los fármacos.

B. Reacciones del metabolismo del fármaco

El riñón no puede excretar de forma eficiente los fármacos lipofílicos que cruzan con facilidad las membranas celulares y se reabsorben en los túbulos contorneados distales. Por lo tanto, los agentes liposolubles se metabolizan primero en sustancias más polares (hidrofílicas) en el hígado mediante dos grupos generales de reacciones, llamadas de fase I y de fase II (figura 1-16).

1. **Fase I:** las reacciones de fase I convierten fármacos lipofílicos en moléculas más polares al introducir o desenmascarar un grupo funcional polar, como –OH o $–NH_2$. Las reacciones de fase I suelen involucrar reducción, oxidación o hidrólisis. El metabolismo de fase I puede aumentar, disminuir o no tener efecto alguno sobre la actividad farmacológica.

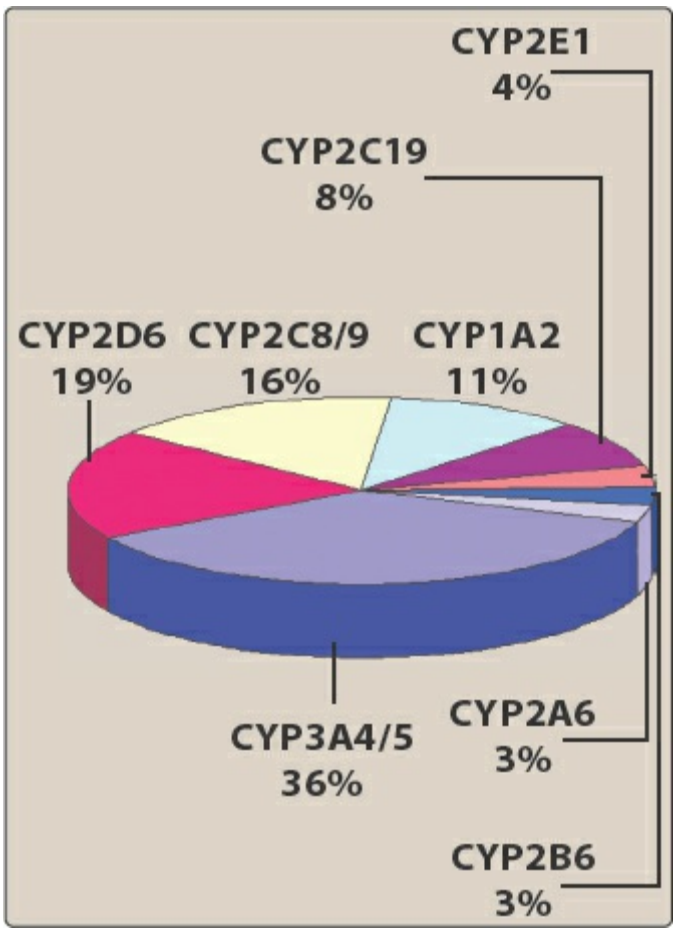


Figura 1-17
Contribución relativa de las isoformas del citocromo P450 (CYP) a la biotransformación del fármaco.

a. Reacciones de fase I que utilizan el sistema P450: las reacciones de fase I que participan con mayor frecuencia en el metabolismo farmacológico se catalizan por el sistema del citocromo P450 (CYP). El sistema P450 es importante para el metabolismo de muchos compuestos endógenos (como los esteroides, lípidos) y para la biotransformación de sustancias exógenas (fármacos, carcinógenos y contaminantes ambientales). CYP es una superfamilia de isoenzimas que contienen heme ubicada en la mayoría de las células, pero sobre todo en el hígado y las vías gastrointestinales.

[1] Nomenclatura: el nombre de la familia está indicado por el número arábigo que sigue a CYP y la letra mayúscula designa la subfamilia, por ejemplo, CYP3A (figura 1-17). Un segundo número indica la isoenzima específica, como en CYP3A4.

[2] Especificidad: debido a que hay muchos genes diferentes que codifican múltiples enzimas, hay muchas isoformas diferentes de P450. Estas enzimas tienen la capacidad de modificar una gran cantidad de sustratos estructuralmente diversos. Además, un fármaco individual puede ser un sustrato para más de una isoenzima. Cuatro isoenzimas (CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9, y CYP1A2) son responsables de la gran mayoría de las reacciones catalizadas por P450 (figura 1-17). Se

encuentran cantidades considerables de CYP3A4 en la mucosa intestinal, lo que explica el metabolismo de primer paso de fármacos como *clorpromacina* y *clonacepam.*

[3] Variabilidad genética: las enzimas P450 exhiben una variabilidad genética considerable entre individuos y grupos raciales. Las variaciones de la actividad P450 pueden alterar la eficacia del fármaco y el riesgo de eventos adversos. CYP2D6, en particular, exhibe polimorfismo genético. Las mutaciones CYP2D6 resultan en capacidades muy bajas para metabolizar sustratos. Por ejemplo, algunos individuos no obtienen beneficio alguno del analgésico opioide *codeína,* debido a que carecen de la enzima CYP2D6 que activa el fármaco. Polimorfismos similares se han caracterizado para la subfamilia de isoenzimas CYP2C. Por ejemplo, *clopidogrel* se acompaña de una advertencia de que los pacientes que son "metabolizadores lentos" de CYP2C19 tienen un efecto antiplaquetario disminuido cuando toman este fármaco y deben considerarse medicamentos alternativos. *Clopidogrel* es un profármaco y se requiere la actividad de CYP2C19 para convertirlo a su metabolito activo.

[4] Inductores CYP: las enzimas dependientes de CYP450 son un objetivo importante para las interacciones farmacológicas farmacocinéticas. Ciertos fármacos (p. ej., *fenobarbital, rifampicina* y *carbamazepina*) son capaces de inducir isoenzimas CYP. Esto resulta en una mayor biotransformación de los fármacos y puede conducir a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas CYP, a menudo con la pérdida concurrente del efecto farmacológico. Por ejemplo, *rifampicina,* un antituberculoso (*véase* el capítulo 32), disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con lo que disminuye la capacidad de suprimir la replicación del VIH. En la figura 1-18 se enlistan algunos de los inductores más importantes para isoenzimas CYP representativas.

[5] Inhibidores CYP: la inhibición del metabolismo de los fármacos puede conducir a aumentos significativos en la concentración plasmática del fármaco y resultar en efectos adversos o toxicidad farmacológica. La forma más frecuente de inhibición es a través de la competencia por la misma isoenzima. Sin embargo, algunos fármacos son capaces de inhibir las reacciones para las cuales no son sustratos (p. ej., *ketoconazol*), lo que conduce a interacciones farmacológicas. Numerosos fármacos inhiben una o más de las vías de biotransformación dependientes de CYP de *warfarina.* Por ejemplo, *omeprazol* es un potente inhibidor de tres isoenzimas CYP que participan en el metabolismo de *warfarina.* Cuando se toma con *omeprazol,* las concentraciones plasmáticas de *warfarina* aumentan, lo

que conduce a un mayor efecto anticoagulante y mayor riesgo de sangrado. [Nota: los inhibidores de CYP más importantes son *eritromicina, ketoconazol* y *ritonavir,* debido a que cada uno inhibe varias isoenzimas CYP].

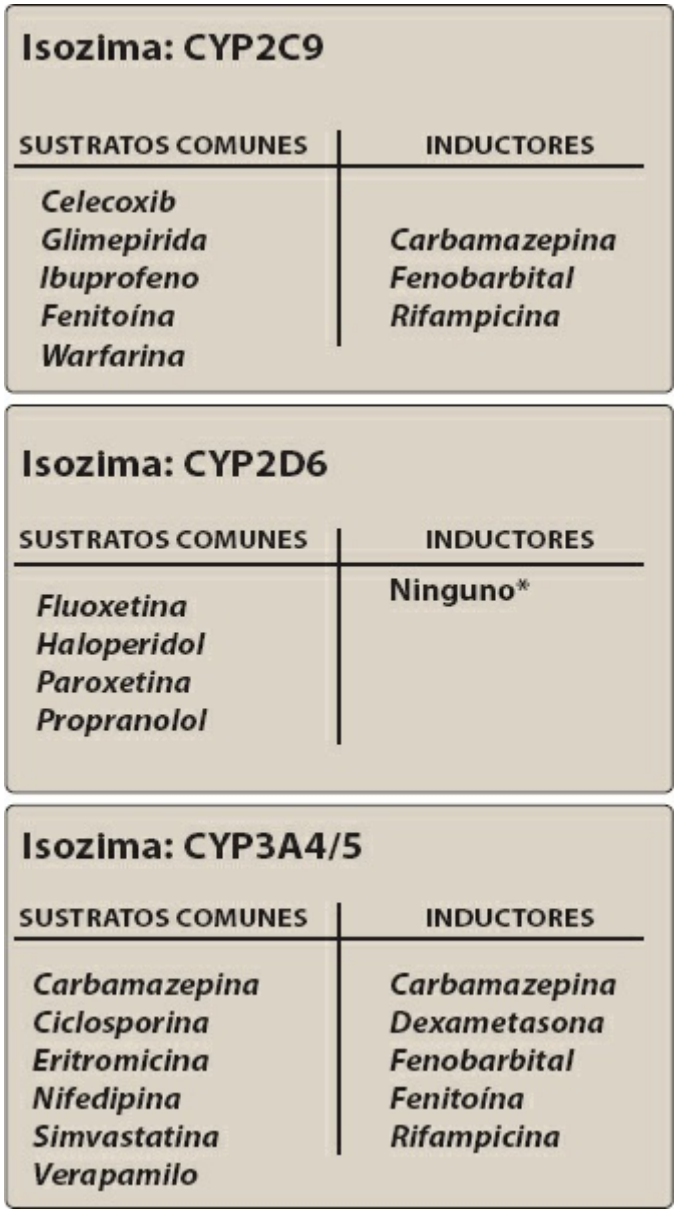


Figura 1-18
Algunas isoenzimas representativas del citocromo P450. CYP = citocromo P.
*A diferencia de la mayoría de las demás isoenzimas CYP450, CYP2D6 no es muy susceptible a la inducción enzimática.

b. Reacciones de fase I que no afectan el sistema P450: estos incluyen la oxidación de aminas (p. ej., oxidación de catecolaminas o histamina), deshidrogenación de alcohol (p. ej., oxidación de *etanol*), esterasas (p. ej., metabolismo de la *aspirina* en el hígado) e hidrólisis (p. ej., *procaína*).

2. Fase II: esta fase consiste de reacciones de conjugación. Si el metabolito de la fase I es suficientemente polar, puede ser excretado por los riñones. Sin embargo, muchos metabolitos de fase I siguen siendo demasiado lipofílicos

para excretarse. Una reacción de conjugación subsecuente con un sustrato endógeno, como ácido glucurónico, ácido sulfúrico, ácido acético o aminoácido, resulta en compuestos polares, por lo general más hidrosolubles, que a menudo son terapéuticamente inactivos. Una excepción notable es *morfina-6-glucurónido,* que es más potente que la *morfina.* La glucuronidación es la reacción de conjugación más frecuente y más importante. [Nota: los fármacos que ya poseen un grupo –OH, $–NH_2$, o –COOH pueden entrar a la fase II directamente y conjugarse en un metabolismo previo de fase I (figura 1-16)]. Los conjugados farmacológicos altamente polares son excretados después por el riñón o en la bilis.

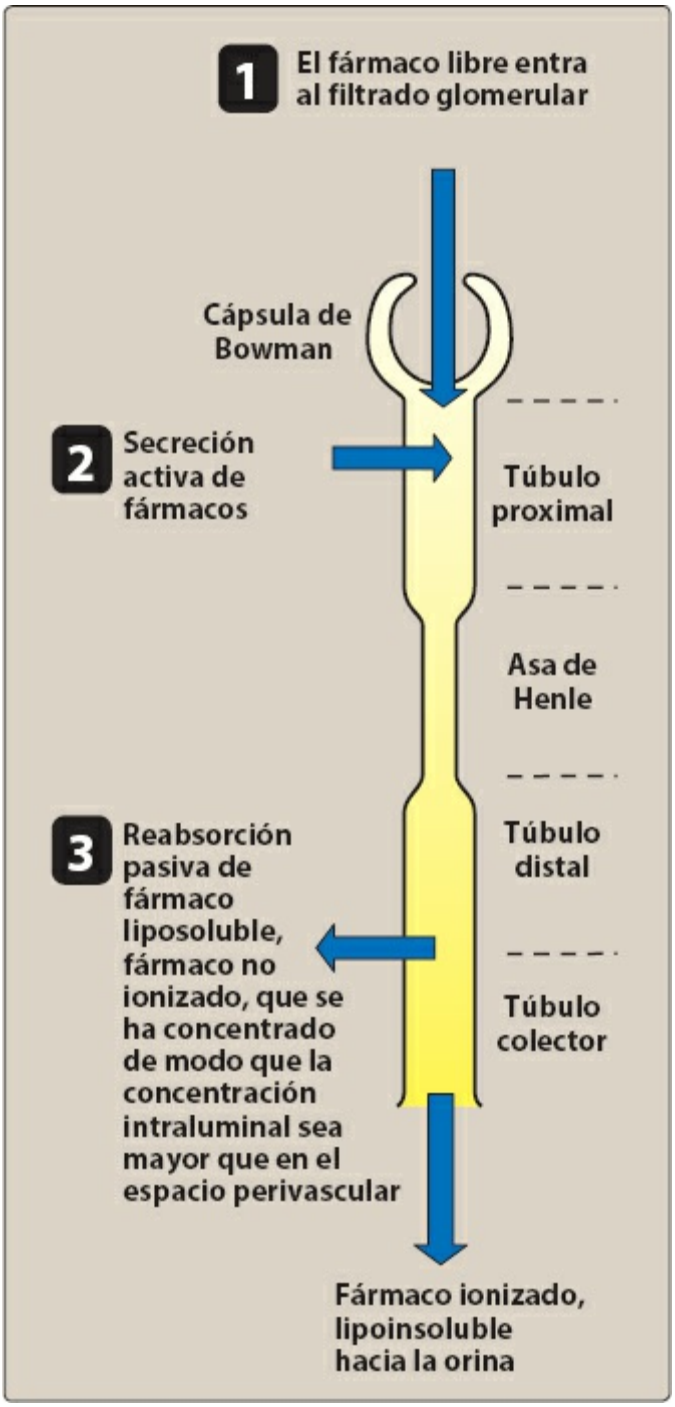


Figura 1-19
Eliminación farmacológica por el riñón.

VI. DEPURACIÓN DEL FÁRMACO POR EL RIÑÓN

Los fármacos deben ser lo suficientemente polares para eliminarse del cuerpo. La eliminación de los fármacos del cuerpo ocurre a través de una variedad de vías; la más importante es la eliminación a través del riñón hacia la orina. Los pacientes con disfunción renal pueden ser incapaces de excretar fármacos y están en riesgo de acumulación de fármaco y efectos adversos.

A. Eliminación renal de un fármaco

Un fármaco pasa por diversos procesos en el riñón antes de su eliminación: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.

1. **Filtración glomerular:** los fármacos entran al riñón a través de las arterias renales, que se dividen para formar un plexo capilar glomerular. El fármaco libre (no unido a albúmina) fluye a través de las hendiduras capilares en el espacio de Bowman como parte del filtrado glomerular (figura 1-19). La filtración glomerular (FG) es normalmente de 120 mL/min/1.73m^2 pero puede disminuir de forma significativa en la enfermedad renal. Sin embargo, las variaciones en la filtración glomerular y la unión proteínica de los fármacos sí afectan este proceso.

2. **Secreción tubular proximal:** los fármacos que no se transfirieron en el filtrado glomerular dejan los glomérulos a través de las arteriolas eferentes, que se dividen para formar un plexo capilar que rodea la luz néfrica en el túbulo proximal. La secreción ocurre sobre todo en los túbulos proximales por dos sistemas de transporte activo que requieren energía: uno para aniones (p. ej., formas desprotonadas de ácidos libres) y uno para cationes (p. ej., formas protonadas de bases débiles). Cada uno de estos sistemas de transporte muestra una baja especificidad y puede transportar muchos compuestos. Así, la competencia entre los fármacos para estos transportadores puede ocurrir dentro de cada sistema de transporte. [Nota: los lactantes prematuros y los neonatos tienen un mecanismo secretor tubular desarrollado de forma incompleta y, por lo tanto, pueden retener ciertos fármacos en la sangre].

3. **Reabsorción tubular distal:** a medida que un fármaco se mueve hacia el túbulo contorneado distal, su concentración aumenta y excede la del espacio perivascular. El fármaco, si no está cargado, puede difundirse al exterior de la luz néfrica, de vuelta a la circulación sistémica (figura 1-20). Puede manipularse el pH urinario para aumentar la fracción del fármaco ionizado en la luz para minimizar la cantidad de difusión retrógrada y aumentar la depuración de un fármaco indeseable. Por lo general, los ácidos débiles pueden eliminarse mediante la alcalinización de la orina, en tanto que la eliminación de las bases débiles puede aumentarse mediante la acidificación de la orina. Este proceso se llama “atrapamiento iónico”. Por ejemplo, un paciente que se

presenta con una sobredosis de *fenobarbital* (ácido débil) puede recibir *bicarbonato,* que alcaliniza la orina y mantiene el fármaco ionizado, con lo que se disminuye la reabsorción.

VIII. EXCRECIÓN POR OTRAS VÍAS

La excreción farmacológica también puede ocurrir a través de los intestinos, la bilis, los pulmones y la leche materna, entre otros. Los fármacos que no se absorben después de la administración oral de fármacos que se secretan directamente en el intestino o en la bilis se excretan en las heces. Los fármacos participan sobre todo en la eliminación de gases anestésicos (p. ej., *desflurano*). La eliminación de fármacos en la leche materna puede exponer al lactante que está alimentándose de ella a medicamentos o metabolitos o ambos que esté tomando la madre y es una fuente potencial de efectos secundarios inestables para el lactante. La excreción de la mayoría de los fármacos en el sudor, la saliva, las lágrimas, el pelo y la piel solo ocurre en un grado reducido. La depuración corporal total y la vida media farmacológica son medidas importantes de la depuración farmacológica que se usan para optimizar el tratamiento farmacológico y minimizar la toxicidad.

A. Depuración corporal total

La depuración corporal total (sistémica), CLtotal, es la suma de todas las depuraciones de los órganos que metabolizan fármacos y de los que los eliminan. El riñón suele ser el principal órgano de excreción. El hígado también contribuye a la depuración farmacológica a través del metabolismo o la excreción en la bilis o ambos. La depuración total se calcula usando la siguiente ecuación:

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

donde $CL_{hepática} + CL_{renal}$ suelen ser las más importantes.

B. Situaciones clínicas que resultan en cambios en la vida media del fármaco

Cuando un paciente tiene una anormalidad que altera la vida media de un fármaco, se requiere ajustar la dosis. Los pacientes que pueden tener un aumento en la vida media del fármaco incluyen a aquellos con 1) disminución del flujo sanguíneo renal o hepático, por ejemplo, en el choque cardiógeno, la insuficiencia cardiaca o la hemorragia; 2) menor capacidad para extraer el fármaco del plasma, por ejemplo, en la enfermedad renal; y 3) disminución del metabolismo, por ejemplo, cuando un fármaco concomitante inhibe el metabolismo o en la insuficiencia hepática, como en la cirrosis. Estos pacientes pueden requerir una disminución en la dosis o intervalos de dosificación menos frecuentes. En contraste, la vida media de un fármaco puede verse disminuida por un mayor flujo sanguíneo hepático, disminución en la unión de proteínas o aumento del metabolismo. Esto puede requerir de mayores dosis o intervalos de dosificación más frecuentes.

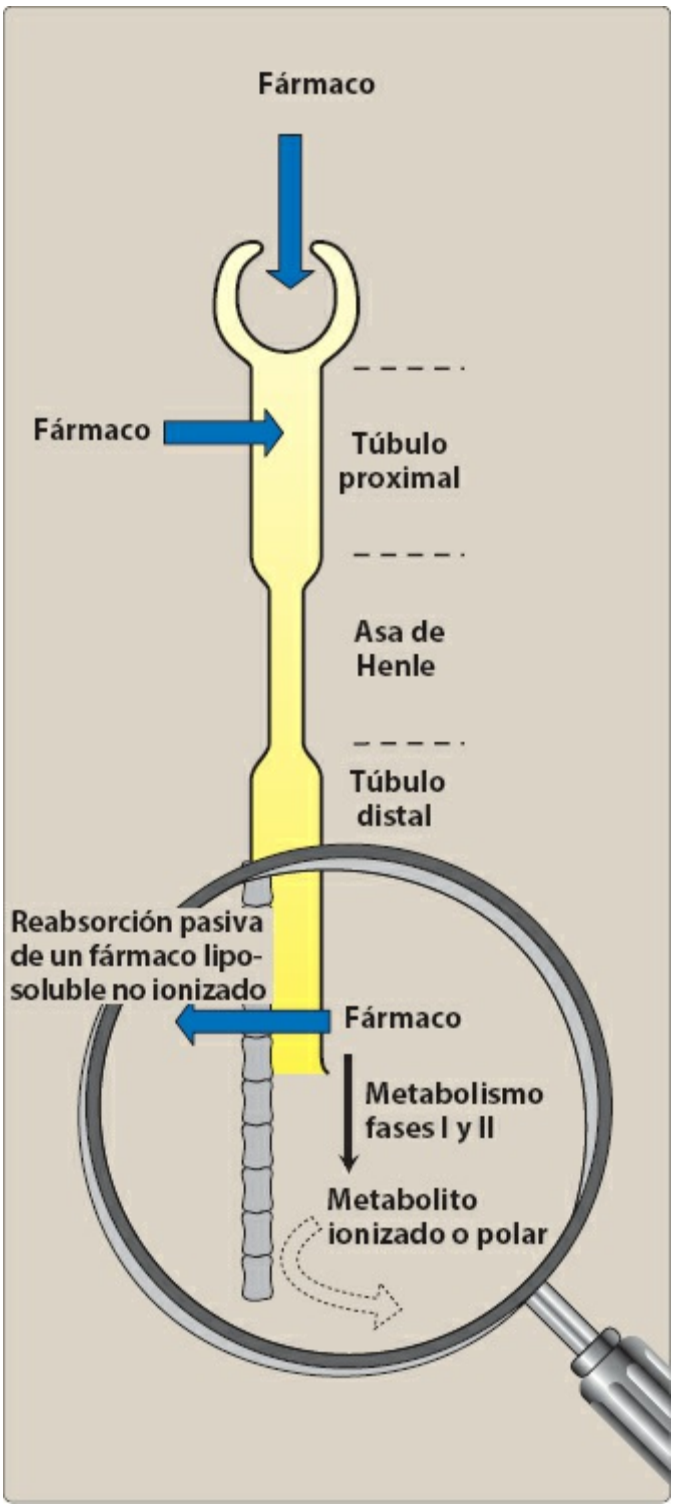


Figura 1-20
Efecto del metabolismo del fármaco sobre la reabsorción en el túbulo distal.

VIII. DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DEL ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN

Para iniciar la farmacoterapia, el médico debe elegir la vía apropiada de administración, dosificación e intervalo de dosis. La selección de un esquema depende de varios factores del paciente y del fármaco, lo que incluye la rapidez con la

que tienen que obtenerse las concentraciones terapéuticas de un fármaco. El tratamiento puede consistir de una sola dosis de un fármaco, por ejemplo un agente inductor del sueño, como *zolpidem*. Más a menudo, los fármacos se administran de forma continua ya sea como una infusión IV o en esquemas de dosificación de intervalo de dosis fija/tiempo fijo IV u orales (p. ej., "una tableta cada 4 h"). La administración continua o repetida resulta en la acumulación del fármaco hasta que ocurre un estado estable. La concentración en estado estable se alcanza cuando la velocidad de eliminación del fármaco es igual a la velocidad de administración del fármaco, de modo que las concentraciones plasmáticas y tisulares se mantienen relativamente constantes.

A. Esquemas de infusión continua

Con la infusión IV continua, la velocidad de entrada al cuerpo es constante. La mayoría de los fármacos exhiben eliminación de primer orden, es decir, una fracción constante del fármaco se depura por unidad de tiempo. Por lo tanto, la velocidad de eliminación del fármaco aumenta de forma proporcional a medida que aumenta la concentración plasmática.

1. Concentración plasmática de un fármaco después de infusión IV continua: después de iniciar una infusión IV continua, la concentración plasmática del fármaco se eleva hasta que se alcanza un estado estable (la velocidad de eliminación del fármaco es igual a la velocidad de administración del fármaco), momento en que la concentración plasmática del fármaco permanece constante.

a. Influencia de la velocidad de infusión sobre la concentración en estado estable: la concentración plasmática en estado estable (C_{ss}) es directamente proporcional a la velocidad de infusión. Por ejemplo, si la velocidad de infusión se duplica, la C_{ss} se duplica (figura 1-21). Asimismo, la C_{ss} es inversamente proporcional a la depuración del fármaco. Así, cualquier factor que disminuya la depuración, como la enfermedad renal o hepática, aumenta la C_{ss} de un fármaco infundido (asumiendo que el V_d sea constante). Los factores que aumentan la depuración, como aumento del metabolismo, disminuyen la C_{ss}.

b. Tiempo hasta alcanzar la concentración farmacológica en estado estable: la concentración de un fármaco aumenta desde cero al inicio de la infusión hasta su nivel final en estado estable, C_{ss} (figura 1-21). La constante de velocidad para alcanzar un estado estable es la constante de velocidad para la eliminación corporal total del fármaco. Así, se observa 50% de la C_{ss} de un fármaco después de que el tiempo transcurrido desde la infusión, t, es igual a $t_{1/2}$, donde $t_{1/2}$ (o vida media) es el tiempo que se requiere para que la concentración farmacológica cambie en 50%. Después de otra vida media, la concentración del fármaco se acerca a 75% de C_{ss} (figura 1-22). La concentración farmacológica es de 87.5% de C_{ss} a 3 vidas medias y de 90% a 3.3 vidas medias. Así, un fármaco alcanza su estado estable en alrededor de 4 a 5 vidas medias.

El único determinante de la velocidad en que un fármaco alcanza un estado estable es la vida media ($t_{1/2}$) del fármaco y esta velocidad está influenciada solo por factores que afectan la vida media. La velocidad en que el fármaco se acerca al estado estable no está afectada por la velocidad de infusión. Cuando se suspende la infusión, la concentración plasmática del fármaco declina (se diluye) a cero en el mismo intervalo observado para alcanzar el estado estable (figura 1-22).

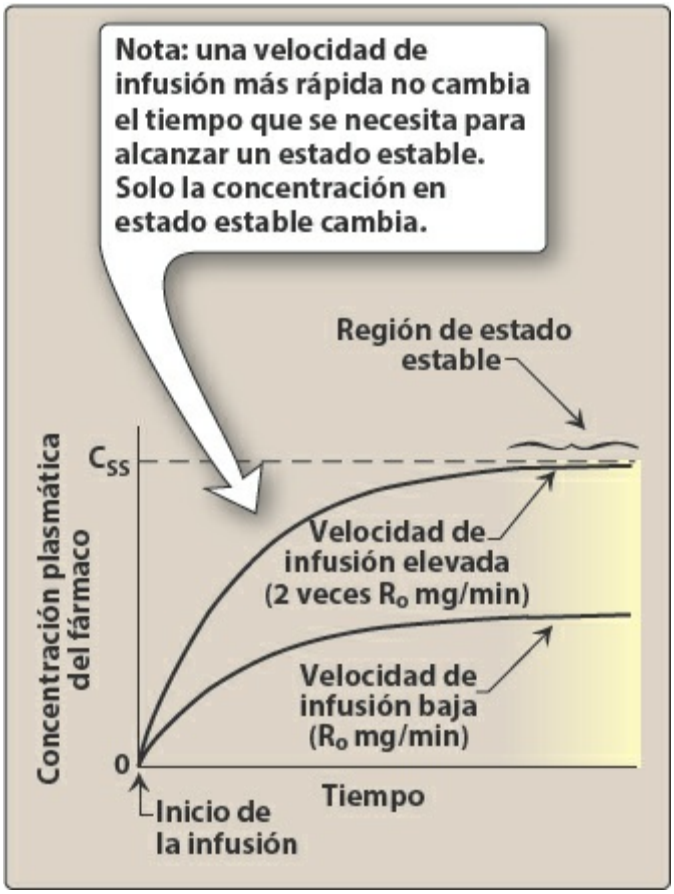


Figura 1-21
Efecto de la velocidad de infusión sobre la concentración en estado estable de un fármaco en plasma.

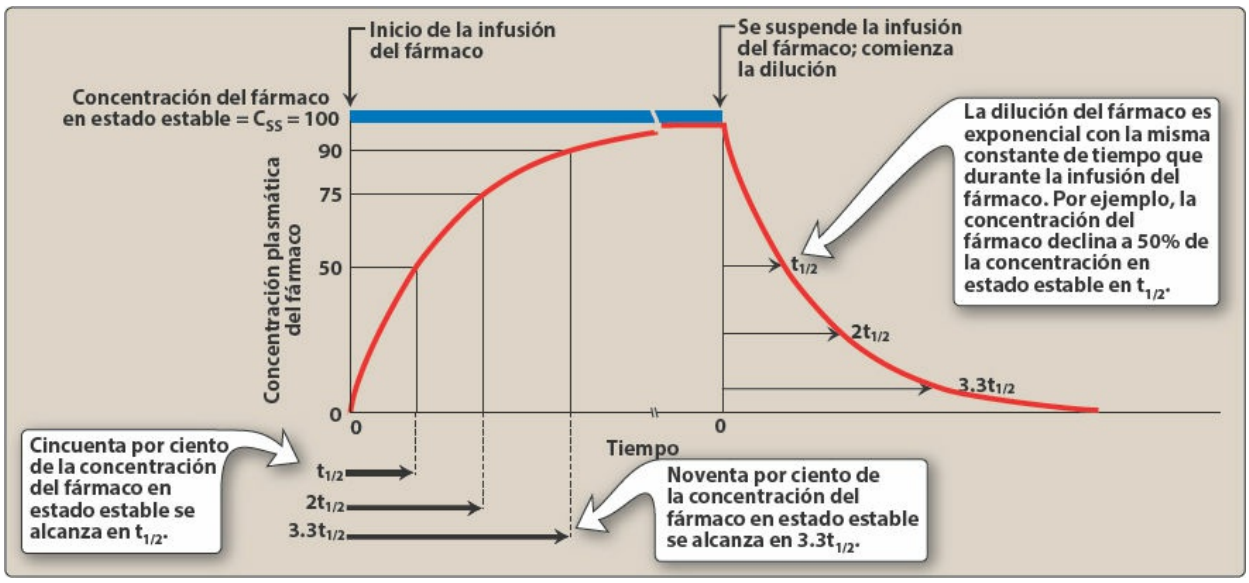


Figura 1-22
Velocidad en que se alcanza la concentración en estado estable de un fármaco en plasma después de su infusión intravenosa.

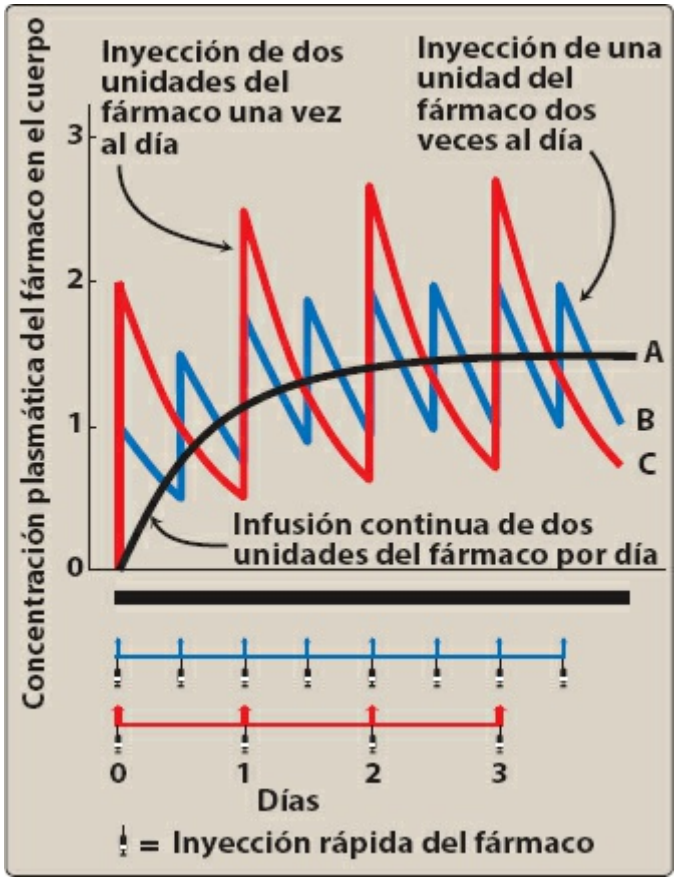


Figura 1-23
Concentraciones plasmáticas predichas de un fármaco administrado por infusión **(A),** inyección dos veces al día **(B),** o inyección una vez al día **(C).** El modelo asume un mezclado rápido en un solo compartimiento del cuerpo y una vida media de 12 horas.

B. Esquemas de dosis fija/tiempo fijo

La administración de un fármaco a dosis fija más que mediante infusión continua a

menudo es más conveniente. Sin embargo, las dosis fijas de medicamentos IV u orales administrados a intervalos fijos resultan en fluctuaciones dependientes del tiempo en la concentración circulante del fármaco, que contrasta con el suave ascenso de la concentración del fármaco con infusión continua.

1. **Inyecciones IV múltiples:** cuando un fármaco se administra de forma repetida a intervalos regulares, la concentración plasmática aumenta hasta que se alcanza un estado estable (figura 1-23). Debido a que la mayoría de intervalos se administran a intervalos menores de 5 vidas medias y se eliminan de forma exponencial con el tiempo, parte del fármaco de la primera dosis permanece en el cuerpo cuando se administra la segunda dosis, parte de la segunda dosis permanece cuando se administra la tercera dosis y así sucesivamente. Por lo tanto, el fármaco se acumula hasta que, con el intervalo de dosificación, la velocidad de eliminación del fármaco es igual a la velocidad de administración del fármaco y se alcanza un estado estable.

   a. **Efecto de la frecuencia de dosificación:** con la administración repetida a intervalos regulares, la concentración plasmática de un fármaco oscila alrededor de una media. Usando dosis más reducidas a intervalos más breves se reduce la amplitud de las fluctuaciones en la concentración del fármaco. Sin embargo, la frecuencia de dosificación no cambia ni la magnitud de la C_{ss} ni la velocidad con que se alcanza la C_{ss}.

   b. **Ejemplo de consecución de un estado estable usando diferentes esquemas de dosificación:** la curva B en la figura 1-23 muestra la cantidad de fármaco en el cuerpo cuando se administra una unidad de un fármaco por vía IV y se repite a un intervalo de dosificación que corresponde a la vida media del fármaco. Al final del primer intervalo de dosificación, permanecen 0.50 unidades del fármaco de la primera dosis cuando se administra la segunda dosis. Al final del segundo intervalo de dosificación, 0.75 unidades están presentes cuando se administra la tercera dosis. La cantidad mínima del fármaco que permanece durante el intervalo de dosificación se aproxima de forma progresiva a 2.00 unidades. Por lo tanto, en estado estable, 1.00 unidad del fármaco se pierde durante el intervalo de dosificación, lo que corresponde exactamente a la velocidad de administración. Esto es, la "velocidad de entrada" es igual a la "velocidad de salida". Como es el caso en la infusión IV, 90% del valor en estado estable se consigue en 3.3 vidas medias.

2. **Administraciones orales múltiples:** la mayoría de los fármacos administrados de forma ambulatoria son medicamentos orales que se toman a una dosis específica una, dos o más veces al día. En contraste con la inyección IV, los medicamentos administrados por vía oral pueden absorberse lentamente y la concentración plasmática del fármaco se ve influida tanto por la velocidad de absorción como por la velocidad de eliminación (figura 1-24).

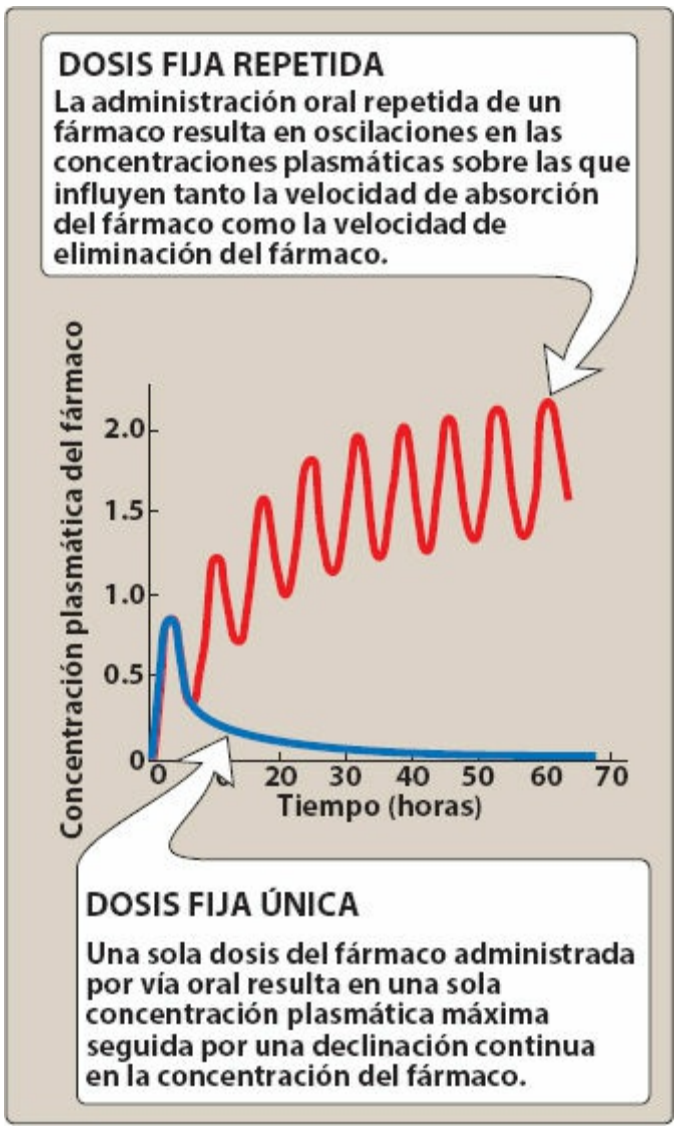


Figura 1-24
Concentraciones plasmáticas predichas de un fármaco administrado por administraciones orales repetidas.

C. Optimización de la dosis

El objetivo de la farmacoterapia es alcanzar y mantener concentraciones dentro de una ventana de respuesta terapéutica al tiempo que se minimizan la toxicidad y los efectos adversos. Con un ajuste cuidadoso, la mayoría de los fármacos pueden alcanzar este objetivo. Si la ventana terapéutica (*véase* el capítulo 2) del fármaco es pequeña (p. ej., *digoxina* o *litio*), debe tenerse precaución adicional para seleccionar el esquema de dosificación y las concentraciones del fármaco deben monitorizarse para asegurar que se alcance el rango terapéutico. Los esquemas farmacológicos se administran como una dosis de mantenimiento y pueden requerir una dosis de carga si están justificados efectos rápidos.

1. **Dosis de mantenimiento:** los fármacos por lo general se administran para mantener una C_{ss} dentro de la ventana terapéutica. Toma 4 a 5 vidas medias para que un fármaco alcance una C_{ss}. Para lograr una concentración determinada, la velocidad de administración y la velocidad de eliminación del

fármaco son importantes. La velocidad de dosificación puede determinarse si se conoce el objetivo para la concentración en plasma (Cp), la depuración (CL) del fármaco de la circulación sistémica y la fracción (F) absorbida (biodisponibilidad)

$$\text{Velocidad de dosificación} = \frac{(\text{Objetivo de } C_{plasma})\,(C)}{F}$$

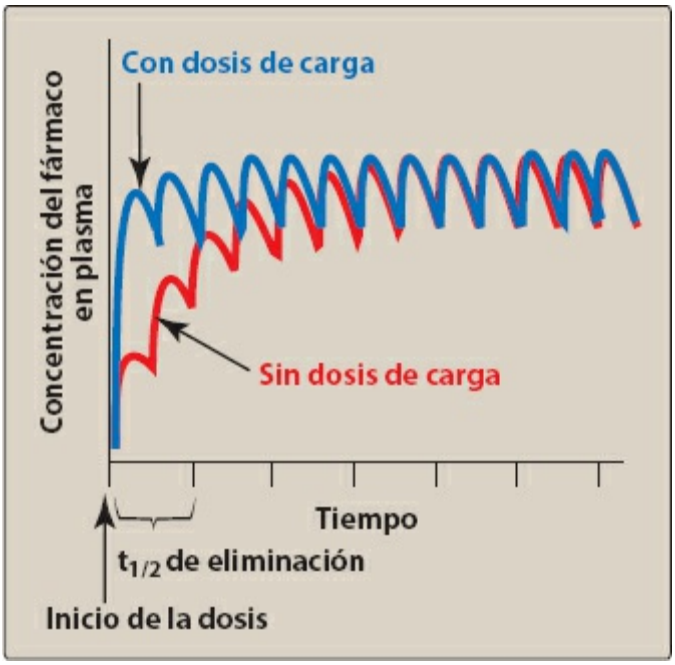


Figura 1-25
Acumulación de un fármaco administrado por vía oral sin una dosis de carga y con una sola dosis de carga oral administrada a t = 0.

2. **Dosis de carga:** en ocasiones es necesario obtener con rapidez las concentraciones plasmáticas deseadas (p. ej., en infecciones graves o arritmias). Por lo tanto, se administra una "dosis de carga" del fármaco para alcanzar la concentración plasmática deseada con rapidez, seguida por una dosis de mantenimiento para mantener el estado estable (figura 1-25). En general, la dosis de carga puede calcularse como

Dosis de carga = $(V_d) \times$ (concentración plasmática deseada en estado estable)/F

Las desventajas de las dosis de carga incluyen aumento del riesgo de toxicidad farmacológica y un mayor tiempo para que la concentración plasmática disminuya en caso de que se alcancen concentraciones excesivas.

3. **Ajuste de la dosis:** la cantidad de un fármaco administrada para un trastorno determinado se basa en un "paciente promedio". Este abordaje pasa por alto la variabilidad entre pacientes en parámetros farmacocinéticos como depuración y V_d, que son bastante significativos en ciertos casos. El conocer los principios farmacocinéticos es útil para ajustar dosis que optimicen el tratamiento en un

paciente determinado. Vigilar la farmacoterapia y correlacionarla con los beneficios clínicos proporciona otra herramienta para individualizar el tratamiento.

Para fármacos con un rango terapéutico determinado, se miden las concentraciones del fármaco y la dosificación y la frecuencia se ajustan para obtener las concentraciones deseadas. Al determinar un ajuste de la dosis, puede usarse el V_d para calcular la cantidad de fármaco necesaria para alcanzar una concentración plasmática deseada. Por ejemplo, imagine un paciente con insuficiencia cardiaca que no está bien controlado debido a concentraciones plasmáticas inadecuadas de *digoxina.* Asuma que la concentración de *digoxina* en plasma es C_1 y que el objetivo deseado para la concentración es C_2, una concentración más elevada. Puede usarse el siguiente cálculo para determinar cuánta *digoxina* adicional debe administrarse para llevar la concentración de C_1 a C_2.

$(V_d)(C_1)$ = Cantidad del fármaco inicialmente en el cuerpo

$(V_d)(C_2)$ = Cantidad del fármaco en el cuerpo necesaria para alcanzar la concentración plasmática deseada

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

La figura 1-26 muestra el transcurso de tiempo de la concentración farmacológica cuando se inicia el tratamiento o se cambia la dosificación.

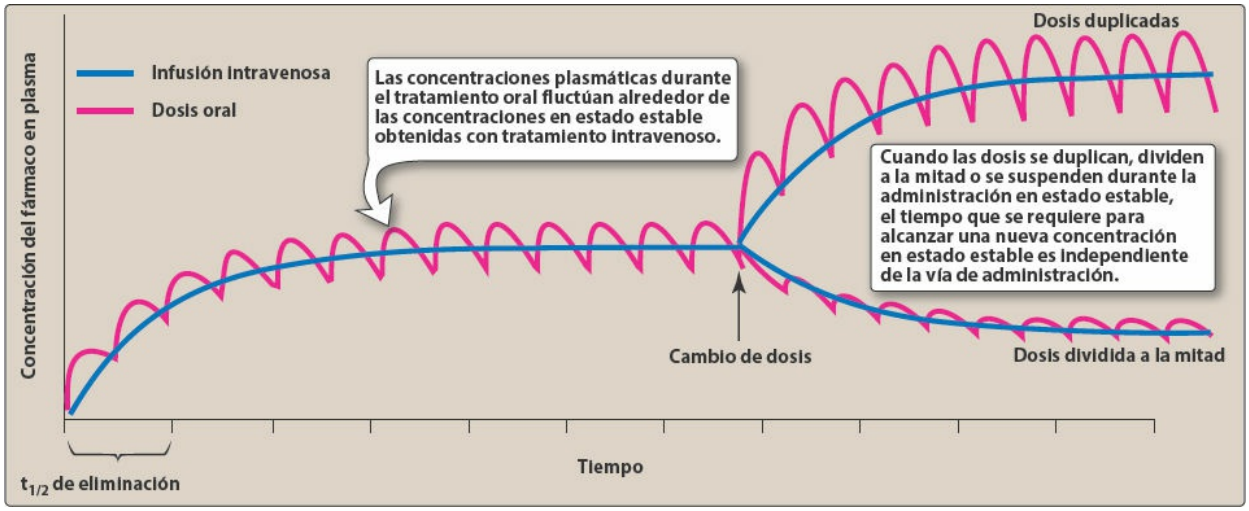


Figura 1-26
Acumulación del fármaco después de una administración sostenida y después de cambios en la dosificación. La dosificación oral fue a intervalos de 50% de $t_{1/2}$.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

1.1 Una paciente, mujer de 18 años de edad, llega a la sala de urgencias debido a una sobredosis de drogas. ¿Cuál de las siguientes vías de administración es la más deseable para proporcionarle el antídoto para la sobredosis de drogas?

A. Intramuscular
B. Intravenosa
C. Oral
D. Subcutánea
E. Transdérmica

Respuesta correcta = B. La vía de administración intravenosa es la más deseable debido a que permite alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas del antídoto con rapidez.

1.2 El fármaco A es un fármaco con base débil y pK_a de 7.8. Si se administra por vía oral, ¿en cuál de los siguientes sitios de absorción pasará el fármaco con facilidad a través de la membrana?

A. Boca (pH de aproximadamente 7.0).
B. Estómago (pH de 2.5).
C. Duodeno (pH de aproximadamente 6.1).
D. Yeyuno (pH de aproximadamente 8.0).
E. Íleo (pH de aproximadamente 7.0)

Respuesta correcta = D. Debido a que el fármaco A es un fármaco de base débil (pKa = 7.8), se encontrará predominantemente en la forma no ionizada en el yeyuno (pH = 8.0). Para las bases débiles, la forma no ionizada permeará a través de la membrana celular con facilidad.

1.3 KR2250 es un agente hipocolesterolemiante en investigación. KR2250 tiene un alto peso molecular y se une extensivamente a albúmina. KR2250 tendrá un volumen de distribución (V_d) aparente _____.

A. Alto
B. Bajo
C. Extremadamente alto
D. Normal

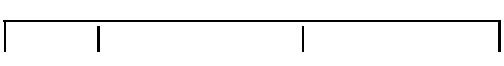
Respuesta correcta = B. Debido a su alto peso molecular y alta unión a proteína, KR2250 será atrapado de forma efectiva dentro del compartimiento plasmático (vascular) y tendrá un volumen de distribución aparente bajo.

1.4 Un paciente, hombre de 40 años de edad (70 kg), fue diagnosticado recientemente con una infección relacionada con *S. aureus* resistente a meticilina. Recibió 2 000 mg de vancomicina en dosis de carga IV. La concentración plasmática máxima de vancomicina fue 28.5 mg/L. El volumen de distribución aparente es:

A. 1 L/kg
B. 7 L/kg
C. 10 L/kg
D. 14 L/kg
E. 70 L/kg

Respuesta correcta = A. V_d = dosis/C = 2 000 mg/28.5 mg/L = 70.1 L. Debido a que el paciente pesa 70 kg, el volumen de distribución aparente en L/kg será de aproximadamente 1 L/kg (70.1 L/70 kg).

1.5 Una mujer de 55 años de edad es llevada a la sala de urgencias debido a que presenta convulsiones. Tiene antecedentes de enfermedad renal y a la fecha recibe diálisis. Se le administra una infusión intravenosa del fármaco X anticonvulsivo. ¿Cuál de los siguientes es probable que se observe con el uso del fármaco X en la paciente?



	Vida media	Dosis
A.	↑	↑
B.	↓	↓
C.	↑	↔
D.	↑	↓
E.	↔	↔

Respuesta correcta= D. Debido a que la paciente tiene una enfermedad renal, puede no ser capaz de excretar el fármaco de forma efectiva. Por lo tanto, la vida media del fármaco X será prolongada. Dado que la vida media es prolongada, la dosificación debe reducirse de modo que la paciente no experimente efectos tóxicos graves por el fármaco X.

1.6 Una mujer de 68 años de edad llega a la sala de urgencias para tratamiento de un infarto de miocardio. A la fecha está tomando clopidogrel (agente antiplaquetario) y aspirina a diario, así como omeprazol (potente inhibidor CYP) para la pirosis. ¿Cuál de los siguientes es el factor contribuyente más probable para el infarto de miocardio que presenta ese día?

A. Reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel debido a la aspirina.
B. Reducción de la actividad plaquetaria de clopidogrel debido a omeprazol.
C. Reacción de hipersensibilidad debido a clopidogrel.
D. Aumento de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel debido a omeprazol.
E. Aumento de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel debido a la aspirina.

Respuesta correcta = B. Clopidogrel es un profármaco y requiere de la actividad de CYP2C19 para su conversión a un metabolito activo. Debido a que omeprazol es un potente inhibidor de CYP, clopidogrel no se convierte a su metabolito activo y por lo tanto se reduce su actividad antiplaquetaria, lo que tiene el potencial de contribuir al infarto de miocardio.

1.7 ¿Cuál de las siguientes reacciones representa la fase II del metabolismo farmacológico?

A. Amidación
B. Hidrólisis
C. Oxidación
D. Reducción
E. Sulfatación

Respuesta correcta = E. Las reacciones metabólicas fase II implican reacciones de conjugación para hacer que los metabolitos de fase I sean más polares. La sulfatación y la glucuronidación son las reacciones de conjugación más frecuentes de la fase II.

1.8 Se está llevando a cabo un estudio farmacocinético de un nuevo fármaco antihipertensivo en voluntarios humanos sanos. La vida media del fármaco después de su administración mediante infusión intravenosa continua es de 12 horas. ¿Cuál de los siguientes se aproxima mejor al tiempo que le toma al fármaco alcanzar un estado estable?

A. 24 horas
B. 48 horas
C. 72 horas
D. 120 horas

E. 240 horas

Respuesta correcta = B. Un fármaco alcanzará su estado estable en unas 4 a 5 vidas medias. Por lo tanto, este fármaco con una vida media de 12 h tardará aproximadamente 48 h en alcanzar un estado estable.

1.9 Una paciente, mujer de 64 años (60 kg), se trata con el fármaco A experimental para diabetes tipo 2. El fármaco A está disponible en tabletas con una biodisponibilidad oral de 90%. Si el V_d es de 2 L/kg y la concentración plasmática deseada en estado estable es de 3.0 mg/L, ¿cuál de las siguientes es la dosis de carga oral más apropiada para el fármaco A?

A. 6 mg
B. 6.66 mg
C. 108 mg
D. 360 mg
E. 400 mg

Respuesta correcta = E. Para dosificación oral, la dosis de carga = [(V_d) × (concentración plasmática deseada en estado estable)/F]. El V_d en este caso se corrige según el peso de la paciente a 120 L. El valor F es 0.9 (debido a que la biodisponibilidad es de 90%, esto es 90/100 = 0.9). Por lo tanto, la dosis de carga = (120 L × 3.0 mg/L)/0.9 = 400 mg.

1.10 Un hombre de 74 años de edad ingresa al hospital para tratamiento de insuficiencia cardiaca. Ha recibido 160 mcg de digoxina por vía intravenosa y la concentración plasmática de digoxina fue de 0.4 ng/mL. Si la concentración plasmática deseada de digoxina deseada para una actividad terapéutica óptima en la insuficiencia cardiaca es de 1.2 ng/mL, y el paciente tiene un V_d estimado de 400 L, calcule la dosis adicional de digoxina necesaria para que este paciente alcance la concentración plasmática deseada.

A. 128 mcg
B. 160 mcg
C. 320 mcg
D. 480 mcg
E. 640 mcg

Respuesta correcta = C. La dosis adicional de digoxina necesaria para alcanzar la concentración plasmática deseada puede calcularse usando la ecuación V_d ($C_2 - C_1$). C_1 es la concentración plasmática actual (0.4 ng/mL) y C_2 es la concentración plasmática deseada (1.2 ng/mL). Por lo tanto, la dosificación adicional de digoxina es [400 L × (1.2 – 0.4) ng/ mL)] = 320 mcg.

Interacciones fármaco-receptor y farmacodinamia

2

Joanna Peris

I. GENERALIDADES

La farmacodinamia describe las acciones de un fármaco en el cuerpo. La mayoría de los fármacos ejercen efectos, tanto benéficos como dañinos, al interactuar con macromoléculas objetivo especializadas llamadas receptores, que están presentes sobre o dentro de la célula. El complejo fármaco-receptor inicia alteraciones en la actividad bioquímica o molecular de una célula mediante un proceso conocido como transducción de señal (figura 2-1).

II. TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Los fármacos actúan como señales y los receptores actúan como detectores de señales. Un fármaco se denomina "agonista" si se une a un sitio en una proteína receptora y lo activa para iniciar una serie de reacciones que a la larga resulta en una respuesta intracelular específica. Los "segundos mensajeros" o moléculas efectoras son parte de la cascada de eventos que traducen la unión de un agonista en una respuesta celular.

A. El complejo fármaco-receptor

Las células tienen muchos tipos diferentes de receptores, cada uno de los cuales es específico para un agonista particular y produce una respuesta única. Las membranas celulares cardiacas, por ejemplo, contienen receptores β-adrenérgicos que se unen y responden a epinefrina o norepinefrina. Las células cardiacas también contienen receptores muscarínicos que se unen y responden a acetilcolina. Estas dos poblaciones de receptores interactúan de forma dinámica para controlar las funciones vitales del corazón.

La magnitud de la respuesta celular es proporcional al número de complejos fármaco-receptor. Este concepto es básicamente similar a la formación de complejos entre enzima y sustrato y comparte muchas características comunes, como especificidad del receptor para un agonista determinado. Aunque gran parte de este capítulo se centra en la interacción de fármacos con receptores específicos, es importante saber que no todos los fármacos ejercen sus efectos al interactuar con un receptor. Los antiácidos, por ejemplo, neutralizan químicamente el exceso

de ácido gástrico, con lo que reducen las alteraciones estomacales.

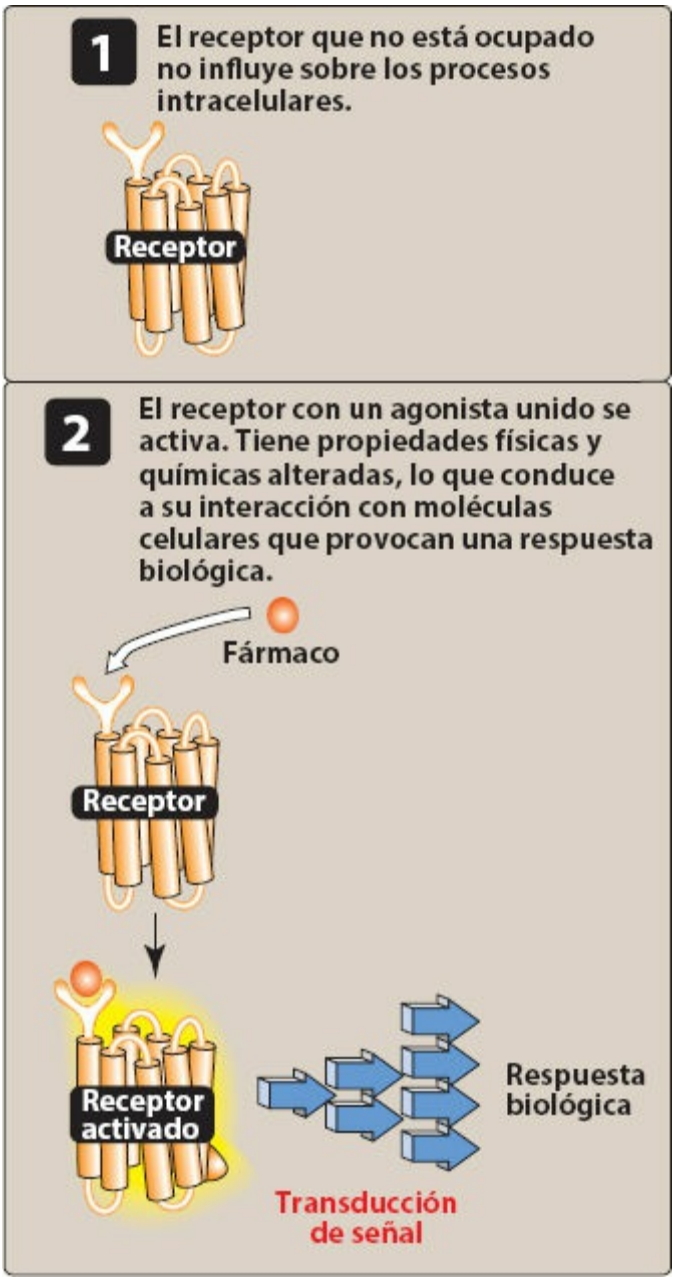


Figura 2-1
El reconocimiento de un fármaco por un receptor desencadena una respuesta biológica.

B. Estados de receptores

Existen receptores en al menos dos estados, inactivo (R) y activo (R*), que están en equilibrio reversible entre sí, por lo general favoreciendo el estado inactivo. La unión de agonistas hace que el equilibrio cambie de R a R* para producir un efecto biológico. Los antagonistas son fármacos que se unen al receptor pero que no aumentan la fracción de R*, en lugar de ello estabilizan la fracción de R. Algunos fármacos (agonistas parciales) cambian el equilibrio de R a R*, pero la fracción de R* es menor que la causada por un agonista. La magnitud del efecto biológico está directamente relacionada con la fracción de R*. En resumen, los agonistas, antagonistas y agonistas parciales son ejemplos de moléculas o ligandos que se

unen al sitio de activación en el receptor y pueden afectar la fracción de R*.

C. Principales familias de receptores

Un receptor se define como cualquier molécula biológica a la que se une el fármaco y produce una respuesta medible. Así, las enzimas, los ácidos nucleicos y las proteínas estructurales pueden actuar como receptores para fármacos o agonistas endógenos. Sin embargo, las fuentes más ricas de receptores son las proteínas unidas a membrana que transducen señales extracelulares en respuestas intracelulares. Estos receptores pueden dividirse en cuatro familias: 1) canales iónicos con compuerta de ligandos, 2) receptores acoplados a proteína G, 3) receptores ligados a enzimas y 4) receptores intracelulares (figura 2-2). Por lo general, los ligandos hidrofílicos interactúan con los receptores que se encuentran en la superficie celular (figura 2-2A, B, C). En contraste, los ligandos hidrófobos entran a las células a través de las bicapas lipídicas de la membrana celular para interactuar con los receptores que se encuentran dentro de las células (figura 2-2D).

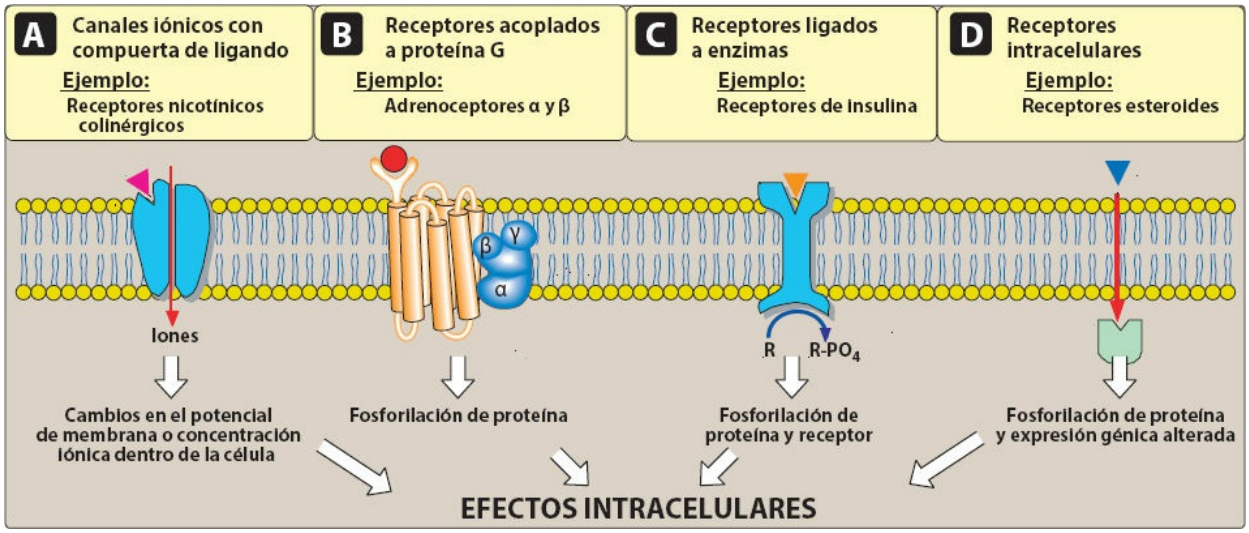


Figura 2-2
Mecanismos de señalización transmembrana. **A.** El ligando se une al dominio extracelular de un canal con compuerta de ligando. **B.** El ligando se une a un dominio de un receptor transmembrana, que está acoplado a una proteína G. **C.** El ligando se une al dominio extracelular de un receptor que activa una enzima cinasa. **D.** Ligando liposoluble que se difunde a través de la membrana para interactuar con su receptor intracelular. R = proteína inactiva.

1. **Canales iónicos transmembrana con compuerta de ligando:** la porción extracelular de los canales iónicos con compuerta de ligandos contiene el sitio de unión al fármaco. Este sitio regula la abertura del poro a través del cual los iones pueden fluir a través de las membranas celulares (figura 2-2A). El canal suele cerrarse hasta que el receptor es activado por un agonista, que abre el canal unos cuantos milisegundos. Dependiendo del ion que se conduce a través de estos canales, estos receptores median diversas funciones, lo que incluye neurotransmisión y contracción muscular. Por ejemplo, la estimulación del receptor nicotínico por acetilcolina abre un canal que permite la entrada de sodio y la salida de potasio a través de las membranas celulares de las neuronas

o las células musculares. Este cambio en concentraciones iónicas a través de la membrana genera un potencial de acción en una neurona y una contracción en los músculos esquelético y cardiaco. Por otro lado, la estimulación agonista del subtipo A del receptor del ácido γ-aminobutírico (GABA) aumenta la entrada de cloruro, lo que resulta en hiperpolarización de las neuronas y una menor probabilidad de generar un potencial de acción. Los sitios de unión a fármacos también se encuentran en muchos canales iónicos con compuerta de voltaje donde pueden regular la función del canal. Por ejemplo, los anestésicos locales se unen al canal de sodio con compuerta de voltaje, lo que inhibe la entrada de sodio y disminuye la conducción neuronal.

2. **Receptores transmembrana acoplados a proteína G:** la porción extracelular de este receptor contiene el sitio de unión a ligandos y la porción intracelular interactúa (cuando se activa) con una proteína G. Hay muchos tipos de proteínas G (p. ej., G_s, G_i, y G_q), pero todos los tipos están compuestos de tres subunidades proteínicas. La subunidad α se une a trifosfato de guanosina (GTP) y las subunidades β y γ anclan la proteína G en la membrana celular (figura 2-3). La unión de un agonista al receptor aumenta la unión de GTP a la subunidad α, causando disociación del complejo α-GTP del complejo βγ. Las subunidades α y βγ son entonces libres de interactuar con los efectores celulares específicos, por lo general una enzima o un canal iónico, que provoca acciones adicionales dentro de la célula. A menudo, estos efectores activados producen moléculas de "segundo mensajero" que activan adicionalmente otros efectores en la célula, causando un efecto de cascada de señales.

   Un efector común, activado por G_s e inhibido por G_i, es la adenililciclasa, que produce el segundo mensajero adenosina monofosfato cíclico (AMPc). El efector fosfolipasa C, cuando es activado por G_q, genera dos segundos mensajeros: inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). DAG y AMPc activan proteínas cinasas específicas dentro de la célula, lo que conduce a una miríada de efectos fisiológicos. IP_3 aumenta la concentración intracelular de calcio, que a su vez activa otras proteínas cinasas.

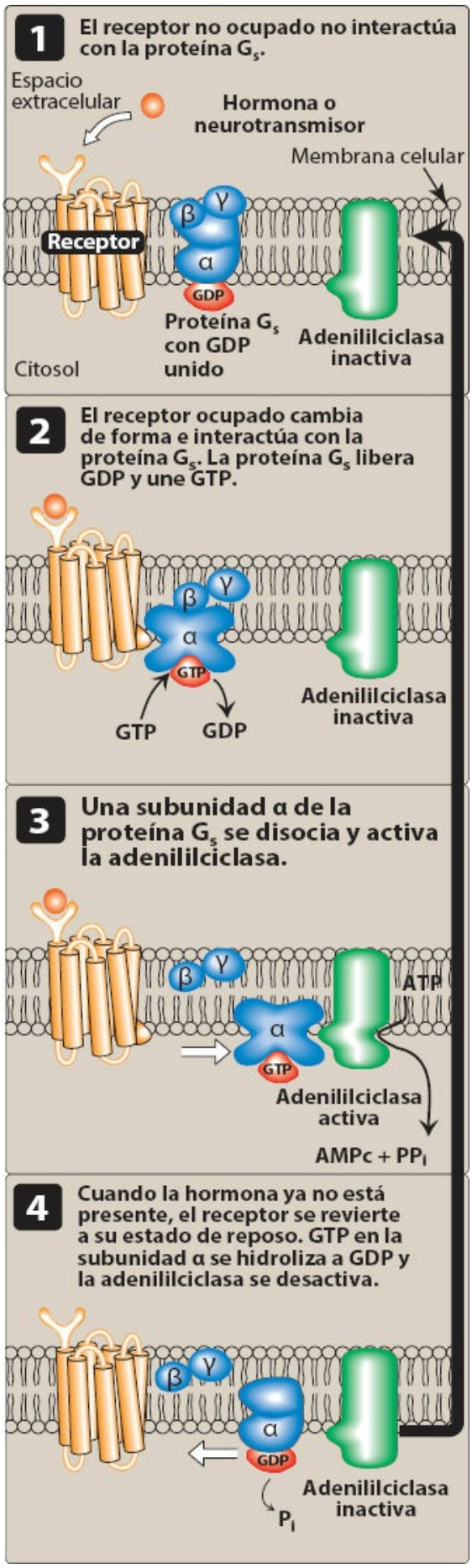

1
El receptor no ocupado no interactúa con la proteína G_s.
Espacio extracelular
Hormona o neurotransmisor
Membrana celular
Receptor
β
γ
α
GDP
Proteína G_s con GDP unido
Adenililciclasa inactiva
Citosol
2
El receptor ocupado cambia de forma e interactúa con la proteína G_s. La proteína G_s libera GDP y une GTP.
β
γ
α
GTP
Adenililciclasa inactiva
GTP
GDP
3
Una subunidad α de la proteína G_s se disocia y activa la adenililciclasa.
β
γ
α
GTP
ATP
Adenililciclasa activa
AMPc + PP_I
4
Cuando la hormona ya no está presente, el receptor se revierte a su estado de reposo. GTP en la subunidad α se hidroliza a GDP y la adenililciclasa se desactiva.
β
γ
α
GDP
Adenililciclasa inactiva
P_I

Figura 2-3
El reconocimiento de señales químicas por los receptores de membrana acoplados a proteína G afecta la actividad de la adenililciclasa. PP_i = pirofosfato inorgánico.

3. **Receptores ligados a enzimas:** esta familia de receptores sufre cambios conformacionales cuando es activada por un ligando, lo que resulta en una mayor actividad enzimática intracelular (figura 2-4). Esta respuesta dura de minutos a horas. Los receptores más frecuentes ligados a enzimas (p. ej., factores de crecimiento e insulina) poseen actividad para tirosina cinasa. Cuando se activa, el receptor fosforila residuos de tirosina en sí mismo y en otras proteínas específicas (figura 2-4). La fosforilación puede modificar sustancialmente la estructura de la proteína objetivo, con lo que actúa como un interruptor molecular. Por ejemplo, el receptor fosforilado de insulina a su vez fosforila otras proteínas que ahora se encuentran activas. Así, los receptores ligados a enzimas a menudo causan un efecto de cascada de señales similar al causado por los receptores acoplados a proteína G.
4. **Receptores intracelulares:** la cuarta familia de receptores difiere considerablemente de las otras tres en que el receptor es completamente intracelular y, por lo tanto, el ligando (p. ej., hormonas esteroides) debe tener suficiente solubilidad lipídica para difundirse al interior de la célula para interactuar con el receptor (figura 2-5). Los objetivos primarios de los receptores intracelulares activados son factores de transcripción en el núcleo de la célula que regulan la expresión génica. La activación o inactivación de los factores de transcripción altera la transcripción del ADN en ARN y la traducción subsecuente de ARN en proteínas. El efecto de los fármacos o los ligandos endógenos que activan los receptores intracelulares son proteínas estructurales, enzimas, ARN y ribosomas. Por ejemplo, tubulina es el objetivo de agentes antineoplásicos como *paclitaxel (véase* el capítulo 35), la enzima reductasa de dihidrofolato es el objetivo de antimicrobianos como *trimetoprim (véase* el capítulo 31) y la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es el objetivo de antibióticos macrólidos como *eritromicina (véase* el capítulo 30).

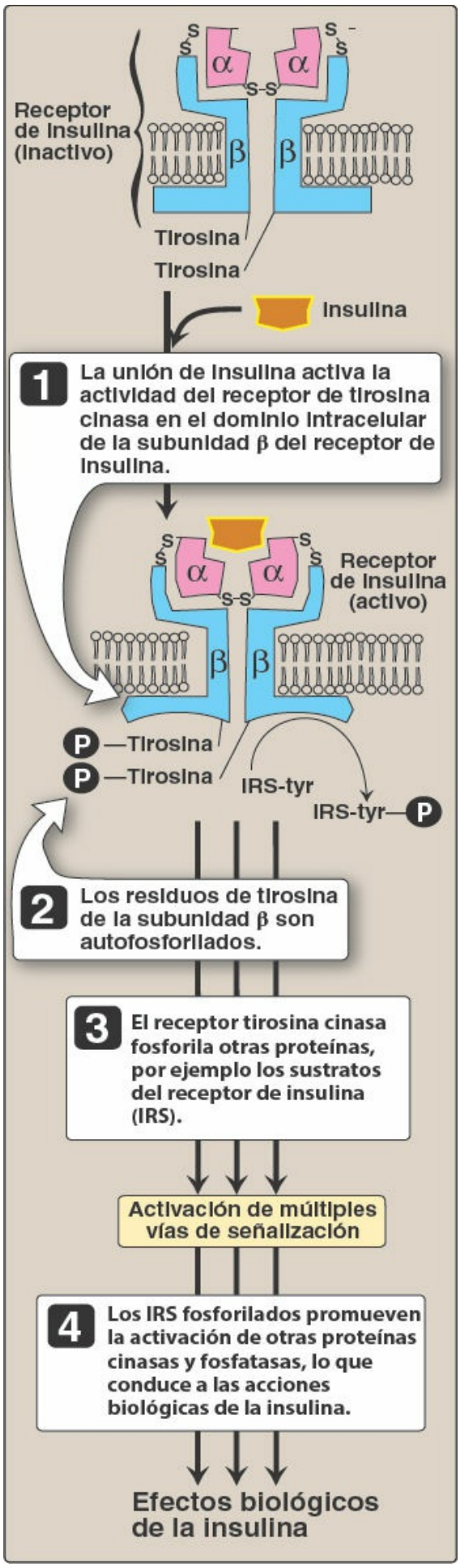

Receptor de insulina (inactivo)
Tirosina
Tirosina
Insulina
1
La unión de insulina activa la actividad del receptor de tirosina cinasa en el dominio intracelular de la subunidad β del receptor de insulina.
Receptor de insulina (activo)
P —Tirosina
P —Tirosina
IRS-tyr
IRS-tyr—P
2
Los residuos de tirosina de la subunidad β son autofosforilados.
3
El receptor tirosina cinasa fosforila otras proteínas, por ejemplo los sustratos del receptor de insulina (IRS).
Activación de múltiples vías de señalización
4
Los IRS fosforilados promueven la activación de otras proteínas cinasas y fosfatasas, lo que conduce a las acciones biológicas de la insulina.
Efectos biológicos de la insulina

Figura 2-4
Receptor de insulina.

D. Características de la transducción de señal

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

1. **Amplificación de señal:** una característica de los receptores ligados a proteína G y ligados a enzimas es la capacidad de amplificar la intensidad de señal y la duración mediante el efecto de cascada de señal. Además, las proteínas G activadas persisten por una mayor duración que el complejo original agonista-receptor. La unión de *salbutamol,* por ejemplo, solo puede existir por unos cuantos milisegundos, pero las proteínas G activadas subsecuentes pueden durar por cientos de milisegundos. La prolongación y amplificación adicionales de la señal inicial están mediadas por la interacción entre las proteínas G y sus respectivos objetivos intracelulares. Debido a esta amplificación, solo una fracción del total de receptores para un ligando específico puede necesitar estar ocupada para provocar una respuesta máxima. Se dice que los sistemas que exhiben esta conducta tienen receptores de repuesto. Alrededor de 99% de los receptores de insulina son "de repuesto", proporcionando una inmensa reserva funcional que asegura que cantidades adecuadas de glucosa entren a la célula. Por otro lado, solo alrededor de 5 a 10% de los β-adrenoceptores totales en el corazón son de repuesto. Por lo tanto, existe una pequeña reserva funcional en el corazón con insuficiencia, debido a que la mayoría de los receptores deben estar ocupados para obtener la máxima contractilidad.

2. **Desensibilización y regulación negativa de los receptores:** la administración continua de un agonista o antagonista a menudo conduce a cambios en la capacidad de respuesta del receptor. El receptor puede desensibilizarse debido a demasiada estimulación agonista (figura 2-6), resultando en una respuesta disminuida. Este fenómeno, conocido como taquifilaxia, a menudo se debe a la fosforilación que hace que los receptores no respondan al agonista. Además, los receptores pueden internalizarse dentro de la célula haciendo que ya no esté disponible para interacción agonista adicional (regulación negativa). Algunos receptores, en especial los canales iónicos, requieren un tiempo limitado después de la estimulación antes de que puedan volver a activarse. Durante esta fase de recuperación, se dice que los receptores que no responden son "refractarios". La exposición repetida de un receptor a un antagonista, por otro lado, resulta en la regulación positiva de los receptores, en que las reservas de los receptores se insertan en la membrana, aumentando el número de receptores disponibles. La regulación al alta de los receptores puede hacer que las células sean más sensibles a los agonistas o más resistentes a los efectos del antagonista.

III. RELACIONES DOSIS-RESPUESTA

Los fármacos agonistas simulan la acción del ligando endógeno para el receptor (p. ej., *isoproterenol* imita a la norepinefrina en los receptores β_1 del corazón). La magnitud del efecto del fármaco depende de la sensibilidad del receptor al fármaco y de la concentración del fármaco en el sitio receptor que, a su vez, se determina tanto por la dosis del fármaco administrado como por el perfil farmacocinético del mismo, como la velocidad de absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación.

A. Relación dosis graduada-respuesta

A medida que aumenta la concentración de un fármaco, su efecto farmacológico también aumenta de forma gradual hasta que todos los receptores están ocupados (el efecto máximo). Graficar la magnitud de la respuesta frente a dosis en aumento de un fármaco produce una curva de dosis graduada-respuesta que tiene la forma general que se muestra en la figura 2-7A. Dos importantes características del fármaco, la potencia y la eficacia, pueden determinarse mediante curvas de dosis graduada-respuesta.

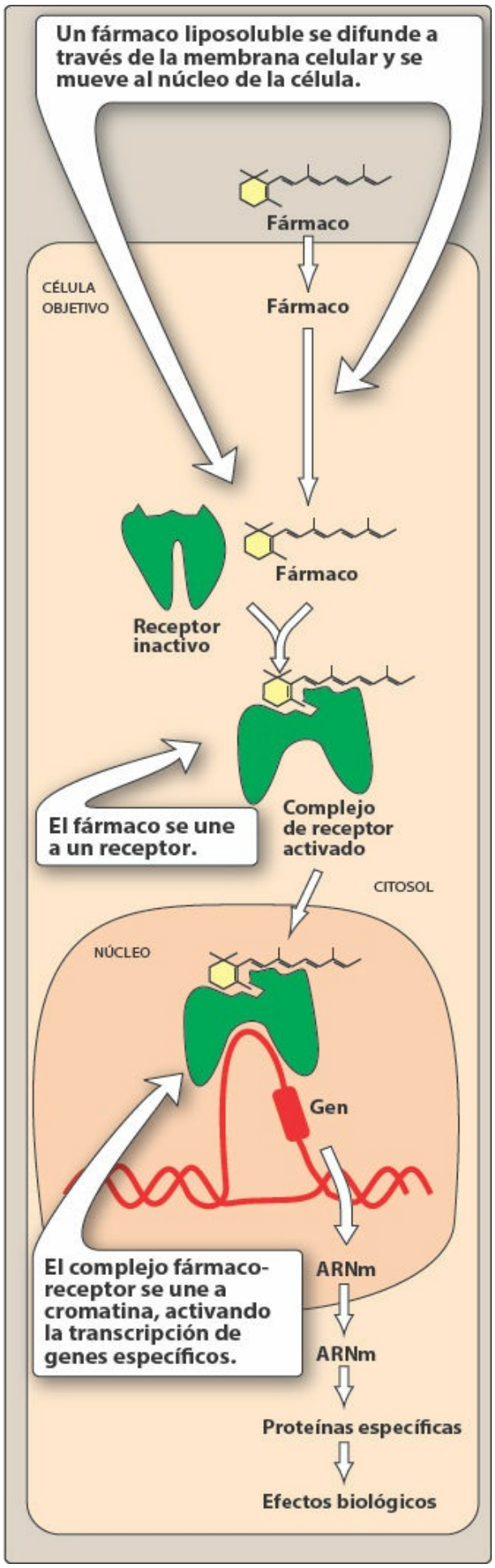

Un fármaco liposoluble se difunde a través de la membrana celular y se mueve al núcleo de la célula.
Fármaco
Fármaco
CÉLULA OBJETIVO
Fármaco
Receptor inactivo
El fármaco se une a un receptor.
Complejo de receptor activado
CITOSOL
NÚCLEO
Gen
El complejo fármaco-receptor se une a cromatina, activando la transcripción de genes específicos.
ARNm
ARNm
Proteínas específicas
Efectos biológicos

Figura 2-5
Mecanismo de receptores intracelulares. ARNm = ARN mensajero.

1. **Potencia:** la potencia es una medida de la cantidad del fármaco necesaria para producir un efecto. La concentración del fármaco que produce 50% del efecto máximo (EC_{50}) a menudo se usa para determinar la potencia. En la figura 2-7, el EC_{50} para los fármacos A y B indica que el fármaco A es más potente que el fármaco B, debido a que se requiere menor cantidad del fármaco A para obtener 50% del efecto. Las preparaciones terapéuticas de los fármacos reflejan su potencia. Por ejemplo, *candesartán* e *irbesartán* son bloqueadores del receptor de angiotensina usados para tratar hipertensión. El rango de dosis terapéutica para *candesartán* es de 4 a 32 mg, en comparación con 75 a 300 mg para *irbesartán.* Por lo tanto, *candesartán* es más potente que *irbesartán* (tiene un menor valor de EC_{50}). Debido a que el rango de concentraciones farmacológicas que causan de 1 a 99% de la respuesta máxima suele extenderse por diversas órdenes de magnitud, se usan gráficas semilogarítmicas para graficar el rango completo de dosis. Como se muestra en la figura 2-7B, las curvas se vuelven sigmoidales en cuanto a su forma, lo que simplifica la interpretación de la curva de dosis-respuesta.
2. **Eficacia:** la eficacia es la magnitud de respuesta que causa un fármaco cuando interactúa con un receptor. La eficacia depende del número de complejos de fármaco-receptor formados y de la actividad intrínseca del fármaco (su capacidad para activar el receptor y causar y provocar una respuesta celular). La eficacia máxima de un fármaco ($E_{máx}$) asume que el fármaco ocupa todos los receptores y no se observa un aumento en la respuesta ante mayores concentraciones del fármaco. La respuesta máxima difiere entre los agonistas totales y los parciales, incluso cuando el fármaco ocupa 100% de los receptores. De forma similar, incluso a pesar de que un agonista ocupe 100% de los sitios receptores, no resulta ninguna activación del receptor y $E_{máx}$ es cero. La eficacia es una característica más útil en clínica que la potencia, debido a que un fármaco que tiene mayor eficacia tiene un mayor beneficio terapéutico que uno que es más potente. En la figura 2-8 se muestra la respuesta a los fármacos de diferente potencia y eficacia.

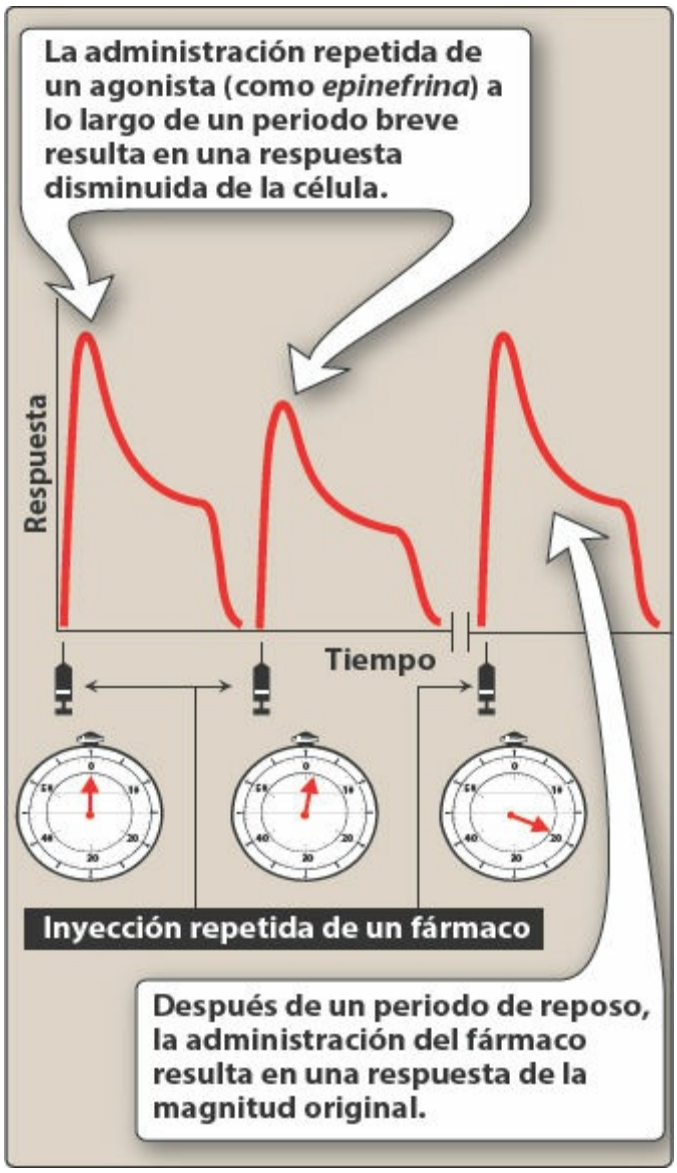


Figura 2-6
Desensibilización de los receptores.

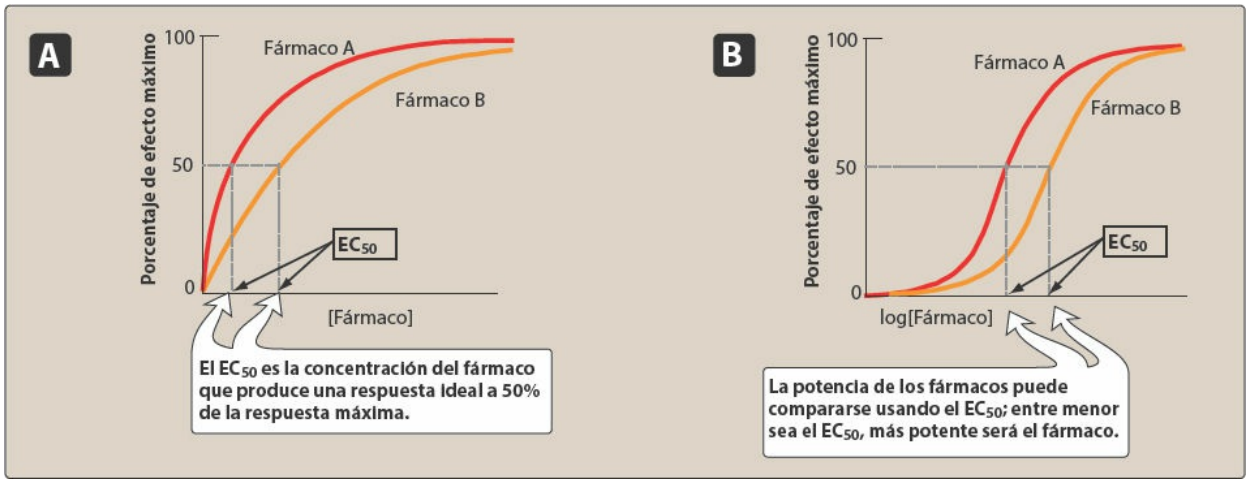


Figura 2-7
Efecto de la dosis sobre la magnitud de la respuesta farmacológica. El **panel A** es una gráfica lineal. El **panel**

B es una gráfica semilogarítmica de los mismos datos. EC_{50} = dosis del fármaco que causa 50% de la respuesta máxima.

B. Efecto de la concentración del fármaco sobre la unión a receptores

La relación cuantitativa entre la concentración del fármaco y la ocupación del receptor aplica la ley de la Masa de acción a la cinética de la unión las moléculas del fármaco y del receptor:

$$\text{Fármaco} + \text{Receptor} \leftrightarrows \text{Fármaco – complejo receptor} \rightarrow \text{Efecto biológico}$$

Al asumir que la unión de una molécula del fármaco no altera la unión de moléculas subsecuentes y aplicando la ley de la Masa de acción, puede expresarse matemáticamente la relación entre el porcentaje (o fracción) de receptores unidos y la concentración del fármaco:

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

donde [D] = la concentración del fármaco libre, [DR] = la concentración del fármaco unido, $[R_t]$ = el número total de los receptores y K_d = la constante de disociación de equilibrio para el fármaco del receptor. El valor de K_d puede usarse para determinar la afinidad de un fármaco por su receptor. La afinidad describe la potencia de la interacción (unión) entre el ligando y su receptor. Entre mayor sea el valor K_d, más débil será la interacción y menor será la afinidad, y viceversa. La ecuación (1) define una curva que tiene las formas que se muestran en la figura 2-9 cuando se grafican contra la concentración del fármaco (panel A) o la concentración farmacológica logarítmica (panel B). A medida que la concentración del fármaco libre aumenta, la razón de las concentraciones de receptores unidos a receptores totales se acerca a la unidad, con lo que se produce el efecto máximo. Así, no es sorprendente que las curvas que se muestran en la figura 2-9 y aquellas que representan la relación entre la dosis y el efecto (figura 2-7) son similares.

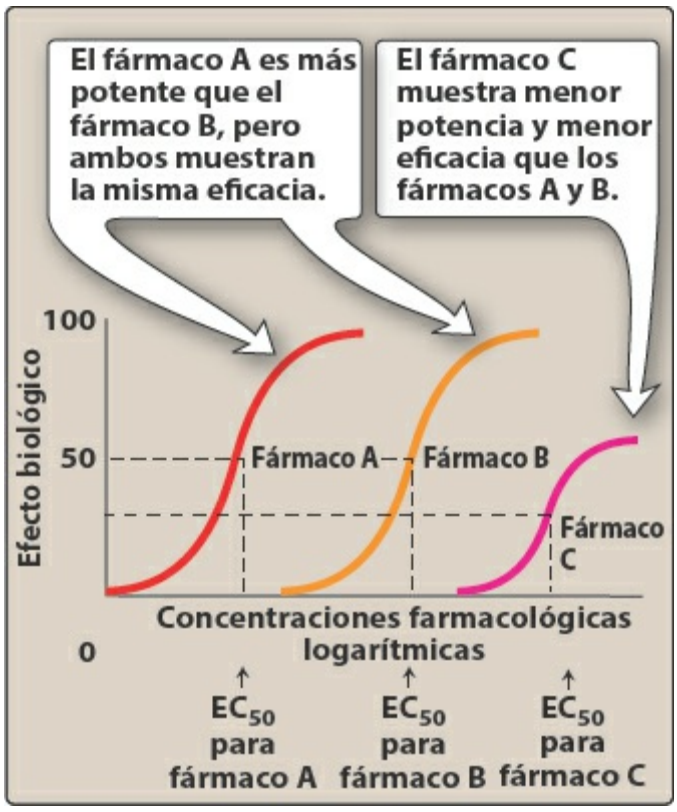


Figura 2-8
Curva típica dosis-respuesta para fármacos que muestran diferencias en potencia y eficacia. EC_{50} = dosis del fármaco que muestra 50% de la respuesta máxima.

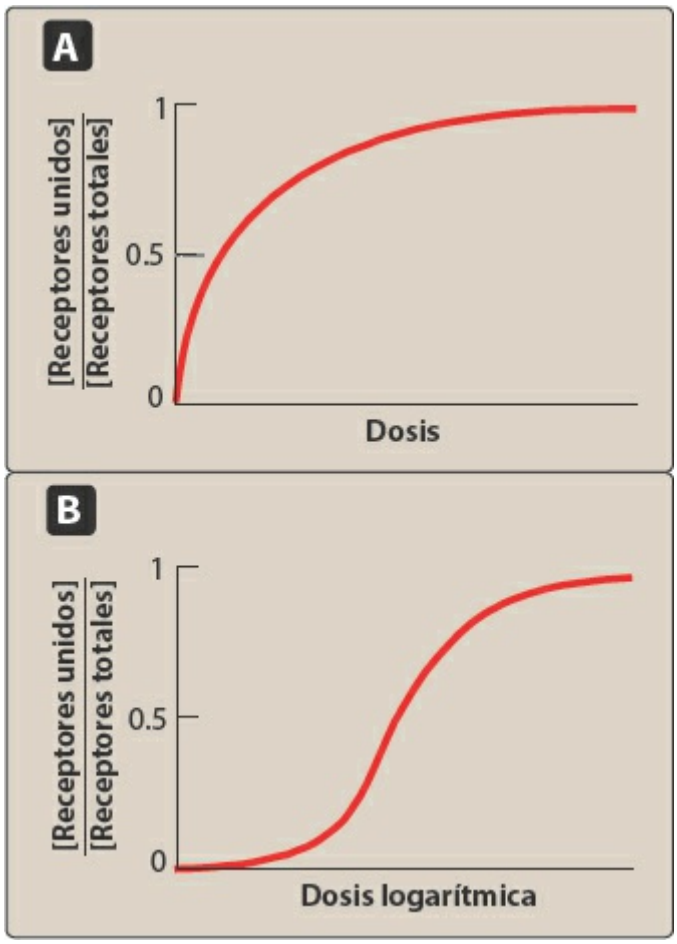


Figura 2-9
El efecto de la dosis sobre la magnitud de la unión del fármaco.

C. Relación de la unión del fármaco con el efecto farmacológico

La ley de Acción de masa puede aplicarse a la concentración del fármaco y a la respuesta asumiendo que se cumpla con las siguientes suposiciones: 1) La magnitud de la respuesta es proporcional a la cantidad de receptores ocupados por el fármaco, 2) el $E_{máx}$ ocurre cuando se unen todos los receptores y 3) una molécula del fármaco se une a solo una molécula del receptor. En este caso,

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

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

Así, se entiende que si una población específica de receptores es vital para mediar un efecto fisiológico, la afinidad de un antagonista para unirse a esos receptores debe relacionarse con la potencia de ese fármaco para causar ese efecto fisiológico. Muchos fármacos y la mayoría de los neurotransmisores pueden unirse a más de un tipo de receptor, con lo que causan tanto los efectos terapéuticos deseados como efectos adversos indeseables. Para poder establecer una relación entre la ocupación del fármaco de un subtipo de receptor particular y la respuesta biológica correspondiente al fármaco, a menudo se construyen curvas de correlación de afinidad del receptor y potencia del fármaco (figura 2-10).

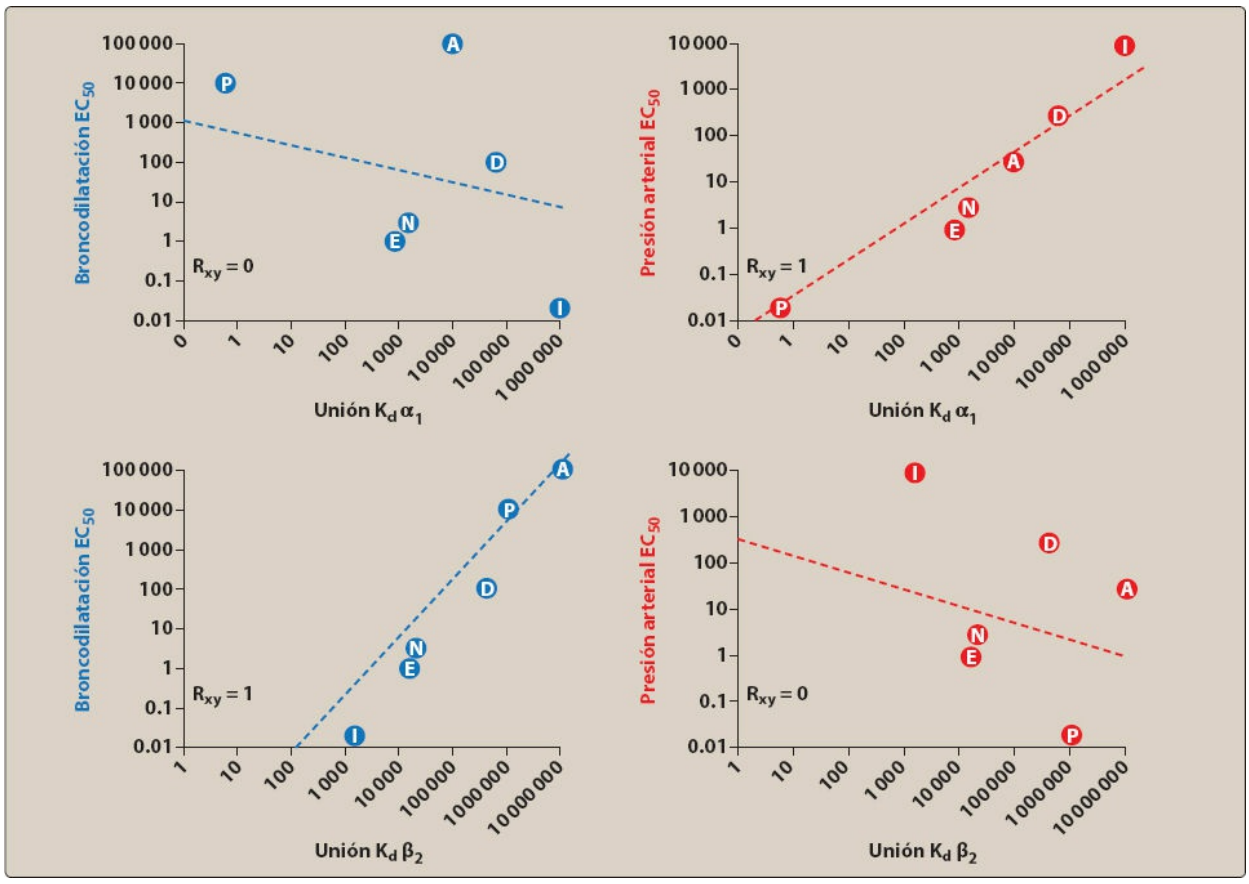


Figura 2-10
Correlación de la afinidad del fármaco para la unión al receptor y potencia para causar un efecto fisiológico. Debe existir una correlación positiva entre la afinidad (valor K_d) de un fármaco para a su unión a un subtipo de receptor efectivo y la potencia (valor EC_{50}) de ese fármaco para causar respuestas fisiológicas mediadas por la población del receptor. Por ejemplo, muchos fármacos tienen afinidad para receptores tanto α_1 como β_2 adrenérgicos. Las letras circuladas en la figura representan agonistas con afinidades variables para receptores α_1 y β_2. Sin embargo, a partir de los datos proporcionados, es claro que los receptores α_1 solo median cambios en la presión arterial, en tanto que los receptores β_2 solo median cambios en la broncodilatación.

IV. ACTIVIDAD INTRÍNSECA

Como ya se mencionó anteriormente, un agonista se une a un receptor y produce una respuesta biológica con base en la concentración del agonista, su afinidad por el receptor y, por lo tanto, la fracción de receptores ocupados. Sin embargo, la actividad intrínseca de un fármaco determina todavía más la capacidad para activar de forma parcial o total los receptores. Los fármacos pueden clasificarse de acuerdo con su actividad intrínseca y los valores de $E_{máx}$ resultantes.

A. Agonistas totales

Si un fármaco se une al receptor y produce una respuesta biológica máxima que simula la respuesta al ligando endógeno, se trata de un agonista total (figura 2-11). Los agonistas totales se unen a un receptor, estabilizan el receptor en su estado activo y se dice que tienen una actividad intrínseca de uno. Todos los agonistas totales para una población de receptores deben producir el mismo $E_{máx}$. Por

ejemplo, *fenilefrina* es un agonista total en los α_1-adrenoceptores debido a que produce el mismo $E_{máx}$ que el ligando endógeno, norepinefrina. Al unirse a los α_1-adrenoceptores el músculo liso vascular, tanto norepinefrina como *fenilefrina* estabilizan el receptor en su estado activo, por lo que aumenta la activación G_q. La activación de G_q aumenta el Ca^{2+} intracelular, causando la interacción de los filamentos de actina y miosina y acortando las células musculares. El diámetro de la arteriola disminuye, causando un aumento en la resistencia al flujo de sangre a través del vaso y un aumento en la presión arterial. Así, los efectos de los agonistas sobre las moléculas intracelulares, células, tejidos y organismos intactos son todos atribuibles a la interacción del fármaco con el receptor. Para los agonistas totales, las curvas de dosis-respuesta para la unión al receptor y cada una de las respuestas biológicas deben ser comparables.

B. Agonistas parciales

Los agonistas parciales tienen actividades intrínsecas mayores de cero pero menores de uno (figura 2-11). Incluso cuando todos los receptores están ocupados, los agonistas parciales no pueden producir el mismo $E_{máx}$ que un agonista total. A pesar de ello, los agonistas parciales pueden tener una afinidad que es mayor que, menor que o equivalente a la de un agonista total. Un agonista parcial también puede actuar como un agonista parcial de un agonista total (figura 2-12). A medida que aumenta el número de receptores ocupados por el agonista parcial, el número de receptores que puede ser ocupado por el agonista total disminuye y por lo tanto $E_{máx}$ disminuiría hasta alcanzar el $E_{máx}$ del agonista parcial. Este potencial de los agonistas parciales para actuar tanto como agonista y como antagonista puede tener utilidad terapéutica. Por ejemplo, *aripiprazol,* un antipsicótico atípico es un agonista parcial en receptores de dopamina selectos. Las vías dopaminérgicas hiperactivas tienden a estar inhibidas por *aripiprazol,* en tanto que las vías hipoactivas están estimuladas. Esto puede explicar la capacidad de *aripiprazol* para mejorar los síntomas de esquizofrenia, con un pequeño riesgo de causar efectos adversos extrapiramidales (*véase* el capítulo 11).

C. Agonistas inversos

Por lo general, los receptores no unidos son inactivos y requieren de la interacción con un agonista para asumir una conformación activa. Sin embargo, algunos receptores muestran una conversión espontánea de R a R* en ausencia de un agonista. Los agonistas inversos, a diferencia de los agonistas totales, estabilizan la forma R inactiva y hacen que R* se convierta en R. Esto disminuye el número de receptores activados por debajo de lo observado en ausencia del fármaco (figura 2-11). Así, los agonistas inversos tienen una actividad intrínseca menor de cero, revierten el estado de activación de los receptores y ejercen el efecto farmacológico opuesto de los agonistas.

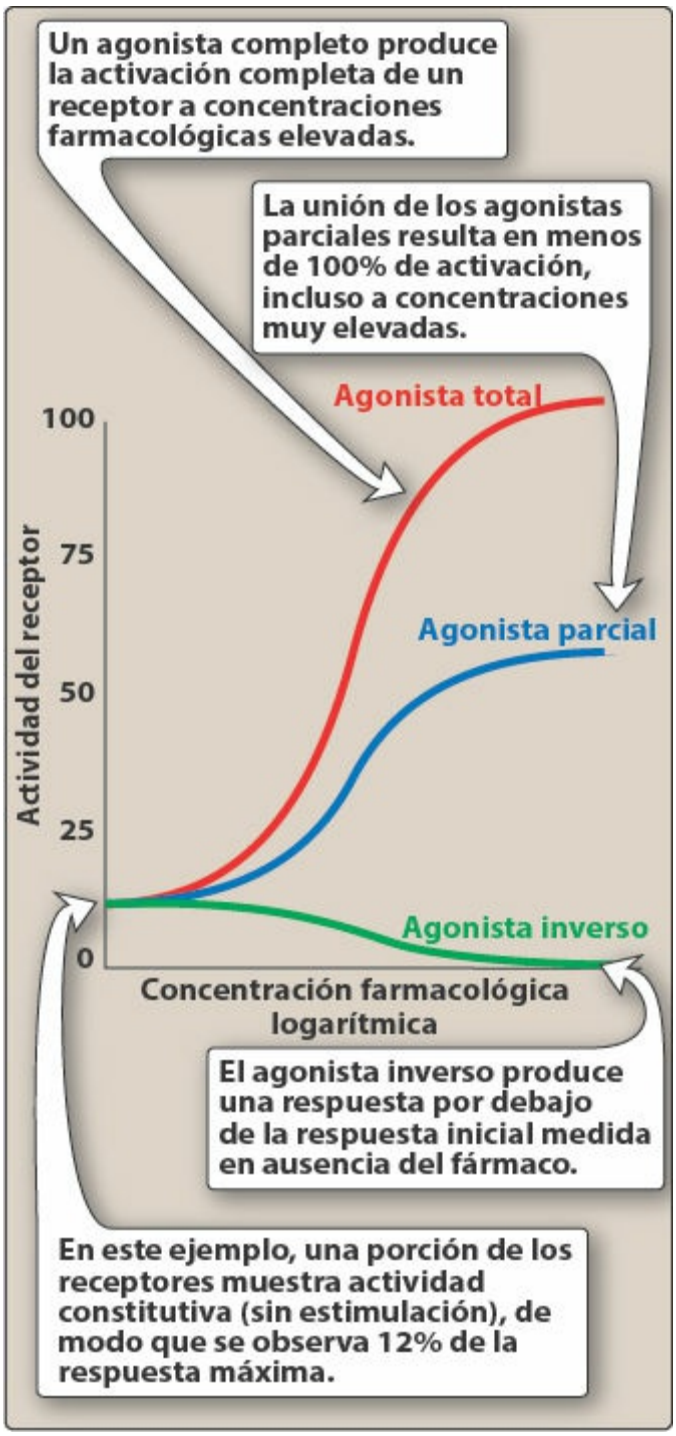


Figura 2-11
Efectos de los agonistas totales, agonistas parciales y agonistas inversos sobre la actividad del receptor.

D. Antagonista

Los antagonistas se unen a un receptor con una alta afinidad pero poseen cero actividad intrínseca. Un antagonista no tiene efecto sobre la función biológica en ausencia de un agonista, pero puede disminuir el efecto de un agonista cuando está presente. Puede ocurrir antagonismo ya sea al bloquear la capacidad del fármaco para unirse al receptor o al bloquear su capacidad para activar el receptor.

1. Antagonistas competitivos: si el antagonista se une al mismo sitio en el

receptor que el agonista en una forma reversible, es "competitivo". Un antagonista competitivo interfiere con un agonista que se une a su receptor y mantiene el receptor en su estado inactivo. Por ejemplo, el fármaco antihipertensivo *terazosina* compite con el ligando endógeno norepinefrina en los α_1-adrenoceptores, lo que disminuye el tono del músculo liso vascular y reduce la presión arterial. Sin embargo, aumentar la concentración del agonista relativo al antagonista puede superar esta inhibición. Así, los antagonistas competitivos característicamente desvían la curva de dosis de agonista-respuesta a la derecha (EC_{50} aumentado) sin afectar $E_{máx}$ (figura 2-13).

2. **Antagonistas irreversibles:** los antagonistas irreversibles se unen de forma covalente al sitio activo del receptor, con lo que reducen de forma permanente el número de receptores disponibles al agonista. Un antagonista irreversible causa una desviación hacia debajo de $E_{máx}$, sin cambio de los valores EC_{50} (figura 2-13). En contraste con los antagonistas competitivos, la adición de más agonistas no supera el efecto de los antagonistas irreversibles. Así, los antagonistas irreversibles y los antagonistas alostéricos (*véase* más adelante) se consideran ambos antagonistas no competitivos. Una diferencia fundamental entre los agonistas competitivos y no competitivos es que los antagonistas competitivos reducen la potencia agonista (aumentan EC_{50}) y los antagonistas no competitivos reducen la eficacia agonista (disminuyen $E_{máx}$).

3. **Antagonistas alostéricos:** un antagonista alostérico se une a un sitio (sitio alostérico) distinto al sitio de unión agonista y previene la activación del receptor por el agonista. Este tipo de antagonista también cambia una desviación hasta debajo de la $E_{máx}$ de un agonista, sin cambio en el valor EC_{50}. Un ejemplo de un agonista alostérico es picrotoxina, que se une al interior del canal de cloruro controlado por GABA. Cuando picrotoxina se une dentro del canal, el cloruro no puede pasar a través de este, incluso si GABA ocupa por completo el receptor.

4. **Antagonismo funcional:** un antagonista puede actuar en un receptor completamente separado, iniciando efectos que son funcionalmente opuestos a los del agonista. Un ejemplo clásico es el antagonismo funcional por broncoconstricción inducida por epinefrina a histamina. La histamina se une a los receptores de histamina H_1 en el músculo liso bronquial, causando broncoconstricción en el árbol bronquial. La epinefrina es un agonista en los β_2-adrenoceptores en el músculo liso bronquial, lo que hace que el músculo se relaje. Este antagonismo funcional también se conoce como "antagonismo fisiológico."

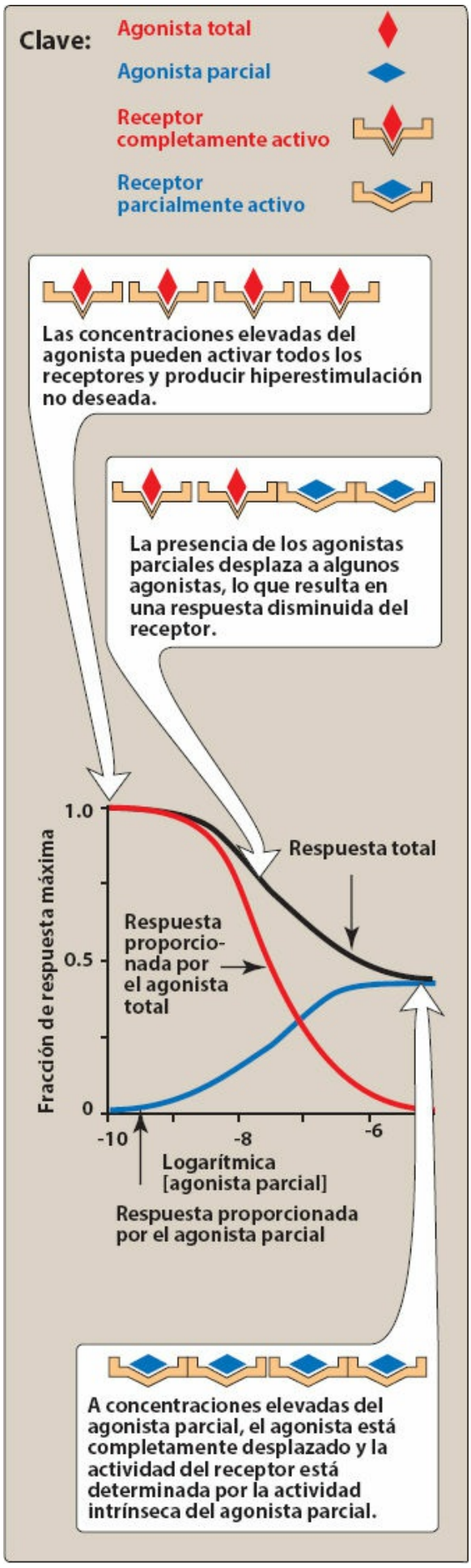

Clave:
Agonista total
Agonista parcial
Receptor completamente activo
Receptor parcialmente activo
Las concentraciones elevadas del agonista pueden activar todos los receptores y producir hiperestimulación no deseada.
La presencia de los agonistas parciales desplaza a algunos agonistas, lo que resulta en una respuesta disminuida del receptor.
Fracción de respuesta máxima
1.0
0.5
0
Respuesta total
Respuesta proporcio-nada por el agonista total
-10
-8
-6
Logarítmica [agonista parcial]
Respuesta proporcionada por el agonista parcial
A concentraciones elevadas del agonista parcial, el agonista está completamente desplazado y la actividad del receptor está determinada por la actividad intrínseca del agonista parcial.

Figura 2-12
Efectos de los agonistas parciales.

V. RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA CUANTAL

Otra importante relación dosis-respuesta es aquella entre la dosis del fármaco y la proporción de una población de pacientes que responden a él. Estas respuestas se conocen como respuestas cuantales, debido a que, para cualquier individuo, ocurre ya sea el efecto deseado o no ocurre. Las respuestas graduadas pueden transformarse en respuestas cuantales al designar un nivel predeterminado de una respuesta graduada como el punto en que ocurre o no una respuesta. Por ejemplo, una relación dosis-respuesta cuantal puede determinarse en una población para el fármaco antihipertensivo *atenolol*. Una respuesta positiva se define como la caída de al menos 5 mm Hg en la presión arterial diastólica. Las curvas dosis-respuesta cuantales son útiles para determinar las dosis a las que responde la mayoría de la población. Tienen formas similares a las curvas de dosis-respuesta logarítmicas y el ED_{50} es la dosis del fármaco que causa la respuesta terapéutica en la mitad de la población.

A. Índice terapéutico

El índice terapéutico (IT) de un fármaco es la razón de la dosis que produce toxicidad en la mitad de la población (TD_{50}) a la dosis que produce una respuesta clínicamente deseada o efectiva (ED_{50}) en la mitad de la población:

$$TI = TD_{50}/ED_{50}$$

El IT es una medida de la seguridad del fármaco, debido a que un valor más grande indica un amplio margen entre las dosis que son efectivas y aquellas que son tóxicas.

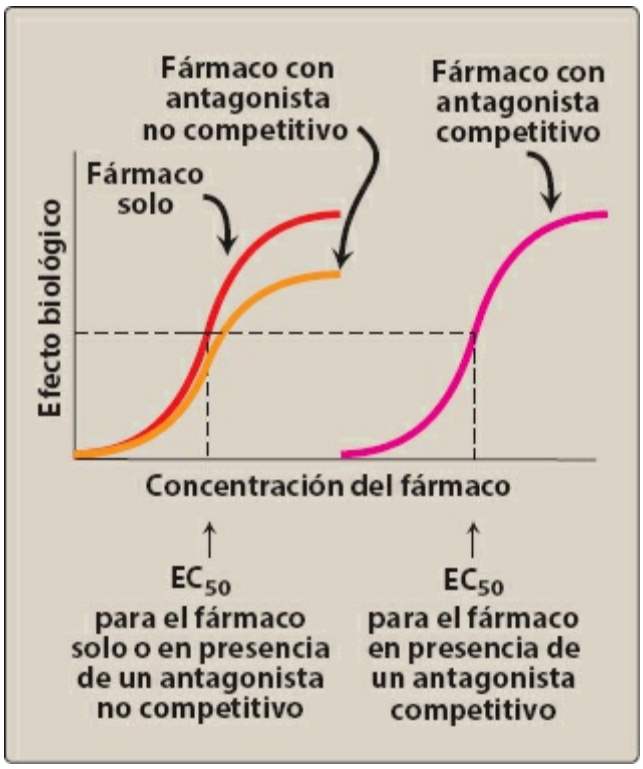


Figura 2-13
Efectos de los fármacos antagonistas. EC_{50} = dosis del fármaco que muestra 50% de la respuesta máxima.

B. Utilidad clínica del índice terapéutico

El índice terapéutico de un fármaco se determina usando estudios del fármaco y experiencia clínica acumulada. Estos suelen revelar un rango de dosis efectivas y un rango diferente (que en ocasiones se superpone) de dosis tóxicas. Aunque se requieren valores elevados del índice terapéutico para la mayoría de los fármacos, algunos que tienen bajos índices terapéuticos se usan de forma sistemática para tratar enfermedades graves. En estos casos, el riesgo de experimentar efectos adversos no es tan grande como el riesgo de dejar la enfermedad sin tratar. La figura 2-14 muestra las respuestas a *warfarina,* un anticoagulante oral con un bajo índice terapéutico y *penicilina,* un fármaco antimicrobiano con un gran índice terapéutico.

1. ***Warfarina* (ejemplo de un fármaco con un índice terapéutico pequeño):** a medida que se aumenta la dosis de *warfarina,* una mayor fracción de los pacientes responde (para este fármaco, la dosis deseada es un aumento de dos a tres veces en la razón normalizada internacional [RNI]) hasta que, eventualmente, todos los pacientes responden (figura 2-14A). Sin embargo a mayores dosis de *warfarina,* ocurre anticoagulación que resulta en hemorragia en un pequeño porcentaje de pacientes. Los agentes con un bajo índice terapéutico (esto es, fármacos para los que la dosis es de importancia crítica) son aquellos fármacos para los cuales la biodisponibilidad altera de forma crítica los efectos terapéuticos (*véase* el capítulo 1).

2. ***Penicilina* (ejemplo de un fármaco con un gran índice terapéutico):** para fármacos como *penicilina* (figura 2-14B), es seguro y frecuente administrar

dosis en exceso a lo que se requiere como mínimo para lograr una respuesta deseada sin el riesgo de efectos adversos. En este caso, la biodisponibilidad no altera de forma crítica los efectos terapéuticos o clínicos.

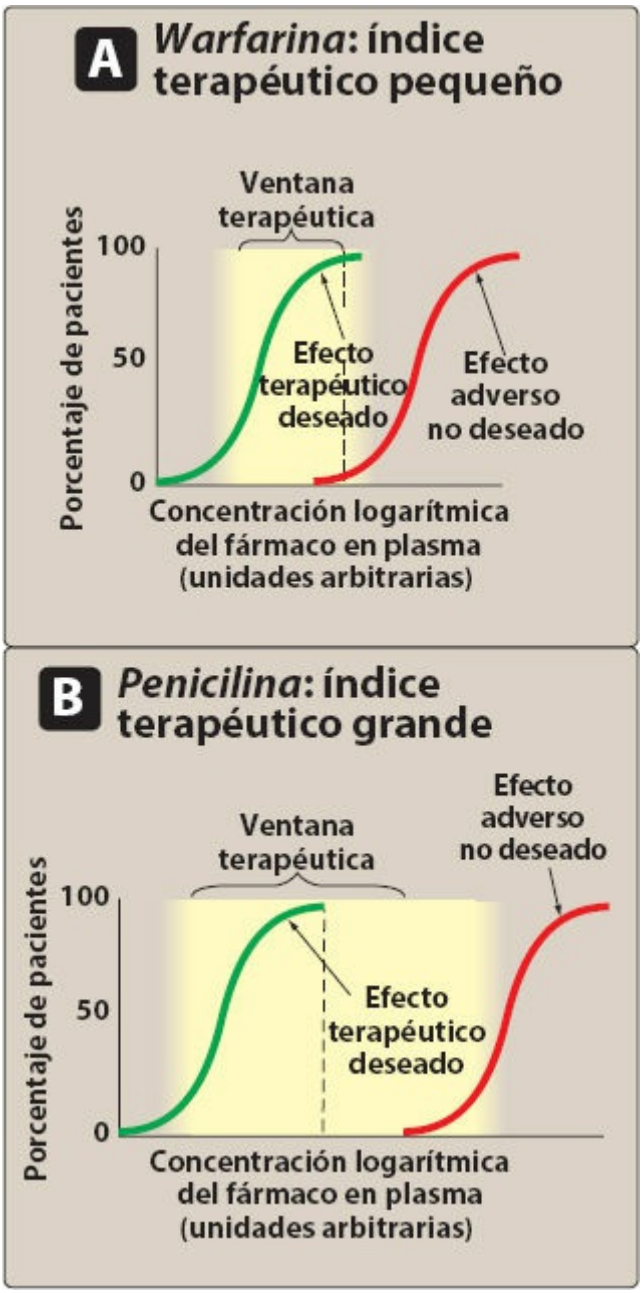


Figura 2-14
Porcentaje acumulativo de pacientes que responden a concentraciones plasmáticas de *warfarina* y *penicilina.*

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

2.1 ¿Cuál de los siguientes describe mejor la forma en que un fármaco que actúa como agonista en el subtipo A de los receptores GABA afecta la transducción de señal en una neurona?

A. La activación del subtipo de receptor altera la transcripción del ADN en el núcleo de la neurona.
B. La activación de este subtipo de receptor abre los canales iónicos que permiten al sodio entrar a las

células y aumenta la probabilidad de generar un potencial de acción.

C. La activación de este subtipo de receptor abre los canales iónicos que permiten al cloruro entrar a las células y disminuyen la probabilidad de generar un potencial de acción.

D. La activación de este subtipo de receptor resulta en la activación de la proteína G y en mayores concentraciones de segundo mensajero intracelular.

Respuesta correcta = C. El receptor GABA-A es un canal iónico con compuerta de ligando selectivo para cloruro. Los agonistas para el receptor GABA-A aumentan la abertura de los canales, lo que resulta en la entrada de cloruro a la neurona, hiperpolarización y disminución de eventos de potencial de acción.

2.2 Si 1 mg de loracepam produce la misma respuesta ansiolítica que 10 mg de diazepam, ¿cuál es correcta?

A. Lorazepam es más potente que diazepam.

B. Lorazepam es más eficaz que diazepam.

C. Lorazepam es un antagonista total y diazepam es un agonista parcial.

D. Lorazepam es un mejor fármaco para tomar en caso de ansiedad que diazepam.

Respuesta correcta = A. Un fármaco que causa el mismo efecto a una dosis menor es más potente. B y C son incorrectas porque sin información sobre el efecto máximo de estos fármacos, no puede concluirse nada sobre la eficacia o actividad intrínseca. La D es incorrecta porque la respuesta máxima obtenida es mucho más importante que la cantidad del fármaco que se necesita para alcanzarla.

2.3 Si 10 mg de oxicodona producen una mayor respuesta analgésica que la aspirina a cada dosis, ¿cuál es correcto?

A. Oxicodona es más eficaz que aspirina.

B. Oxicodona es menos potente que aspirina.

C. Aspirina es un agonista total y oxicodona es un agonista parcial.

D. Oxicodona y aspirina actúan sobre el mismo objetivo farmacológico.

Respuesta correcta = A. Los fármacos con mayor respuesta a concentraciones máximamente efectivas son más eficaces que los fármacos con una respuesta máxima más baja. La opción B es incorrecta debido a que no se proporciona información sobre la mitad de la concentración máxima de cualquiera de los fármacos. Las opciones C y D son incorrectas debido a que no se sabe si ambos fármacos se unen a la misma población de receptores.

2.4 En presencia de propranolol, se requiere una mayor concentración de epinefrina para obtener una actividad antiasmática completa. Propranolol no tiene efecto sobre los síntomas del asma. ¿Cuál es correcto en relación con estos medicamentos?

A. Epinefrina es menos eficaz de lo que es propranolol.

B. Epinefrina es un agonista completo y propranolol es un agonista parcial.

C. Epinefrina es un agonista y propranolol es un antagonista competitivo.

D. Epinefrina es un agonista y propranolol es un antagonista no competitivo.

Respuesta correcta = C. Debido a que propranolol disminuye el efecto de epinefrina pero la inhibición puede superarse al proporcionar una mayor dosis de epinefrina, propranolol debe ser un antagonista competitivo. Si D fuera correcta, incluso las concentraciones muy altas de epinefrina no serían capaces de provocar un efecto máximo en la presencia de propranolol. Debido a que propranolol no tiene un efecto en sí mismo, A y B son incorrectas.

2.5 En presencia de picrotoxina, diazepam es menos eficaz para causar sedación, sin importar la dosis. Picrotoxina no tiene un efecto sedante, incluso en su dosis más alta. ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con estos agentes?

A. Picrotoxina es un antagonista competitivo.

B. Picrotoxina es un antagonista no competitivo.

C. Diazepam es menos eficaz de lo que es picrotoxina.

D. Diazepam es menos potente que picrotoxina.

Respuesta correcta = B. Debido a que picrotoxina disminuye el efecto máximo de diazepam sin importar la dosis de diazepam, es un antagonista no competitivo. Picrotoxina no tiene eficacia por sí sola, por lo que C es incorrecta. No se proporciona información sobre la potencia de cualquiera de estos fármacos.

2.6 Haloperidol, clorpromacina y clozapina son medicamentos antipsicóticos que unen al subtipo D2 de los receptores de dopamina, con una afinidad de unión de haloperidol > clorpromacina > clozapina. ¿Qué enunciado debería ser correcto para concluir que el mecanismo de los efectos antipsicóticos para estos fármacos es mediante la unión a receptores D2?

A. Haloperidol debe tener la potencia más baja de los tres fármacos antipsicóticos.
B. La unión al receptor D2 también debe relacionarse con la potencia de estos fármacos para causar efectos adversos tipo Parkinson.
C. Debe existir una correlación positiva entre la afinidad de estos fármacos para unirse a los receptores D2 y su potencia para acciones antipsicóticas.
D. Clozapina debe ser más potente que clorpromacina para disminuir la psicosis.

Respuesta correcta = C. Para concluir que el mecanismo del efecto antipsicótico para estos fármacos es mediante la unión a los receptores D2, debe haber una correlación positiva entre la afinidad de los fármacos para los receptores D2 y su potencia para acciones antipsicóticas. Haloperidol debe tener la mayor potencia antipsicótica y clozapina la más baja. No hay una garantía de que los efectos terapéuticos y los efectos adversos estén mediados por la misma población de receptores; por lo tanto, puede existir una correlación diferente para los efectos adversos y la afinidad del receptor D2.

2.7 Si hubiera receptores β_1-adrenérgicos de sobra en las células musculares cardiacas, ¿Qué enunciado sería correcto?

A. El número de receptores β_1-adrenérgicos de sobra determinan el tamaño del efecto máximo del antagonista epinefrina.
B. Los receptores β_1 adrenérgicos hacen que el tejido cardiaco sea menos sensible a epinefrina.
C. Se observa un efecto máximo de epinefrina cuando solo una porción de los receptores β_1 adrenérgicos está ocupada.
D. Los receptores de sobra son activos incluso en ausencia de epinefrina.

Respuesta correcta = C. Solo una fracción de los receptores totales necesitan estar unidos para provocar una respuesta celular máxima cuando hay receptores de sobra. Las otras opciones no describen de forma precisa los efectos de tener receptores de sobra.

2.8 ¿Cuál de los siguientes produce regulación positiva de los receptores postsinápticos α_1-adrenérgicos?

A. El uso diario de anfetaminas que causa la liberación de norepinefrina.
B. Una enfermedad que causa un aumento en la actividad de norepinefrina en las neuronas.
C. El uso diario de fenilefrina, un agonista receptor α_1.
D. El uso diario de prazosina, un antagonista del receptor α_1.

Respuesta correcta = D. La regulación positiva de los receptores ocurre cuando la activación del receptor es más baja de lo normal, como cuando el receptor está expuesto de forma continua a un antagonista para ese receptor. La regulación a la baja de los receptores ocurre cuando la activación del receptor es mayor de lo normal debido a la exposición continua a un antagonista, como se describe en A, B y C.

2.9 Metilfenidato ayuda a los pacientes con trastorno por hiperactividad y déficit de atención a mantener la atención y desempeñarse mejor en la escuela o el trabajo, con un ED_{50} de 10 mg. Sin embargo, metilfenidato también puede causar náusea significativa a dosis mayores (TD_{50} = 30 mg). ¿Cuál es correcto en relación con metilfenidato?

A. El índice terapéutico de metilfenidato es 3.
B. El índice terapéutico de metilfenidato es 0.3.
C. Metilfenidato es más potente para causar náusea que para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
D. Metilfenidato es más eficaz para causar náusea que para tratar el trastorno por déficit de atención e

hiperactividad.

Respuesta correcta = A. El índice terapéutico se calcula al dividir TD_{50} por ED_{50} (30/10), por lo que B es incorrecta. C es incorrecta debido a que metilfenidato es más potente para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (se requiere una dosis más baja) que para causar náusea. D. No se proporciona información sobre la eficacia.

2.10 ¿Cuál es correcto en relación con la seguridad de usar warfarina (con un pequeño índice terapéutico) frente a penicilina (con un gran índice terapéutico)?

A. Warfarina es un fármaco más seguro debido a que tiene un bajo índice terapéutico.
B. El tratamiento con warfarina tiene una elevada probabilidad de resultar en efectos adversos peligrosos si se altera la biodisponibilidad.
C. El índice terapéutico alto hace que la penicilina sea un fármaco seguro para todos los pacientes.
D. El tratamiento con penicilina tiene una elevada probabilidad de causar efectos adversos peligrosos si la biodisponibilidad está alterada.

Respuesta correcta = B. Los agentes con un IT bajo (esto es, fármacos para los cuales la dosis es críticamente importante) son aquellos fármacos para los cuales la biodisponibilidad altera en forma crítica los efectos terapéuticos y adversos. A es incorrecta, debido a que un fármaco con un IT bajo por lo general no se considera seguro. C es incorrecta debido a que un IT alto no asegura la seguridad a lo largo de toda la población de pacientes. D es incorrecta debido a un IT alto hace poco probable que la biodisponibilidad altere la incidencia de efectos terapéuticos o adversos.

UNIDAD II:
Fármacos que afectan el sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo

3

Rajan Radhakrishnan

I. GENERALIDADES

El sistema nervioso autónomo (SNA), junto con el sistema endocrino, coordina la regulación e integración de las funciones corporales. El sistema endocrino envía señales a tejidos objetivo mediante concentraciones variables de hormonas transportadas en la sangre. En contraste, el sistema nervioso ejerce sus efectos mediante la rápida transmisión de impulsos eléctricos a lo largo de fibras nerviosas que terminan en las células efectoras, las cuales responden de forma específica a la liberación de sustancias neuromediadoras. Los fármacos que producen su efecto terapéutico primario al imitar o alterar las funciones del SNA se conocen como fármacos autónomos y se analizan en los siguientes cuatro capítulos. Los agentes autónomos actúan ya sea al estimular porciones del SNA o al bloquear la acción de los nervios autónomos. Este capítulo delinea la fisiología fundamental del SNA y describe la función de los neurotransmisores en la comunicación entre los eventos extracelulares y los cambios químicos dentro de la célula.

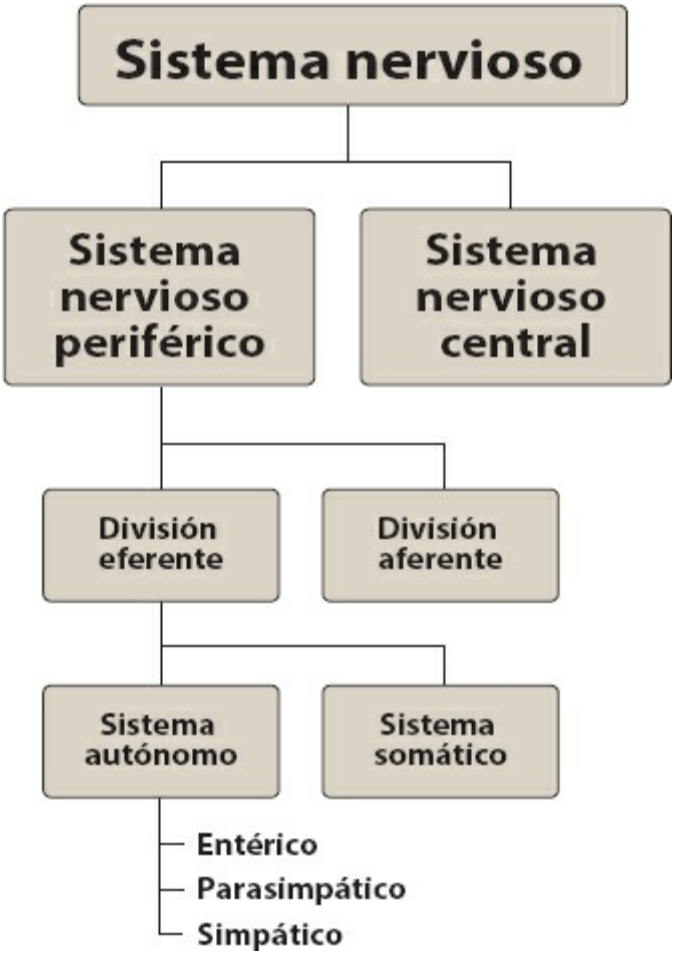


Figura 3-1
Organización del sistema nervioso.

II. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso tiene dos divisiones anatómicas: el sistema nervioso central (SNC), que abarca el cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, que incluye neuronas ubicadas fuera del cerebro y la médula espinal, es decir, cualquier nervio que entra o sale del SNC (figura 3-1). El sistema nervioso periférico se subdivide en eferente y aferente. Las neuronas eferentes transportan señales que se alejan del cerebro y la médula espinal hacia los tejidos periféricos y las neuronas aferentes llevan información desde la periferia hacia el SNC. Las neuronas aferentes proporcionan la entrada sensorial para modular la función de la división eferente mediante arcos reflejos o vías neurales que median la acción refleja.

A. Divisiones funcionales dentro del sistema nervioso

La porción eferente del sistema nervioso periférico se clasifica en dos subdivisiones funcionales mayores: el sistema nervioso somático y el SNA (figura 3-1). Las neuronas eferentes somáticas participan en el control voluntario de funciones como contracción de los músculos esqueléticos esenciales para la locomoción. El SNA, a la inversa, regula los requerimientos cotidianos de funciones corporales vitales sin la participación consciente de la mente. Debido a

la naturaleza involuntaria del SNA, así como sus funciones, también se conoce como el sistema nervioso visceral, vegetativo o involuntario. Está integrado por neuronas eferentes que inervan el músculo liso visceral, el músculo cardiaco, la vasculatura y las glándulas exocrinas, por lo que controla la digestión, el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo y las secreciones glandulares.

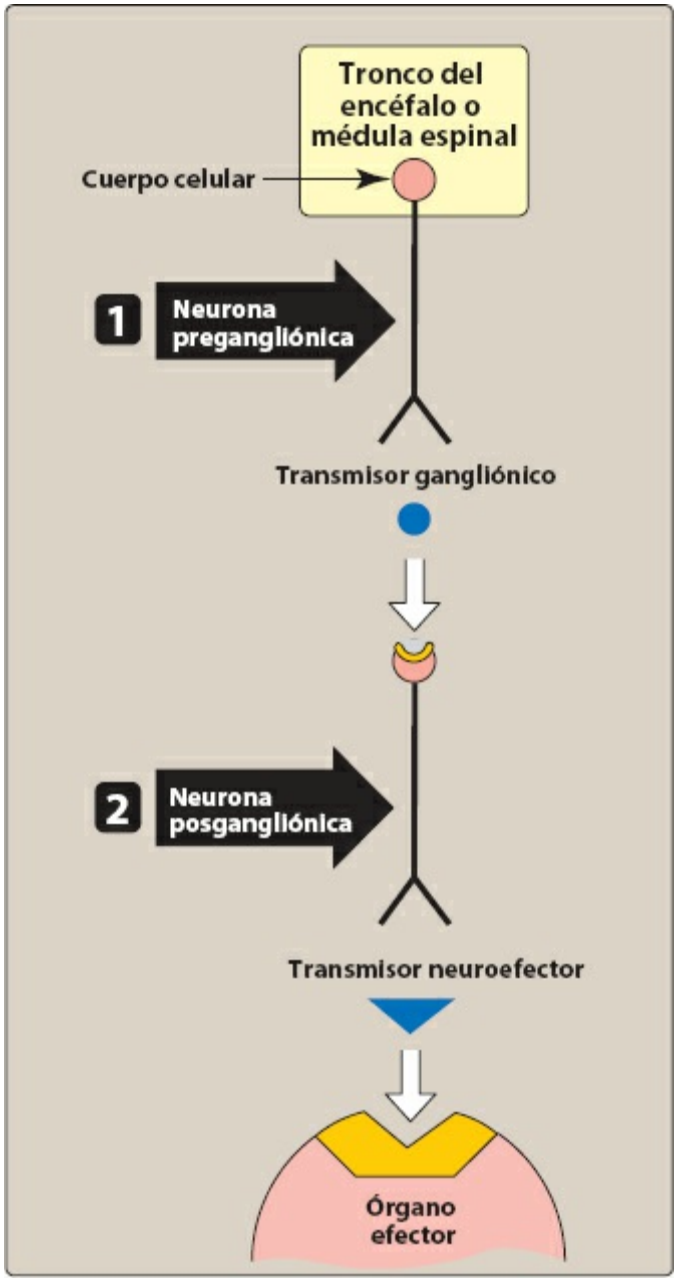


Figura 3-2
Neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo.

B. Anatomía del sistema nervioso autónomo

1. **Neuronas eferentes:** el SNA transporta impulsos nerviosos del SNC a los órganos efectores a través de dos tipos de neuronas eferentes: las neuronas preganglionicas y las neuronas posganglionicas (figura 3-2). El cuerpo celular de la primera célula nerviosa (la neurona preganglionica), se ubica dentro del

SNC. Las neuronas preganglionicas emergen del tronco encefálico o médula espinal y forman una conexión sináptica en los ganglios (un agregado de cuerpos celulares nerviosos ubicado en el sistema nervioso periférico). Los ganglios funcionan como estaciones repetidoras entre la neurona preganglionica y la segunda célula nerviosa, la neurona posganglionica. El cuerpo celular de la neurona posganglionica se origina en el ganglio. Por lo general no tiene mielina y termina en los órganos efectores, como el músculo liso visceral, el músculo cardiaco y las glándulas exocrinas.

2. **Neuronas aferentes:** las neuronas aferentes (fibras) del SNA son importantes en la regulación de reflejos de este sistema (p. ej., al detectar la presión en el seno carótido y el arco aórtico) y para enviar una señal al SNC para que influya sobre la rama eferente del sistema de modo que responda.

3. **Neuronas simpáticas:** el SNA eferente se divide en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, así como el sistema nervioso entérico (figura 3-1). A nivel anatómico, las neuronas simpáticas y parasimpáticas se originan en el SNC y emergen de dos regiones diferentes de la médula espinal (figura 3-3). Las neuronas preganglionicas del sistema simpático provienen de las regiones torácica y lumbar (T1 a L2) de la médula espinal y forman sinapsis y dos cadenas de ganglios similares a cordones que corren cerca y paralelas a cada lado de la médula espinal. Las neuronas preganglionicas son cortas en comparación con las posganglionicas. Los axones de las neuronas posganglionicas se extienden de los ganglios a los tejidos que inervan y regulan (*véase* el capítulo 6). En la mayoría de los casos, las terminaciones nerviosas preganglionicas del sistema nervioso simpático tienen muchas ramificaciones, lo que permite que una neurona preganglionica interactúe con muchas neuronas posganglionicas. Esta disposición permite la activación de numerosos órganos efectores al mismo tiempo. [Nota: la médula suprarrenal, al igual que los ganglios simpáticos, recibe fibras preganglionicas del sistema simpático. La médula suprarrenal, en respuesta a la estimulación por la acetilcolina, neurotransmisor ganglionico, secreta epinefrina (adrenalina) y menores cantidades de norepinefrina directamente en la sangre].

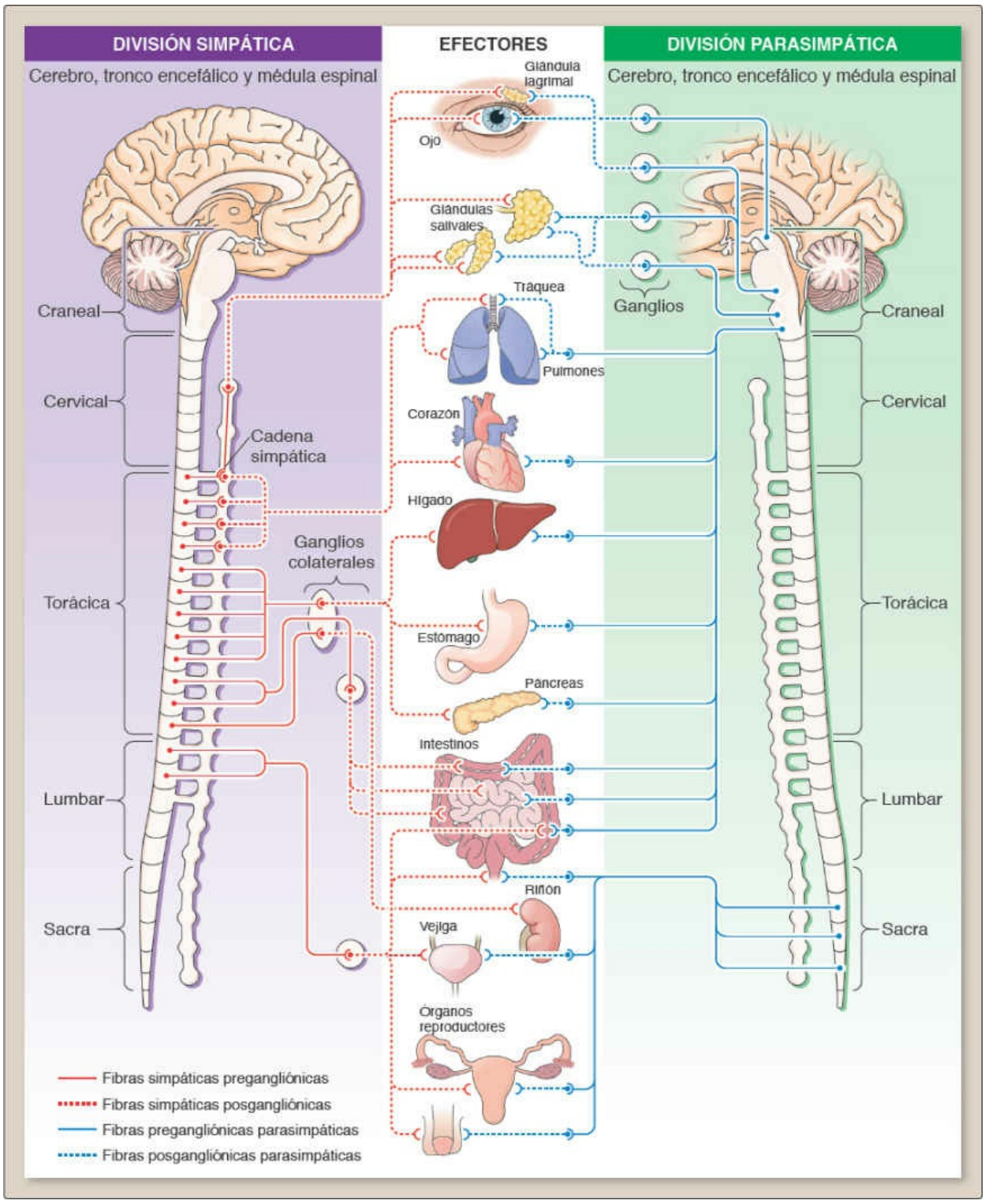


Figura 3-3
Sistema nervioso autónomo.

4. **Neuronas parasimpáticas:** las fibras preganglionares parasimpáticas surgen de los pares craneales III (oculomotor), VII (facial), IX (glosofaríngeo) y X (vago), así como de la región sacra (S2 a S4) de la médula espinal y forman sinapsis en los ganglios cerca o sobre los órganos efectores. [Nota: el nervio vago representa alrededor de 90% de las fibras parasimpáticas preganglionares. Las neuronas posganglionares de este nervio inervan la mayoría de los órganos

en la cavidad torácica y abdominal]. Así, en contraste con el sistema simpático, las fibras preganglionicas son largas y las posganglionicas son cortas, con los ganglios cerca o dentro del órgano inervado. En la mayoría de los casos, hay una conexión uno a uno entre las neuronas preganglionicas y posganglionicas, lo que permite una respuesta discreta de este sistema.

5. **Neuronas entéricas:** el sistema nervioso entérico es la tercera división del SNA. En un grupo de fibras nerviosas que inervan las vías gastrointestinales, páncreas y vesícula biliar y constituye el "cerebro del intestino". Este sistema funciona de forma independiente del SNC y controla la motilidad, las secreciones exocrinas y endocrinas y microcirculación de las vías gastrointestinales. Está modulado tanto por el sistema nervioso simpático como por el parasimpático.

C. Funciones del sistema nervioso simpático

Aunque está continuamente activa a cierto grado (p. ej., al mantener el tono de los lechos vasculares), la división simpática es responsable de ajustarse en respuesta a situaciones de estrés, como traumatismos, miedo, hipoglucemia, frío y ejercicio (figura 3-4).

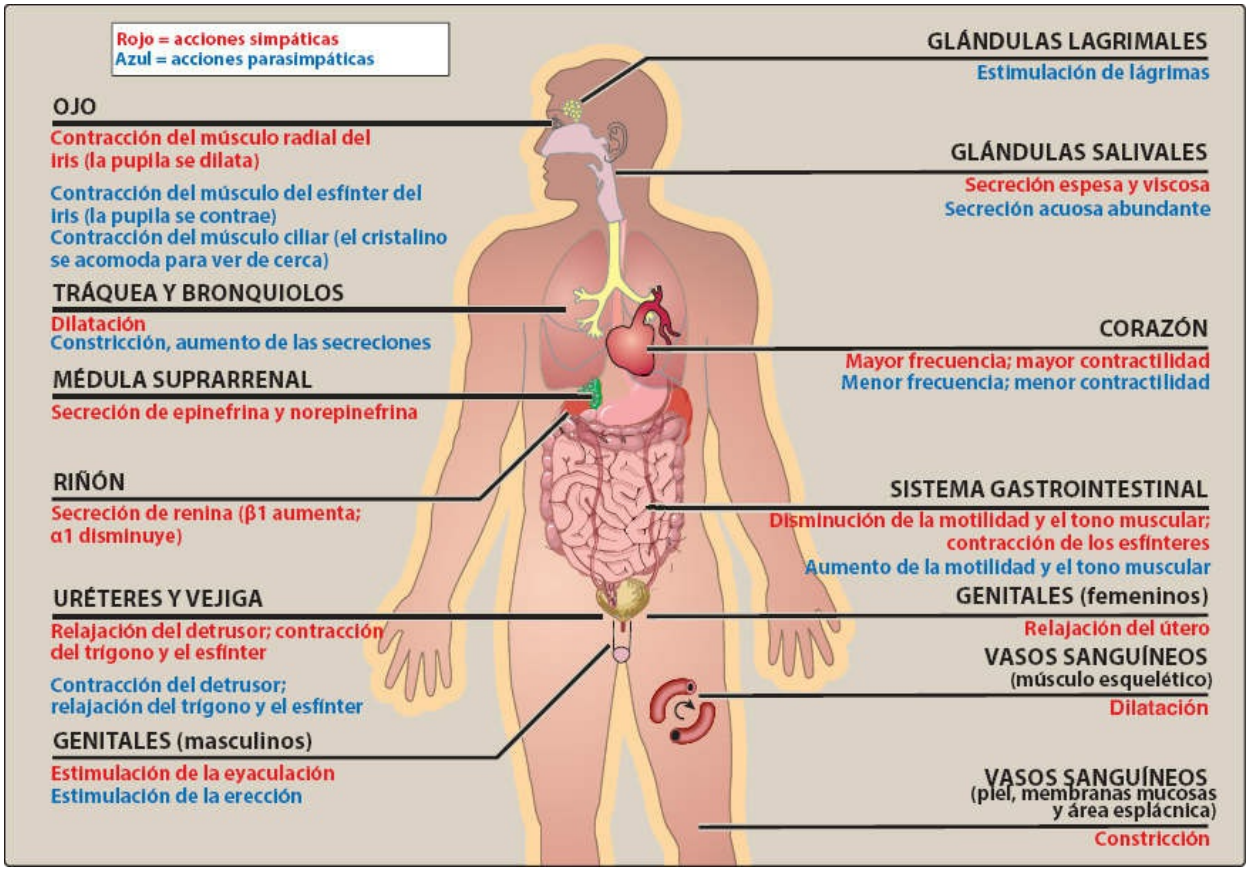


Figura 3-4
Acciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático sobre órganos efectores.

1. **Efectos de la estimulación de la división simpática:** el efecto de la estimulación simpática es un aumento en la frecuencia cardiaca y presión

arterial, movilización de las reservas de energía y aumento en el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos y el corazón al tiempo que se desvía la sangre de la piel y los órganos internos. La estimulación simpática resulta en la dilatación de las pupilas y los bronquiolos (figura 3-4). También reduce la motilidad gastrointestinal y afecta la función de la vejiga y los órganos sexuales.

2. **Respuesta de lucha o huida:** los cambios experimentados por el cuerpo durante emergencias se conocen como la respuesta de "lucha o huida" (figura 3-5). Estas reacciones son desencadenadas tanto por activación simpática directa de los órganos efectores como por la estimulación de la médula suprarrenal para liberar epinefrina y menores cantidades de norepinefrina. Las hormonas liberadas por la médula suprarrenal entran directamente al torrente sanguíneo y promueven la respuesta en los órganos efectores que contienen receptores adrenérgicos (véase el capítulo 6). El sistema nervioso simpático tiende a funcionar como una unidad y a menudo descarga como un sistema completo, por ejemplo, durante el ejercicio intenso o en reacción al miedo (figura 3-5). Este sistema, con su distribución difusa de las fibras posganglionicas, participa en una amplia variedad de actividades fisiológicas. Aunque no es esencial para la supervivencia, es esencial para preparar al cuerpo en el manejo de situaciones inciertas y estímulos inesperados.

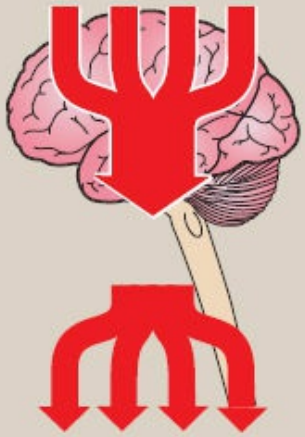
D. Funciones del sistema nervioso parasimpático

La división parasimpática participa en el mantenimiento de la homeostasia dentro del cuerpo. Es necesario para la vida, debido a que mantiene las funciones corporales esenciales, como la digestión y la eliminación. La división parasimpática suele actuar para oponerse o equilibrar las acciones de la división simpática y por lo general predomina sobre el sistema simpático en las situaciones de "descansar y digerir". A diferencia del sistema simpático, el sistema parasimpático nunca se descarga como un sistema completo. De ser así, produciría síntomas masivos indeseables y desagradables, como micción y defecación involuntaria. En lugar de ello, las fibras parasimpáticas que inervan órganos específicos como los intestinos, el corazón o el ojo se activan por separado y el sistema afecta a estos órganos de forma individual.

E. Función del SNC en el control de las funciones autónomas

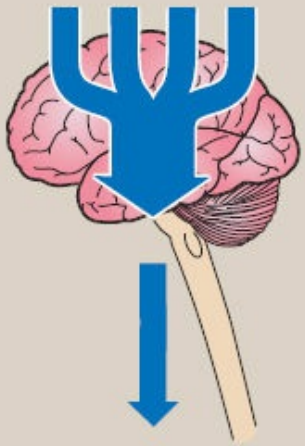
Aunque el SNA es un sistema motor, requiere de alimentación sensorial de las estructuras periféricas para proporcionar información sobre el estado actual del cuerpo. Esta retroalimentación proviene de torrentes de impulsos aferentes, que se originan en las vísceras y otras estructuras inervadas de forma autónoma que viajan a los centros de integración en el SNC, como el hipotálamo, la médula oblongada y la médula espinal. Estos centros responden a los estímulos al emitir impulsos reflejos eferentes a través del sistema nervioso autónomo.

Estímulo de "lucha o huida"



Salida simpática
(difusa debido a que las neuronas posganglionicas pueden inervar más de un órgano)

Estímulo de "descansar y digerir"



Salida parasimpática
(discreta debido a que las neuronas posganglionicas no están ramificadas, sino dirigidas a un órgano específico)

Las acciones simpáticas y parasimpáticas a menudo se contraponen entre sí

Figura 3-5
Las acciones simpáticas y parasimpáticas son provocadas por diferentes estímulos.

1. **Arcos reflejos:** la mayoría de los impulsos aferentes se traducen de forma involuntaria en respuestas reflejas. Por ejemplo, una caída en la presión arterial hace que las neuronas sensibles a la presión (barorreceptores en el corazón, vena cava, arco aórtico y senos carótidos) envían menos impulsos a los centros cardiovasculares en el cerebro. Esto provoca una respuesta refleja de mayor salida simpática al corazón y la vasculatura y una menor salida parasimpática al corazón, lo que resulta en una elevación compensatoria en la presión arterial y la frecuencia cardiaca (figura 3-6). [Nota: en cada caso, los arcos reflejos del SNA abarcan un grupo sensorial (aferente) y un grupo motor (eferente o efector)].
2. **Emociones y el SNA:** los estímulos que evocan emociones fuertes, como la rabia, el miedo y el placer, pueden modificar las actividades del sistema nervioso autónomo.

F. Inervación por el sistema nervioso autónomo

1. **Inervación dual:** la mayoría de los órganos están inervados por ambas divisiones del SNA. Así, la inervación parasimpática vagal hace más lenta la frecuencia cardiaca y la inervación simpática la aumenta. A pesar de esta inervación dual, un sistema suele predominar en el control de la actividad de un órgano determinado. Por ejemplo, el nervio vago es el factor predominante para controlar la frecuencia cardiaca. La inervación dual de los órganos es dinámica y se ajusta de forma continua para mantener la homeostasia.
2. **Inervación simpática:** aunque la mayoría de los tejidos recibe inervación dual, algunos órganos efectores como la médula suprarrenal, el riñón, los músculos pilomotores y las glándulas sudoríparas reciben inervación solo del sistema simpático.

G. Sistema nervioso somático

El sistema nervioso somático eferente difiere del SNA en que una sola neurona motora mielinizada, que se origina en el SNC, viaja directamente al músculo esquelético sin mediación de los ganglios. Como se observó con anterioridad, el sistema nervioso somático está bajo control voluntario, en tanto que el SNA es involuntario. Las respuestas en la división somática por lo general son más rápidas que aquellas en el sistema nervioso autónomo.

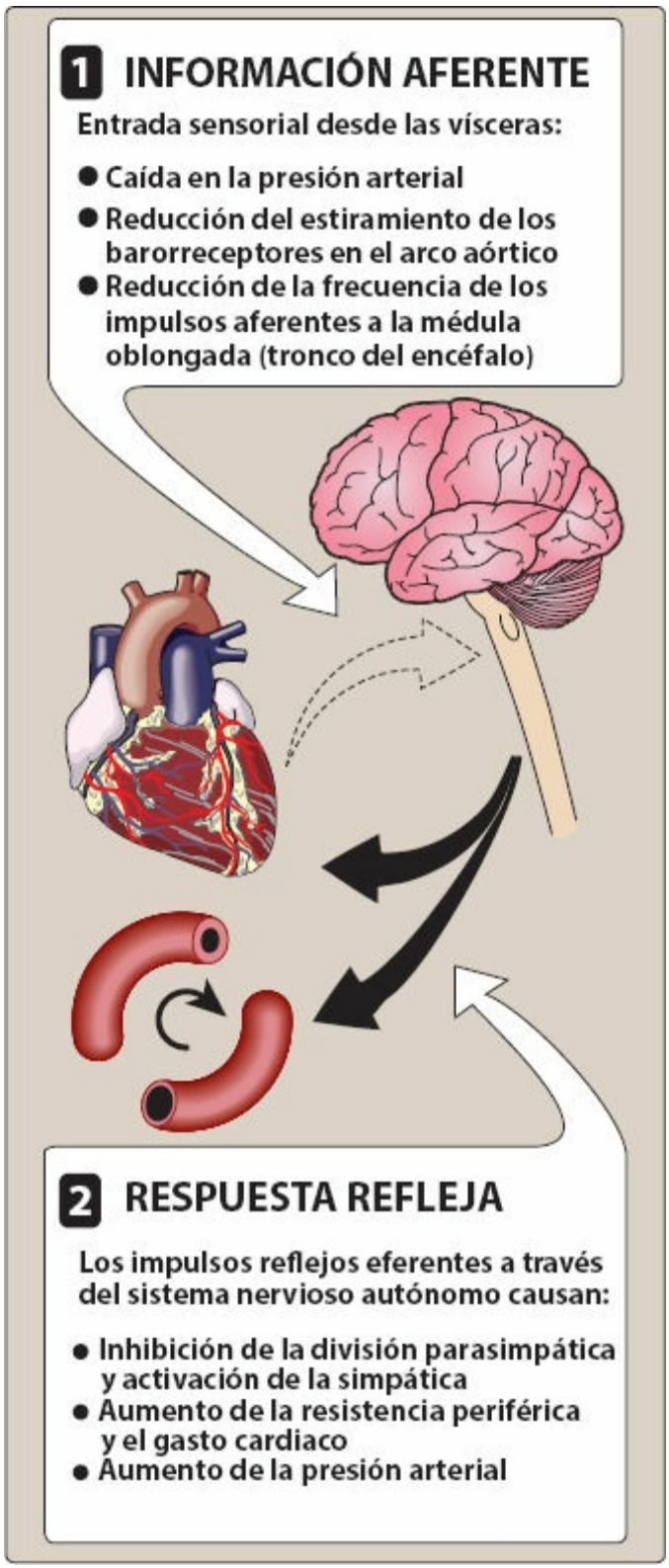


Figura 3.6
Respuesta de arco reflejo barorreceptor a la disminución en la presión arterial.

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

Las diferencias mayores en la disposición anatómica de las neuronas conducen a variaciones en la función de cada división (figura 3-7). El sistema nervioso

simpático está ampliamente distribuido, inervando prácticamente todos los sistemas efectores en el cuerpo. En contraste, la distribución de la división parasimpática es más limitada. Las fibras preganglionicas simpáticas tienen una influencia mucho más amplia que las fibras parasimpáticas y forman sinapsis con una mayor cantidad de fibras posganglionicas. Este tipo de organización permite una descarga difusa del sistema nervioso simpático. La división parasimpática está más circunscrita, con más interacciones uno a uno y los ganglios también están cerca, o en, los órganos que inervan. Esto limita la cantidad de ramificaciones que puede hacer esta división. [Una excepción notable se encuentra en el plexo mientérico (suministro mayor de nervios a las vías gastrointestinales), donde se ha mostrado que una neurona preganglionica interactúa con 8 000 o más fibras posganglionicas]. La disposición anatómica del sistema parasimpático resulta en las distintas funciones de esta división. El sistema nervioso somático inerva los músculos esqueléticos. El axón de la neurona motora somática está muy ramificado y cada rama inerva una sola fibra muscular. Así, la neurona motora somática puede inervar 100 fibras musculares. Esta disposición conduce a la formación de una unidad motora. La falta de ganglios y la mielinización de los nervios motores permiten una respuesta rápida por el sistema nervioso somático.

	SIMPÁTICO	PARASIMPÁTICO
Sitios de origen	Región torácica y lumbar de la médula espina (toracolumbar)	Cerebro y área sacra de la médula espinal (craneosacra)
Longitud de las fibras	Preganglionicas cortas Posganglionicas largas	Preganglionicas largas Posganglionicas cortas
Ubicación de los ganglios	Cerca de la médula espinal	En o cerca de los órganos efectores
Ramificación de las fibras preganglionicas	Extensa	Mínima
Distribución	Amplia	Limitada
Tipo de respuesta	Difusa	Discreta

Figura 3-7
Características de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

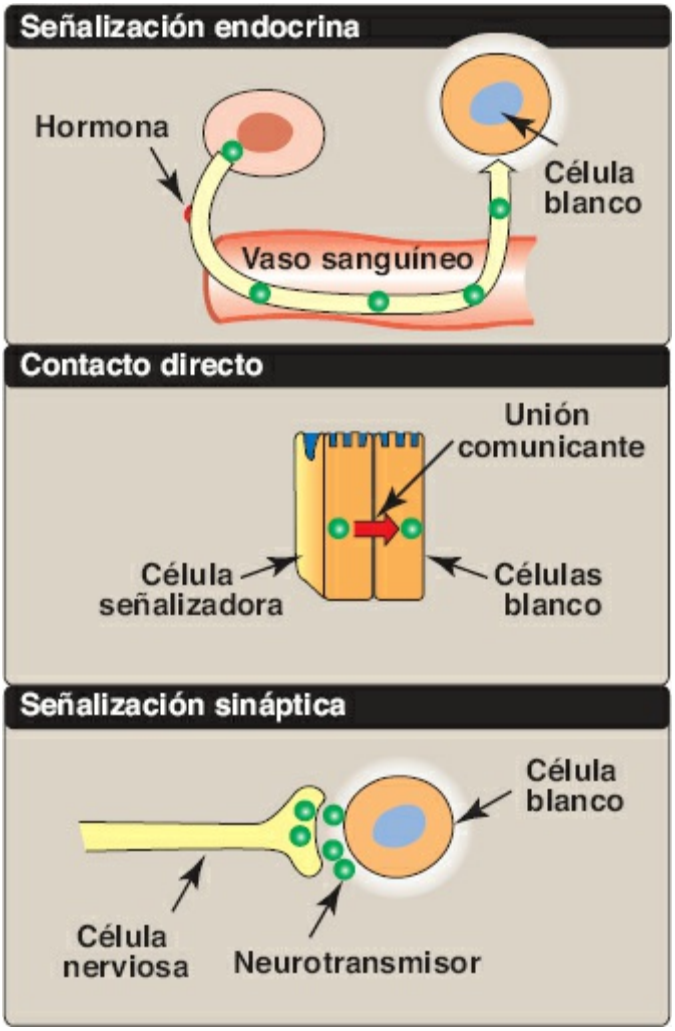


Figura 3-8
Algunos mecanismos de uso frecuente para la transmisión de señales regulatorias entre las células.

III. SEÑALIZACIÓN QUÍMICA ENTRE CÉLULAS

La neurotransmisión en el SNA es un ejemplo de señalización química entre células. Además de la neurotransmisión, otro tipo de señalización química incluye la secreción de hormonas y la liberación de mediadores locales (figura 3-8).

A. Hormonas

Las células endocrinas especializadas secretan hormonas hacia el torrente sanguíneo, donde viajan a través del cuerpo, ejerciendo sus efectos sobre células blanco ampliamente distribuidas (*véanse* los capítulos 23 a 26).

B. Mediadores locales

La mayoría de las células secretan sustancias químicas que actúan a nivel local sobre las células en el ambiente inmediato. Debido a que estas señales químicas se destruyen o eliminan con rapidez, no entran a la sangre y no se distribuyen a lo largo del cuerpo. La histamina (*véase* el capítulo 37) y las prostaglandinas son ejemplos de mediadores locales.

C. Neurotransmisores

La comunicación entre células nerviosas y entre las células nerviosas y órganos efectores ocurre a través de la liberación de señales químicas específicas (neurotransmisores) desde las terminales nerviosas. La liberación es desencadenada por la llegada de un potencial de acción en la terminación nerviosa, lo que conduce a despolarización. Un aumento en el Ca^{2+} extracelular inicia la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y libera sus contenidos. Los neurotransmisores se difunden rápidamente a lo largo de la hendidura sináptica, o espacio (sinapsis) entre las neuronas y se combinan con receptores específicos en la célula postsináptica (blanco).

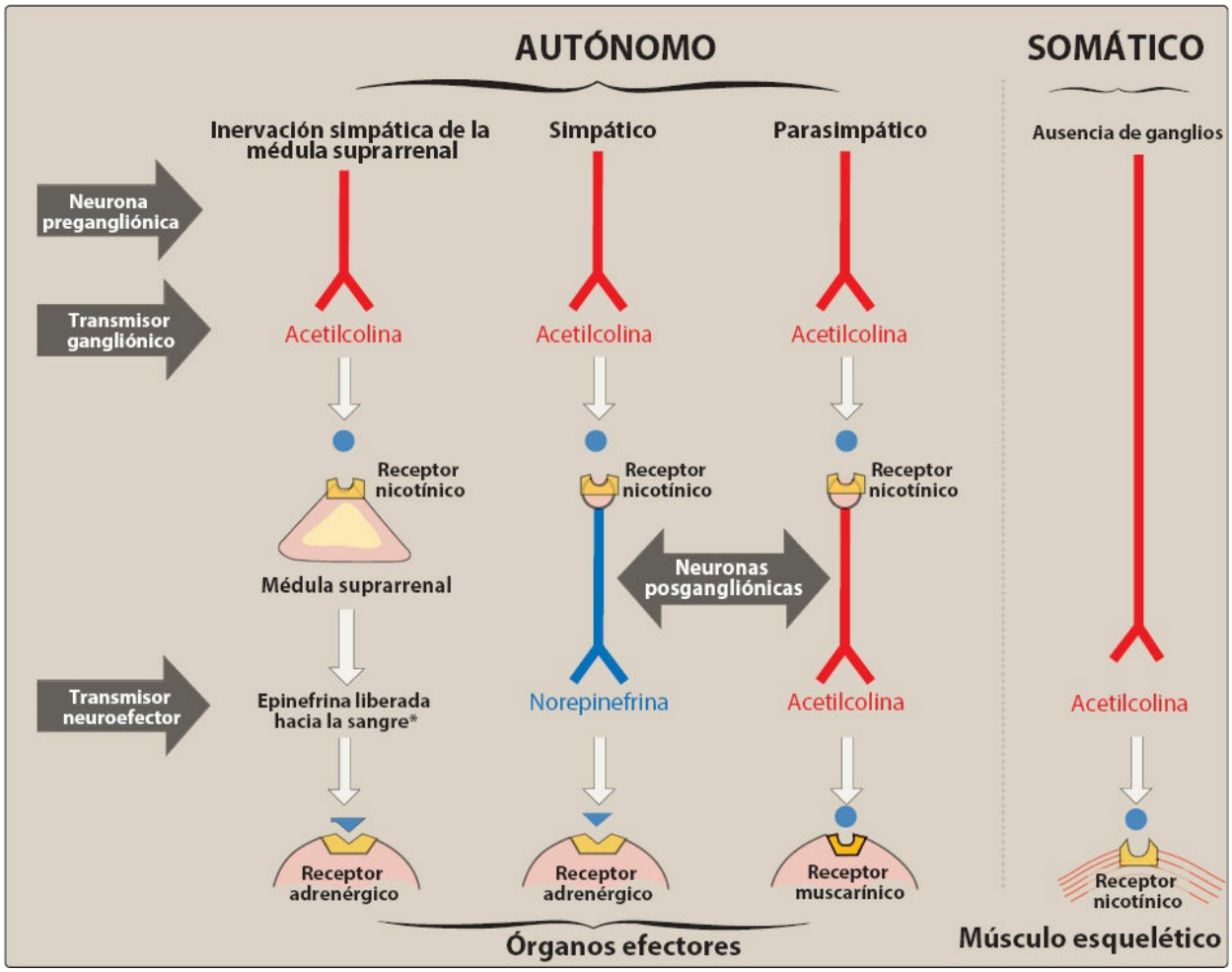


Figura 3-9
Resumen de los neurotransmisores liberados, tipos de receptores y tipos de neuronas dentro de los sistemas nerviosos autónomo y somático. Las neuronas colinérgicas se muestran en *rojo* y las neuronas adrenérgicas en *azul*. [Nota: este diagrama esquemático no muestra que los ganglios parasimpáticos están cerca o en la superficie de los órganos efectores y que las fibras posganglionicas suelen ser más cortas que las fibras preganglionicas. En contraste, los ganglios del sistema nervioso simpático están cerca de la médula espinal. Las fibras posganglionicas son largas y permiten una ramificación extensa para inervar más de un sistema de órganos. Esto permite al sistema nervioso simpático descargarse como una unidad]. *Epinefrina 80% y norepinefrina 20% liberadas de la médula suprarrenal.

1. **Receptores de membrana:** todos los neurotransmisores y la mayoría de las hormonas y mediadores locales son demasiado hidrofílicos para penetrar las

bicapas lipídicas de las membranas plasmáticas de las células blanco. En lugar de ello, su señal está mediada por la unión a receptores específicos en la superficie celular de los órganos objetivo. [Nota: un receptor se define como un sitio de reconocimiento para una sustancia. Tiene una especificidad de unión y está acoplado a procesos que a la larga evocan una respuesta. La mayoría de los receptores son proteínas (véase el capítulo 2)].

2. **Tipos de neurotransmisores:** aunque se han identificado más de 50 moléculas de señal en el sistema nervioso, norepinefrina (y la epinefrina que está estrechamente relacionada), acetilcolina, dopamina, serotonina, histamina, glutamato y γ-ácido aminobutírico están afectados más a menudo en las acciones de fármacos con utilidad terapéutica. Cada una de estas señales químicas se une a una familia específica de receptores. Acetilcolina y norepinefrina son las señales químicas primarias en el SNA, en tanto que en el SNC funcionan una amplia variedad de neurotransmisores.

3. **Acetilcolina:** las fibras nerviosas autónomas pueden dividirse en dos grupos con base en el tipo de neurotransmisor liberado. Si la transmisión está mediada por acetilcolina, la neurona se denomina colinérgica (figura 3-9 y capítulos 4 y 5). La acetilcolina media la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios autónomos en los sistemas nerviosos tanto simpático como parasimpático. Es el neurotransmisor en la médula suprarrenal. La transmisión de los nervios posganglionicos autónomos a los órganos efectores en el sistema parasimpático y unos cuantos órganos del sistema simpático, también incluye la liberación de acetilcolina. En el sistema nervioso somático, la transmisión en la unión neuromuscular (la unión de las fibras nerviosas y los músculos voluntarios) también es colinérgica (figura 3-9).

4. **Norepinefrina y epinefrina:** cuando norepinefrina es el neurotransmisor, la fibra se denomina adrenérgica (figura 3-9 y capítulos 6 y 7). En el sistema simpático, norepinefrina media la transmisión de los impulsos nerviosos de los nervios posganglionicos autónomos a los órganos efectores. Epinefrina secretada por la médula suprarrenal (no las neuronas simpáticas) también actúa como un mensajero químico en los órganos efectores. [Nota: unas cuantas fibras simpáticas, como aquellas que participan en la sudoración, son colinérgicas y, para fines de simplicidad, no se muestran en la figura 3-9].

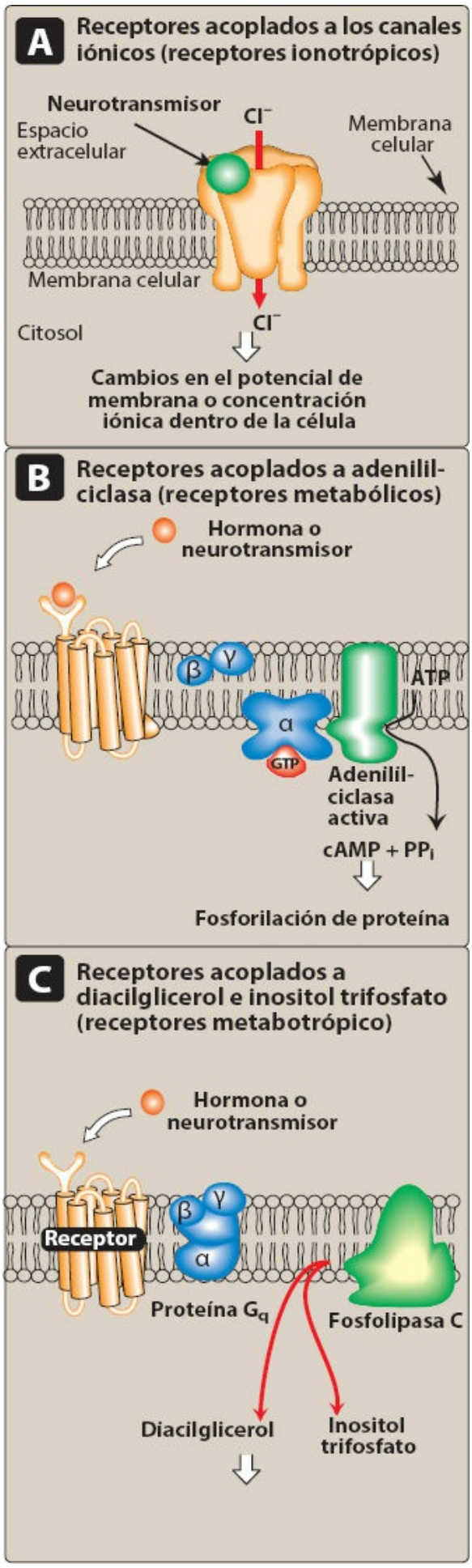

A
Receptores acoplados a los canales iónicos (receptores ionotrópicos)
Neurotransmisor
Espacio extracelular
Cl⁻
Membrana celular
Membrana celular
Citosol
Cl⁻
Cambios en el potencial de membrana o concentración iónica dentro de la célula
B
Receptores acoplados a adenilil-ciclasa (receptores metabólicos)
Hormona o neurotransmisor
β
γ
α
GTP
ATP
Adenilil-ciclasa activa
cAMP + PPi
Fosforilación de proteína
C
Receptores acoplados a diacilglicerol e inositol trifosfato (receptores metabotrópico)
Hormona o neurotransmisor
Receptor
β
γ
α
Proteína Gq
Fosfolipasa C
Diacilglicerol
Inositol trifosfato

Figura 3-10
Tres mecanismos mediante los cuales la unión de un neurotransmisor conduce a un efecto celular.

IV. TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL EN LAS CÉLULAS EFECTORAS

La unión de las señales químicas a los receptores activa los procesos enzimáticos dentro de la membrana celular que a la larga resulta en una respuesta celular, como la fosforilación de proteínas intracelulares o cambios en la conductividad de los canales iónicos (*véase* el capítulo 2). Un neurotransmisor puede considerarse como una señal y un receptor como un detector de señal y transductor. Los receptores en las células efectoras del SNA se clasifican como adrenérgicos o colinérgicos con base en los neurotransmisores o las hormonas que los unen. Epinefrina y norepinefrina se unen a los receptores adrenérgicos y acetilcolina se une a los receptores colinérgicos. Los receptores colinérgicos se subdividen en nicotínicos o muscarínicos. Algunos receptores, como los receptores nicotínicos colinérgicos postsinápticos en las células de músculo esquelético están directamente enlazados con los canales iónicos en la membrana y se conocen como receptores ionotrópicos. La unión de los neurotransmisores con los receptores ionotrópicos afecta directamente la permeabilidad de los iones (figura 3-10A). Todos los receptores adrenérgicos y receptores muscarínicos colinérgicos son receptores acoplados a proteína G (receptores metabotrópicos). Los receptores metabotrópicos median los efectos de los ligandos al activar un sistema de segundo mensajero en el interior de la célula. Los dos segundos mensajeros reconocidos de forma más extensa son el sistema de adenililciclasa y el sistema de calcio/fosfatidilinositol (figura 3-10B, C.)

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

3.1 ¿Cuál es correcto en relación con el sistema nervioso simpático?

A. Por lo general media funciones corporales en el modo de “descansar y digerir”.
B. El neurotransmisor en el ganglio simpático es norepinefrina.
C. El neurotransmisor en el ganglio simpático es acetilcolina (ACh).
D. Las neuronas simpáticas liberan ACh en los órganos efectores.

Respuesta correcta = C. El neurotransmisor en los ganglios simpáticos y parasimpáticos es acetilcolina. El sistema simpático por lo general media las funciones corporales en el modo de “lucha o huida” y el sistema parasimpático por lo general media las funciones corporales en el modo “descansar y diferir”. Las neuronas simpáticas liberan NE y las neuronas parasimpáticas liberan ACh en las células efectoras.

3.2 ¿Por qué el sistema nervioso somático permite una respuesta más rápida comparada con el sistema nervioso autónomo?

A. Las neuronas motoras somáticas tienen ganglios en que la neurotransmisión está mediada por acetilcolina.
B. Las neuronas motoras somáticas tiene ganglios en que la neurotransmisión está mediada por norepinefrina.
C. Las neuronas motoras somáticas no están mielinizadas.
D. Las neuronas motoras somáticas están mielinizadas y no tienen ganglios.

Respuesta correcta = D. Las neuronas motoras somáticas están mielinizadas y no tienen ganglios. Esto permite una transmisión más rápida en las neuronas somáticas.

3.3 ¿Qué cambio fisiológico ocurre cuando se activa el sistema parasimpático?

A. Aumento en la frecuencia cardiaca.
B. Inhibición del lagrimeo.
C. Dilatación de la pupila (midriasis).
D. Aumento de la motilidad gástrica.

Respuesta correcta = D. La activación del sistema parasimpático causa un aumento en la motilidad gástrica, aumento en las secreciones de líquido, reducción en la frecuencia cardiaca y constricción de la pupila. En el modo de "descanso y digestión", el sistema parasimpático está más activo, lo que ayuda con la digestión.

3.4 ¿Qué cambio fisiológico se espera cuando el sistema simpático se ha inhibido usando un agente farmacológico?

A. Reducción de la frecuencia cardiaca.
B. Aumento de la presión arterial.
C. Disminución de la secreción de líquidos.
D. Constricción de los vasos sanguíneos.

Respuesta correcta = A. La activación del sistema simpático causa un aumento en la frecuencia cardiaca, aumento en la presión arterial, reducción o espesamiento de las secreciones de líquido y constricción de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, la inhibición del sistema simpático debe en teoría causar una reducción en la frecuencia cardiaca, disminución en la presión arterial, aumento en las secreciones de líquido y relajación de los vasos sanguíneos.

3.5 ¿Cuál es correcto en relación con la activación de los receptores en los órganos efectores en el sistema nervioso autónomo?

A. Acetilcolina activa los receptores muscarínicos.
B. Acetilcolina activa los receptores adrenérgicos.
C. Epinefrina activa los receptores nicotínicos.
D. Norepinefrina activa los receptores muscarínicos.

Respuesta correcta = A. Acetilcolina es el neurotransmisor en el sistema colinérgico y activa tanto los receptores muscarínicos como los colinérgicos nicotínicos, no los receptores adrenérgicos. Norepinefrina y epinefrina activan los receptores adrenérgicos, no los receptores muscarínicos.

3.6 ¿Qué enunciado relacionado con el sistema nervioso parasimpático es correcto?

A. El sistema nervioso parasimpático a menudo se descarga como un solo sistema funcional.
B. La división parasimpática está involucrada en la visión de cerca, el movimiento de los alimentos y la micción.
C. Las fibras posganglionicas de la división parasimpática son largas, en comparación con aquellas del sistema nervioso simpático.
D. El sistema parasimpático controla la secreción de la médula suprarrenal.

Respuesta correcta = B. El sistema nervioso parasimpático mantiene las funciones corporales esenciales, como la visión, el movimiento de alimentos y la micción. Utiliza acetilcolina, no norepinefrina, como neurotransmisor, y se descarga como fibras discretas que se activan por separado. Las fibras posganglionicas del sistema parasimpático son cortas comparadas con aquellas de la división simpática. La médula suprarrenal está bajo el control del sistema simpático.

3.7 ¿Cuál es correcto con relación a los neurotransmisores y la neurotransmisión?

A. Los neurotransmisores son liberados de las terminales nerviosas presinápticas.
B. La llegada de un potencial de acción en la célula postsináptica desencadena la liberación del neurotransmisor.
C. Las concentraciones de calcio intracelular disminuyen en la neurona antes de la liberación del

neurotransmisor.

D. La serotonina y la dopamina son los neurotransmisores primarios en el sistema nervioso autónomo.

Respuesta correcta = A. Los neurotransmisores se liberan de las neuronas presinápticas, desencadenados por la llegada de un potencial de acción en la neurona presináptica (no en la célula postsináptica). Cuando el potencial de acción llega a la neurona presináptica, el calcio entra a la neurona presináptica y las concentraciones de calcio aumentan en la neurona antes de que se libere el neurotransmisor. Los neurotransmisores principales en el SNA son norepinefrina y acetilcolina.

3.8 Un hombre de edad avanzada llega a la sala de urgencias después de ingerir una gran cantidad de tabletas de prazosina, un fármaco que bloquea los receptores α_1 adrenérgicos, que median los efectos de epinefrina y norepinefrina en los vasos sanguíneos y la vejiga urinaria. ¿Qué síntoma tiene mayores probabilidades de encontrarse en este paciente?

A. Reducción de la frecuencia cardiaca (bradicardia).

B. Dilatación de los vasos sanguíneos (vasorrelajación).

C. Aumento de la presión arterial.

D. Reducción de la frecuencia urinaria.

Respuesta correcta = B. La activación de los receptores α_1 causa vasoconstricción, reducción de la frecuencia urinaria y un aumento en la presión arterial, sin un efecto directo en la frecuencia cardiaca. Puede causar taquicardia refleja (aumento de la frecuencia cardiaca) en algunos pacientes. Así, el bloqueo de los receptores α_1 debe en teoría causar dilatación de los vasos sanguíneos, reducción de la presión arterial y aumento de la frecuencia urinaria. No debe causar una reducción en la frecuencia cardiaca.

3.9 ¿Qué enunciado es correcto en relación con el sistema nervioso autónomo?

A. Las neuronas aferentes transportan impulsos del sistema nervioso central (SNC) a los órganos efectores.

B. Las neuronas preganglionicas del sistema simpático surgen de los nervios craneales, así como de la región sacra.

C. Cuando hay una caída súbita en la presión arterial, los barorreceptores envían señales al cerebro para activar el sistema parasimpático.

D. El corazón recibe tanto inervación simpática como parasimpática.

Respuesta correcta = D. El corazón recibe tanto inervación simpática como parasimpática. La activación de las neuronas simpáticas aumenta la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción y la activación de las neuronas parasimpáticas reduce la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción (ligeramente). Las neuronas aferentes transportan impulsos de la periferia al SNC y las neuronas eferentes transportan señales lejos del SNC. Las neuronas preganglionicas del sistema simpático surgen de las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, en tanto que las neuronas preganglionicas del sistema parasimpático surgen de los nervios craneales y la región del sacro. Cuando hay una caída repentina en la presión arterial, el sistema simpático se activa, no el sistema parasimpático.

3.10 ¿Qué es correcto en relación con los receptores de membrana y la transducción de señal?

A. Los neurotransmisores del SNA se unen a los receptores de membrana en las células efectoras, lo que conduce a eventos intracelulares.

B. Los receptores muscarínicos colinérgicos son receptores ionotrópicos.

C. Los receptores nicotínicos colinérgicos son receptores metabotrópicos.

D. Los receptores metabotrópicos activan los canales iónicos directamente.

Respuesta correcta = A. Los neurotransmisores por lo general se unen a los receptores de membrana en las células efectoras postsinápticas y causan efectos celulares. Acetilcolina (ACh) se une a los receptores muscarínicos colinérgicos y activan la vía del segundo mensajero en las células efectoras, lo que a su vez causa eventos celulares. Los receptores que se acoplan a los sistemas de segundo mensajero se conocen como receptores metabotrópicos. Los receptores metabotrópicos no activan directamente los canales iónicos. ACh también se une a los receptores nicotínicos colinérgicos y activa los canales iónicos en las células efectoras. Los receptores que activan directamente los canales iónicos se conocen como receptores ionotrópicos.

Agonistas colinérgicos

4

Rajan Radhakrishnan

I. GENERALIDADES

Los fármacos que afectan el sistema nervioso autónomo (SNA) se dividen en dos grupos de acuerdo con el tipo de neurona involucrada en el mecanismo de acción. Los fármacos colinérgicos, que se describen en este y en capítulos posteriores, actúan sobre los receptores activados por acetilcolina (ACh), en tanto que los fármacos adrenérgicos (capítulos 6 y 7) actúan sobre receptores estimulados por norepinefrina o epinefrina. Los fármacos colinérgicos y adrenérgicos actúan ya sea al estimular o al bloquear los receptores del SNA. En la figura 4-1 se resumen los agonistas colinérgicos que se analizan en este capítulo.

ACCIÓN DIRECTA
Acetilcolina MIOCHOL-E
Betanecol URECHOLINE
Carbacol MIOSTAT, ISOPTO CARBACHOL
Cevimelina EVOXAC
Metacolina PROVOCHOLINE
Nicotina NICORETTE
Pilocarpina SALAGEN, ISOPTO CARPINE
ACCIÓN INDIRECTA (reversible)
Donepezilo ARICEPT
Edrofonio ENLON
Galantamina RAZADYNE
Neostigmina BLOXIVERZ
Fisostigmina SOLO GENÉRICA
Piridostigmina MESTINON
Rivastigmina EXELON
ACCIÓN INDIRECTA (irreversible)
Ecotiofato YODURO DE FOSFOLINA
REACTIVACIÓN DE ACETILCOLINESTERASA
Pralidoxima PROTOPAM

Figura 4-1
Resumen de los agonistas colinérgicos.

II. LA NEURONA COLINÉRGICA

Las fibras preganglionicas que terminan en la médula suprarrenal, los ganglios autónomos (tanto parasimpáticos como simpáticos) y las fibras posganglionicas de la división parasimpática usan ACh como un neurotransmisor (figura 4-2). La división simpática posganglionica de glándulas sudoríparas también usa ACh. Además, las neuronas colinérgicas inervan los músculos del sistema somático y desempeñan un importante papel en el sistema nervioso central.

A. Neurotransmisión en las neuronas colinérgicas

La neurotransmisión en las neuronas colinérgicas implica seis pasos secuenciales: 1) síntesis de ACh, 2) almacenamiento, 3) liberación, 4) unión de ACh al receptor, 5) degradación de ACh en la hendidura sináptica (el espacio entre las terminaciones nerviosas y los receptores adyacentes en los nervios u órganos efectores), y 6) reciclaje de colina (figura 4-3).

1. **Síntesis de acetilcolina:** la colina se transporta del líquido extracelular en el citoplasma de la neurona colinérgica mediante un sistema transportador dependiente de energía que cotransporta sodio y puede inhibirse por el fármaco *hemicolinio.* [Nota: colina tiene un nitrógeno cuaternario y lleva una carga positiva permanente y, por lo tanto, no puede difundirse a través de la membrana]. La captación de colina es el paso limitador de la velocidad en la síntesis de ACh. La acetiltransferasa de colina cataliza la reacción de colina con acetil coenzima A (CoA) para formar ACh (un éster) en el citosol.

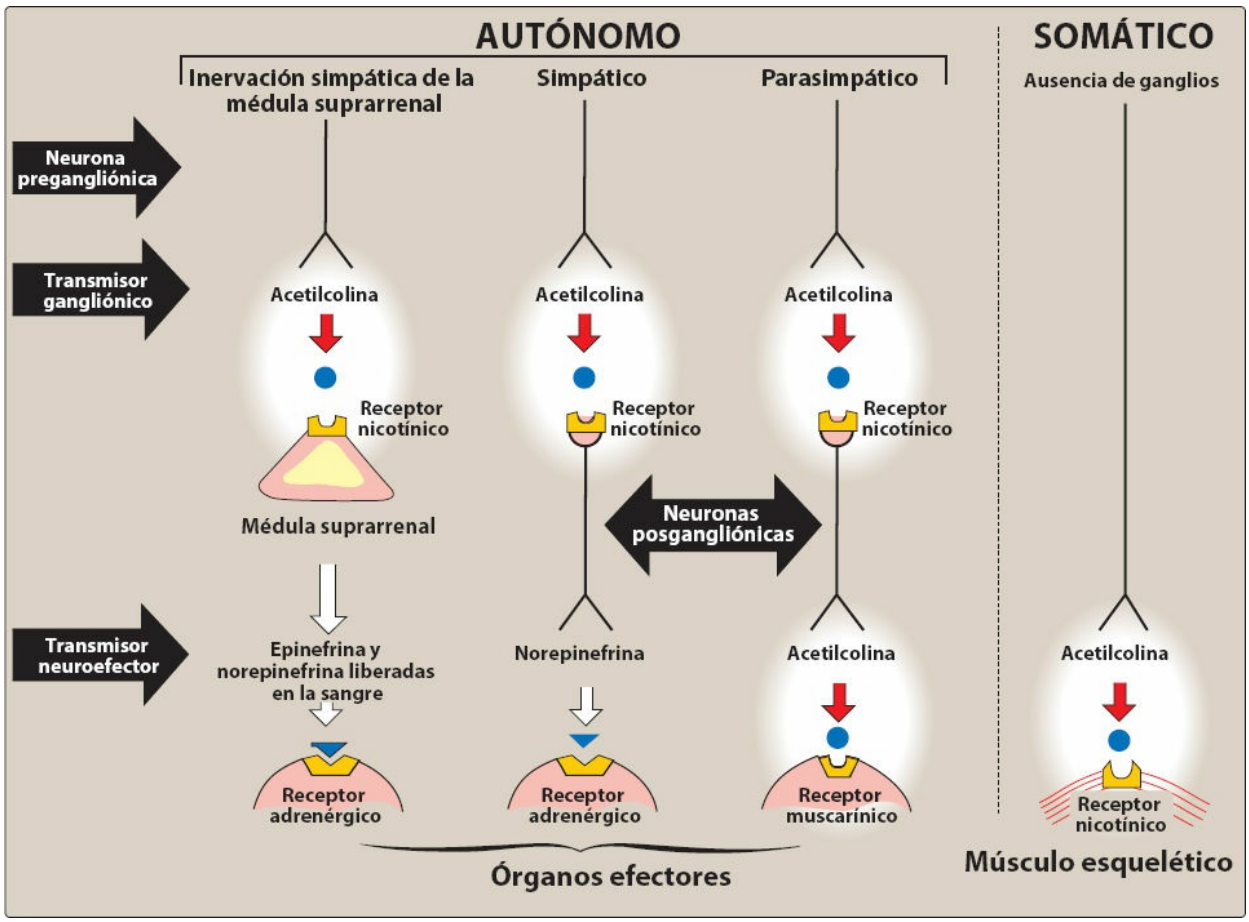


Figura 4-2
Sitios de acción de agonistas colinérgicos en los sistemas nerviosos autónomo y somático.

2. **Almacenamiento de acetilcolina en vesículas:** ACh se empaca y almacena en vesículas presinápticas por medio de procesos de transporte activo. La vesícula madura contiene no solo ACh sino también adenosina trifosfato (ATP) y proteoglucano. La cotransmisión de neuronas autónomas es la regla más que la excepción. Esto significa que la mayoría de las vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor primario (aquí, ACh) así como un cotransmisor (aquí, ATP) que aumenta o disminuye el efecto de los neurotransmisores primarios.
3. **Liberación de acetilcolina:** cuando un potencial de acción propagado por canales de sodio sensibles a voltaje llega a la terminación nerviosa, los canales de calcio sensibles a voltaje en la membrana presináptica se abren, causando un aumento en la concentración de calcio intracelular. Las concentraciones elevadas de calcio promueven la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular y la liberación de los contenidos hacia el espacio sináptico. Esta liberación puede bloquearse con toxina botulínica. En contraste, la toxina en el veneno de la araña viuda negra hace que la ACh almacenada en las vesículas sinápticas se vacíe en la hendidura sináptica.

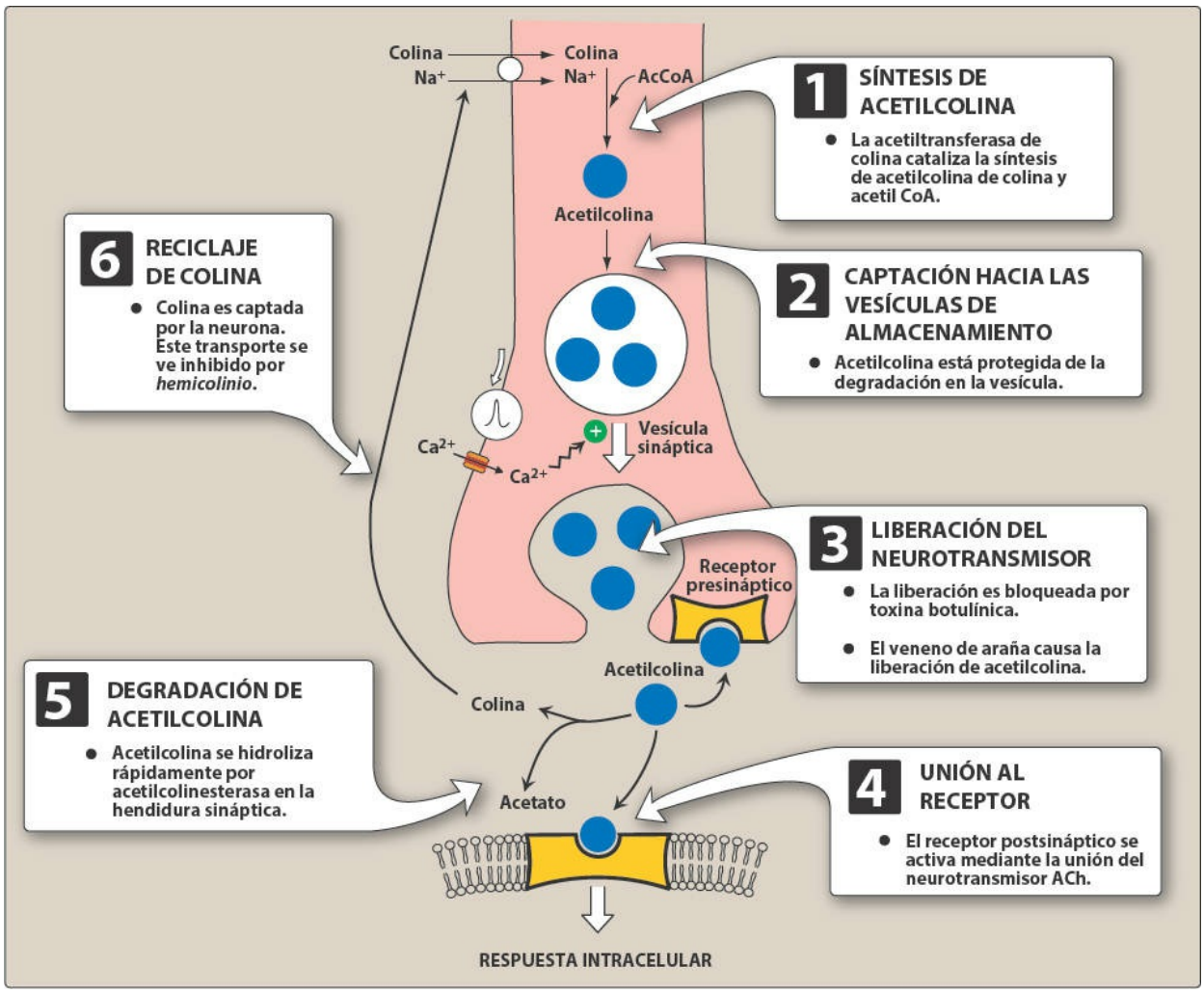


Figura 4-3
Síntesis y liberación de acetilcolina de la neurona colinérgica. AcCoA = acetil coenzima A.

4. **Unión al receptor:** la ACh liberada de las vesículas sinápticas se difunde a lo largo del espacio sináptico y se une a los receptores postsinápticos en la célula blanco, a los receptores presinápticos en la membrana de la neurona que liberó ACh o a otros receptores colinérgicos postsinápticos. Los receptores colinérgicos postsinápticos en la superficie de los órganos efectores se dividen en dos clases: muscarínicos y nicotínicos (figura 4-2). La unión a un receptor conduce a una respuesta biológica dentro de la célula, como el inicio de un impulso nervioso en las fibras posganglionicas o la activación de enzimas específicas en células efectoras, según están mediadas por moléculas de segundo mensajero.

5. **Degradación de acetilcolina:** la señal en el sitio efector posterior a la unión se termina con rapidez, debido a que la acetilcolinesterasa (AChE) degrada a la ACh en colina y acetato en la hendidura sináptica.

6. **Reciclaje de colina:** la colina puede recapturarse por el sistema de captación de alta afinidad, acoplado a sodio, que transporta a la molécula de regreso a la neurona. Ahí, esta disponible para ser acetilada en ACh.

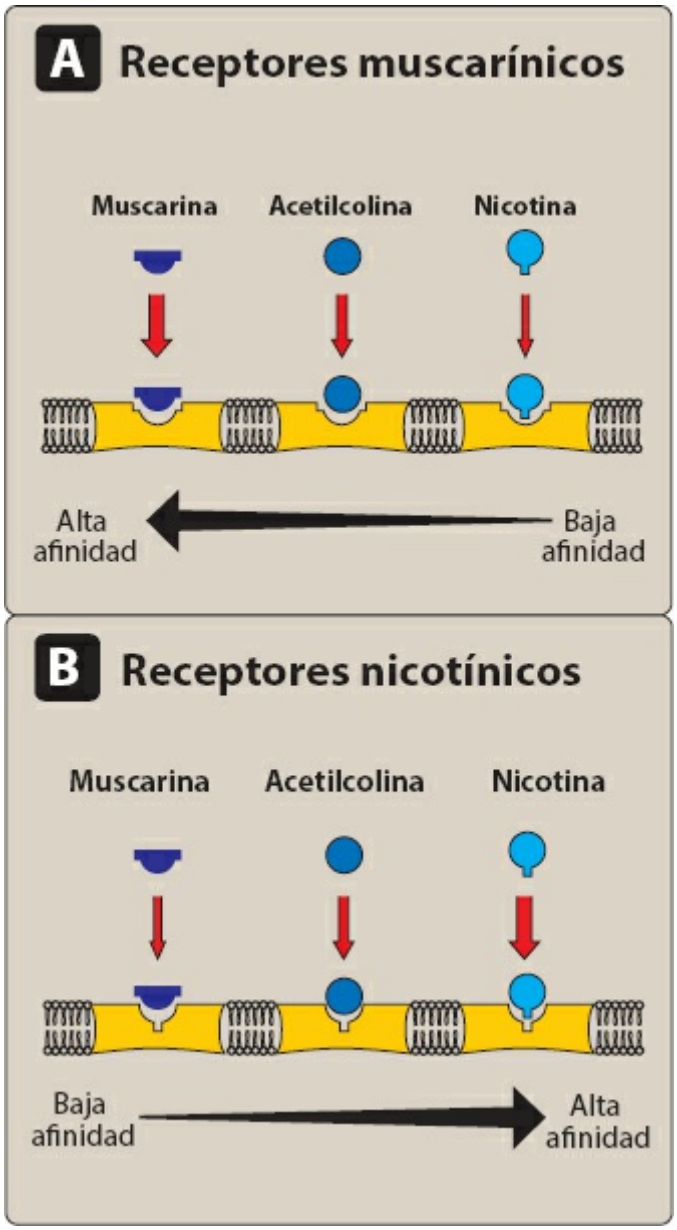


Figura 4-4
Tipos de receptores colinérgicos.

III. RECEPTORES COLINÉRGICOS (COLINOCEPTORES)

Dos familias de colinoceptores, designados receptores muscarínicos y nicotínicos, pueden distinguirse entre sí con base en sus diferentes afinidades para agentes que imitan la acción de ACh (agentes colinomiméticos).

A. Receptores muscarínicos

Los receptores muscarínicos pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G (receptores metabotrópicos). Estos receptores, además de la unión a ACh, también reconocen a la muscarina, un alcaloide en ciertos hongos venenosos. En contraste, los receptores muscarínicos solo muestran una débil afinidad por la *nicotina,* un alcaloide que se encuentra en el tabaco y otras plantas

(figura 4-4A). Hay cinco subclases de receptores muscarínicos; sin embargo, solo los receptores M_1, M_2, y M_3 se han caracterizado de forma funcional.

1. **Ubicación de los receptores muscarínicos:** estos receptores se encuentran en los órganos efectores autónomos, como el corazón, el músculo liso, el cerebro y las glándulas exocrinas. Aunque los cinco subtipos se encuentran en las neuronas, los receptores M_1 también se encuentran en las células parietales gástricas, los receptores M_2 en las células cardiacas y el músculo liso y los receptores M_3 de la vejiga, las glándulas exocrinas y el músculo liso. [Nota: los fármacos con acciones muscarínicas estimulan preferentemente los receptores muscarínicos en estos tejidos, pero a concentraciones elevadas, pueden mostrar alguna actividad en los receptores nicotínicos].
2. **Mecanismo de la transducción de la señal de acetilcolina:** una variedad de diferentes mecanismos moleculares transmiten la señal generada por la ocupación de ACh del receptor. Por ejemplo, cuando los receptores M_1 o M_3 se activan, el receptor sufre un cambio conformacional e interactúa con la proteína G que activa la fosfolipasa C. Esto a la larga conduce a la producción de los segundos mensajeros inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 causa un aumento en el Ca^{2+} intracelular. El calcio puede entonces interactuar para estimular o inhibir las enzimas o causar hiperpolarización, secreción o contracción. DAG activa la proteína cinasa C, una enzima que fosforila numerosas proteínas dentro de la célula. En contraste, la activación del subtipo M_2 sobre el músculo cardiaco estimula una proteína G que inhibe la adenililciclasa y aumenta la conductancia de K^+. El corazón responde con una disminución en la velocidad y fuerza de contracción.
3. **Agonistas muscarínicos:** *pilocarpina* es un agonista muscarínico no selectivo usado para tratar xerostomía y glaucoma. Se están haciendo intentos a la fecha para desarrollar agentes muscarínicos que se dirigen contra subtipos de receptores específicos.

B. Receptores nicotínicos

Estos receptores, además de unirse a ACh, también reconocen a la *nicotina,* pero muestran solo una ligera afinidad por muscarina (figura 4-4B). El receptor nicotínico está compuesto de cinco subunidades y funciona como un canal iónico con compuerta de ligando (receptor ionotrópico). La unión de dos moléculas de ACh provoca un cambio conformacional que permite la entrada de iones de sodio, lo que resulta en la despolarización de la célula efectora. La *nicotina* a bajas concentraciones estimula el receptor, en tanto que la *nicotina* a concentraciones elevadas bloquea el receptor. Los receptores nicotínicos se ubican en el SNC, la médula suprarrenal, los ganglios autónomos y la unión neuromuscular en los músculos esqueléticos. Aquellos en la unión neuromuscular en ocasiones se designan N_M y otros N_N. Los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos difieren de aquellos en la unión neuromuscular. Por ejemplo, los receptores gangliónicos se bloquean de forma selectiva por *mecamilamina,* en tanto que los

receptores de la unión neuromuscular son bloqueados de forma específica por *atracurio*.

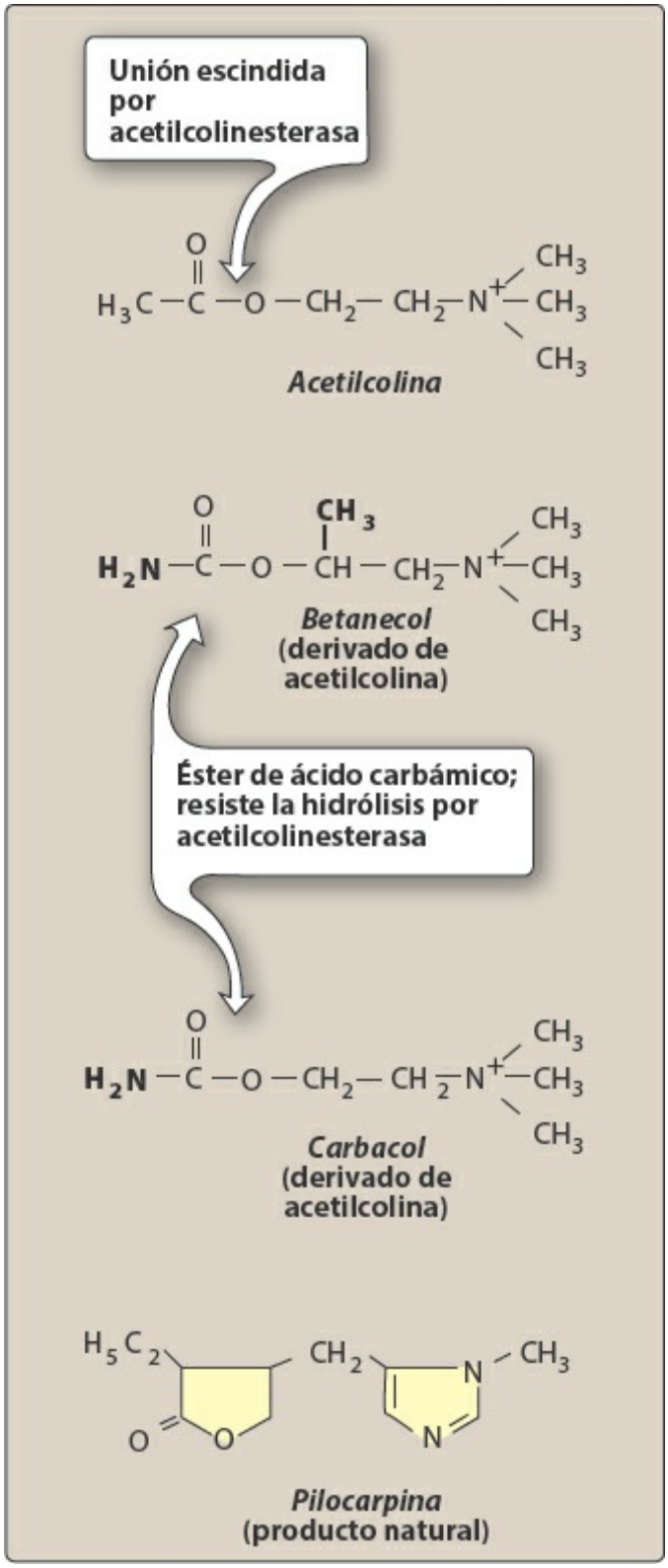


Figura 4-5
Comparación de las estructuras de algunos agonistas colinérgicos.

IV. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Los agonistas colinérgicos imitan los efectos de la ACh al unirse directamente con los colinoceptores (muscarínicos o nicotínicos). Estos agentes pueden clasificarse de forma amplia en dos grupos: ésteres de colina, que incluyen ACh endógena y ésteres sintéticos de colina, como *carbacol* y *betanecol,* y 2) alcaloides que ocurren de forma natural, como *nicotina* y *pilocarpina* (figura 4-5). Todos los fármacos colinérgicos de acción directa tienen una mayor duración de acción que ACh. Los fármacos de mayor utilidad terapéutica *(pilocarpina* y *betanecol)* se unen preferentemente a los receptores muscarínicos y en ocasiones se les llama agentes muscarínicos. Sin embargo, como grupo, los agonistas de acción directa muestran poca especificidad en sus acciones, lo que limita su utilidad clínica.

A. Acetilcolina

Acetilcolina es un compuesto de amonio cuaternario que no puede penetrar las membranas. Aunque es el neurotransmisor de los nervios parasimpáticos y somáticos además de los ganglios autónomos, carece de importancia terapéutica debido a su multiplicidad de acciones (lo que conduce a efectos difusos) y su inactivación rápida por las colinesterasas. La ACh tiene actividad tanto muscarínica como nicotínica. Sus acciones incluyen las siguientes:

1. **Disminución de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco:** las acciones de ACh sobre el corazón simulan los efectos de la estimulación vagal. Por ejemplo, si se inyecta por vía intravenosa, la ACh produce una breve disminución en la frecuencia cardiaca (bradicardia) y el gasto cardiaco, sobre todo debido a una reducción en la frecuencia de disparo del nodo sinoauricular. [Nota: la actividad vagal normal regula el corazón mediante la liberación de ACh en el nodo sinoauricular].

2. **Disminución en la presión arterial:** la inyección de ACh causa vasodilatación y reduce la presión arterial mediante un mecanismo de acción indirecta. La ACh activa los receptores M_3 que se encuentran en las células endoteliales que recubren el músculo liso de los vasos sanguíneos. Esto resulta en la producción de óxido nítrico a partir de arginina. El óxido nítrico se difunde entonces a las células del músculo liso vascular para estimular la producción de proteína cinasa G, lo que conduce a hiperpolarización y relajación del músculo liso mediante la inhibición de fosfodiesterasa 3. En ausencia de la administración de agentes colinérgicos, los receptores colinérgicos vasculares no tienen una función conocida, debido a que nunca se libera ACh en sangre en cantidades significativas. La *atropina* bloquea estos receptores muscarínicos y evita que ACh produzca vasodilatación.

3. **Otras acciones:** en las vías gastrointestinales, la acetilcolina aumenta la secreción de saliva, aumenta la secreción de ácido gástrico y estimula las secreciones y la motilidad intestinales. También promueve las secreciones bronquiolares y causa broncoconstricción. [Nota: *metacolina,* un agonista colinérgico de acción directa, se usa para ayudar en el diagnóstico del asma debido a sus propiedades broncoconstrictoras]. En las vías genitourinarias, la

ACh aumenta el tono del músculo detrusor, provocando la micción. En el ojo, la ACh participa en la estimulación de la contracción del músculo ciliar para la visión de cerca y en la contracción del músculo el esfínter pupilar, causando miosis (constricción marcada de la pupila). La ACh (solución a 1%) se instila en la cámara anterior del ojo para producir miosis durante la cirugía oftálmica.

B. Betanecol

Betanecol es un éster carbamoílo no sustituido estructuralmente relacionado con ACh (figura 4-5). No es hidrolizado por AChE debido a la esterificación del ácido carbámico, aunque es inactivado mediante hidrólisis por otras esterasas. Carece de acciones nicotínicas (debido a la adición del grupo metilo), pero tiene una fuerte actividad muscarínica. Sus acciones principales son sobre la musculatura lisa de la vejiga y las vías gastrointestinales. Tiene una duración de acción de alrededor de 1 hora.

1. **Acciones:** *betanecol* estimula directamente a los receptores muscarínicos causando una mayor intensidad y tono intestinales. También estimula al músculo detrusor de la vejiga, en tanto que el trígono y los músculos del esfínter están relajados. Estos efectos estimulan la micción.

2. **Usos terapéuticos:** en el tratamiento urológico, *betanecol* se usa para estimular la vejiga atónica, en especial en la retención urinaria no obstructiva en el posparto o el posoperatorio. *Betanecol* también puede usarse para tratar la atonía neurógena, así como el megacolon.

3. **Efectos adversos:** *betanecol* puede causar estimulación colinérgica generalizada (figura 4-6) con sudoración, salivación, rubor, disminu ción de la presión arterial (con taquicardia refleja), náusea, dolor abdominal, diarrea y broncoespasmo. Puede administrarse *sulfato de atropina* para superar las respuestas cardiovasculares o broncoconstrictoras intensas a este agente.

C. Carbacol (carbamilcolina)

Carbacol tiene acciones tanto muscarínicas como nicotínicas. Al igual que *betanecol*, *carbacol* es un éster del ácido carbámico (figura 4-5) y un mal sustrato para AChE. Es biotransformado por otras esterasas, pero a una velocidad mucho más lenta.

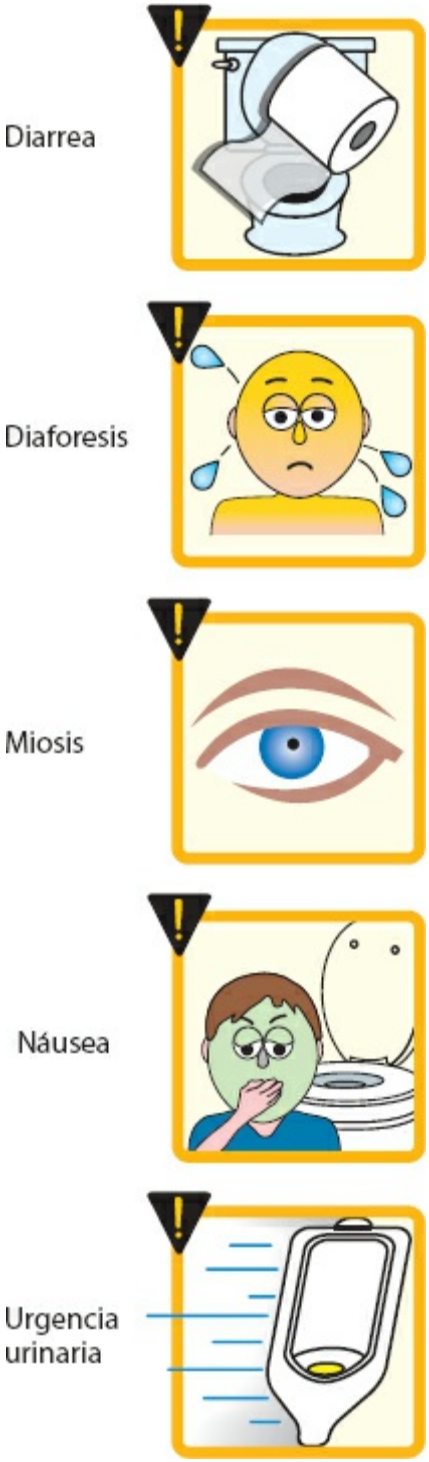


Figura 4-6
Algunos efectos adversos observados con los agonistas colinérgicos.

1. **Acciones:** *carbacol* tiene profundos efectos sobre los sistemas tanto cardiovascular como gastrointestinal debido a su actividad estimuladora de ganglios y puede primero estimular y después deprimir estos sistemas. Puede causar la liberación de epinefrina de la médula suprarrenal mediante su acción nicotínica. Se instila de forma local en el ojo y simula los efectos de la ACh, causando miosis y espasmo de la acomodación en que el músculo ciliar del ojo permanece en un estado de contracción constante. La vista se queda fija a una

distancia particular, haciendo imposible el enfoque (figura 4-7). [Nótese el efecto opuesto de *atropina*, un bloqueador muscarínico, sobre el ojo].

2. **Usos terapéuticos:** debido a su elevada potencia, no selectividad del receptor, y duración de acción relativamente prolongada, *carbacol* rara vez se usa. El uso intraocular proporciona miosis para cirugía ocular y reduce la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.
3. **Efectos adversos:** con el uso oftalmológico ocurren pocos efectos adversos debido a falta de penetración sistémica (amina cuaternaria).

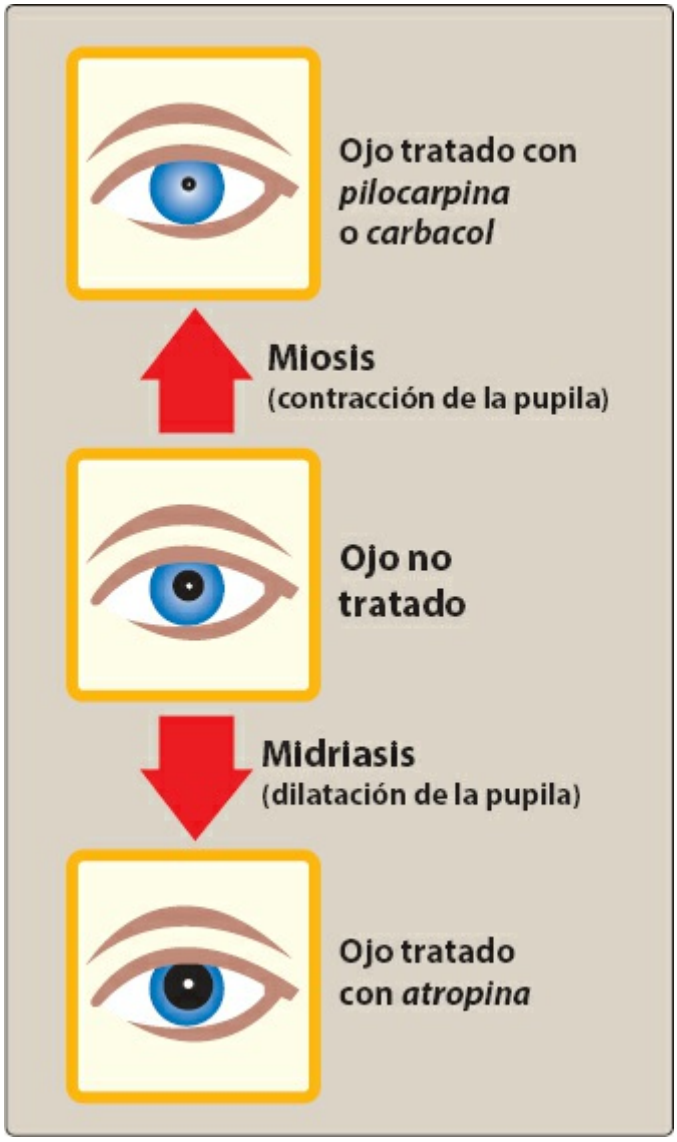


Figura 4-7
Acciones de *pilocarpina, carbacol* y *atropina* sobre el iris y el músculo ciliar del ojo.

D. Pilocarpina

El alcaloide *pilocarpina* es una amina terciaria y es estable a la hidrólisis por AChE (figura 4-5). En comparación con ACh y sus derivados, es mucho menos potente pero no tiene carga y puede penetrar el SNC a dosis terapéuticas. *Pilocarpina* exhibe actividad muscarínica y se usa sobre todo en oftalmología.

1. **Acciones:** de aplicación tópica en el ojo, *pilocarpina* produce miosis rápida, contracción de los músculos ciliares y espasmo de la acomodación. *Pilocarpina* es uno de los estimulantes más potentes de las secreciones, como sudor, lágrimas y saliva, pero su uso para producir estos efectos es limitado debido a su falta de selectividad.

2. **Usos terapéuticos:** *pilocarpina* se usa para tratar glaucoma y es el fármaco de elección para la reducción de urgencia de la presión intraocular con el glaucoma tanto de ángulo abierto como de ángulo cerrado. *Pilocarpina* es extremadamente eficaz en la abertura de la red trabecular alrededor del canal de Schlemm, causando una caída inmediata en la presión intraocular debido al mayor drenaje de humor acuoso. Esta acción ocurre en unos cuantos minutos, dura 4 a 8 horas y puede repetirse. [Nota: los inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica, como *dorzolamida* y los bloqueadores β-adrenérgicos como *timolol*, son efectivos para tratar el glaucoma, pero no se utilizan para la reducción de urgencia de la presión intraocular]. La acción miótica de *pilocarpina* también es útil para revertir la midriasis debida a *atropina*.

   El fármaco es benéfico para promover la salivación en pacientes con xerostomía que resulta de la irradiación de la cabeza y el cuello. El síndrome de Sjögren, que se caracteriza por boca seca y falta de lágrimas, se trata con tabletas orales de *pilocarpina* y *cevimelina*, un fármaco colinérgico que también tiene la desventaja de ser inespecífico.

3. **Efectos adversos:** *pilocarpina* puede causar visión borrosa, ceguera nocturna y dolor del área de las cejas. La intoxicación con este agente se caracteriza por la exageración de varios efectos parasimpáticos, lo que incluye sudoración (diaforesis) y salivación abundantes. Los efectos son similares a los producidos por el consumo de hongos del género *Inocybe*, que contienen muscarina. *Atropina* parenteral, a dosis que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, se administra para contrarrestar la toxicidad de *pilocarpina*.

V. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA: AGENTES ANTICOLINESTERASA (REVERSIBLE)

AChE es una enzima que escinde de forma específica ACh a acetato y colina y, por lo tanto, termina sus acciones. Se ubica de forma tanto presináptica como postsináptica en la terminal nerviosa donde se une su membrana. Los inhibidores de AChE (agentes anticolinesterasa o inhibidores de la colinesterasa) proporcionan de forma indirecta acción colinérgica al prevenir la degradación de ACh. Esto resulta en la acumulación de ACh en el espacio sináptico (figura 4-8). Por lo tanto, estos fármacos pueden provocar una respuesta en todos los colinoceptores, lo que incluye los receptores tanto muscarínicos como nicotínicos en el SNA, así como en la unión neuromuscular y en el cerebro. Los inhibidores reversibles de AChE pueden clasificarse ampliamente como de agentes de acción breve o de acción intermedia.

A. Edrofonio

Edrofonio es el inhibidor prototípico de AChE de acción breve. *Edrofonio* se une de forma reversible al centro activo de AChE, previniendo la hidrólisis de ACh. Tiene una duración de acción breve de 10 a 20 minutos debido a su eliminación renal rápida. *Edrofonio* es una amina cuaternaria y sus acciones se limitan a la periferia. Se usa en el diagnóstico de miastenia grave, una enfermedad autoinmunitaria causada por anticuerpos a los receptores nicotínicos, haciendo que haya menos receptores disponibles para la interacción con ACh. La inyección intravenosa de *edrofonio* conduce a un aumento rápido en la fuerza muscular de los pacientes con miastenia grave. Debe tenerse cuidado, debido a que un exceso del fármaco puede provocar una crisis colinérgica (*atropina* es el antídoto). *Edrofonio* también debe usarse para valorar el tratamiento con inhibidor de colinesterasa, para diferenciar entre crisis colinérgicas y miasténicas y para revertir los efectos de los bloqueadores musculares no despolarizantes después de cirugía. Debido a la disponibilidad de otros agentes, el uso de *edrofonio* se ha vuelto limitado.

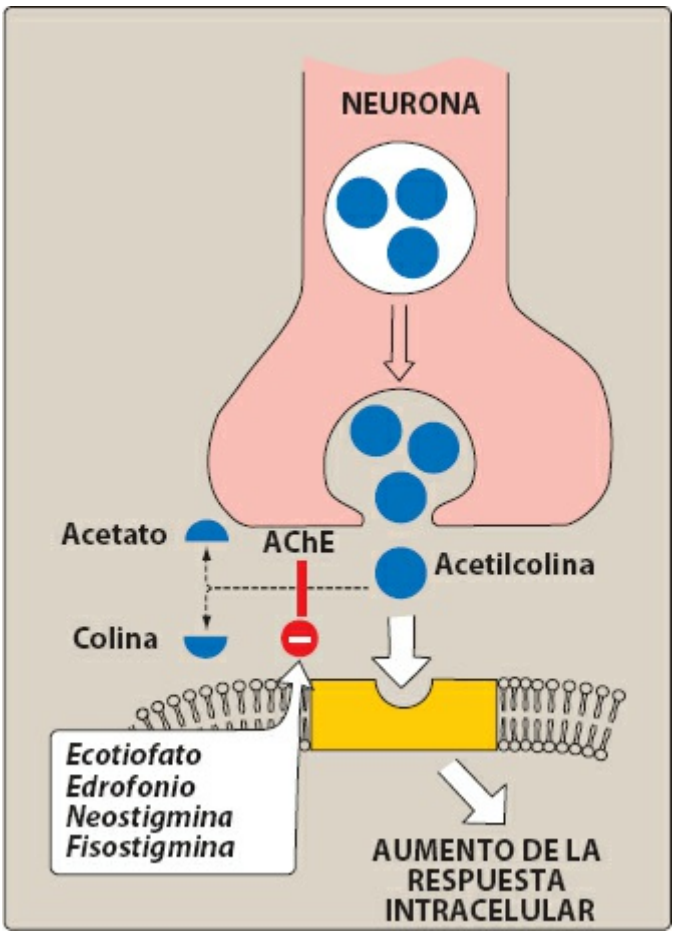


Figura 4-8
Mecanismos de acción de los agonistas colinérgicos indirectos AChE = acetilcolinesterasa.

B. Fisostigmina

Fisostigmina es un éster de ácido carbámico nitrogenado que se encuentra naturalmente en las plantas y es una amina terciaria. Es un substrato de AChE y forma un intermediario carbamoílado relativamente estable con la enzima, que se

inactiva de forma reversible. El resultado es una potenciación de la actividad colinérgica a lo largo del cuerpo.

1. **Acciones:** *fisostigmina* tiene una amplia variedad de efectos y estimula no solo los sitios muscarínicos y nicotínicos del SNA, sino también los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. La estimulación muscarínica puede causar la contracción del músculo liso gastrointestinal, miosis, bradicardia e hipotensión (figura 4-9). La estimulación nicotínica puede causar espasmos del músculo esquelético, fasciculaciones y parálisis del músculo esquelético (a dosis mayores). Su duración de acción es de alrededor de 30 minutos a 2 horas y se considera un agente de acción intermedia. *Fisostigmina* puede entrar y estimular los sitios colinérgicos en el sistema nervioso central.
2. **Usos terapéuticos:** *fisostigmina* se usa en el tratamiento de las sobredosis de fármacos con acciones anticolinérgicas, como *atropina,* y para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares.
3. **Efectos adversos:** las dosis elevadas de *fisostigmina* pueden conducir a convulsiones. También pueden ocurrir bradicardia y una caída en el gasto cardiaco. La inhibición de AChE en la unión neuromuscular causa la acumulación de ACh y, a la larga mediante despolarización continua, resulta en parálisis del músculo esquelético. Sin embargo, estos efectos rara vez se observan con dosis terapéuticas.

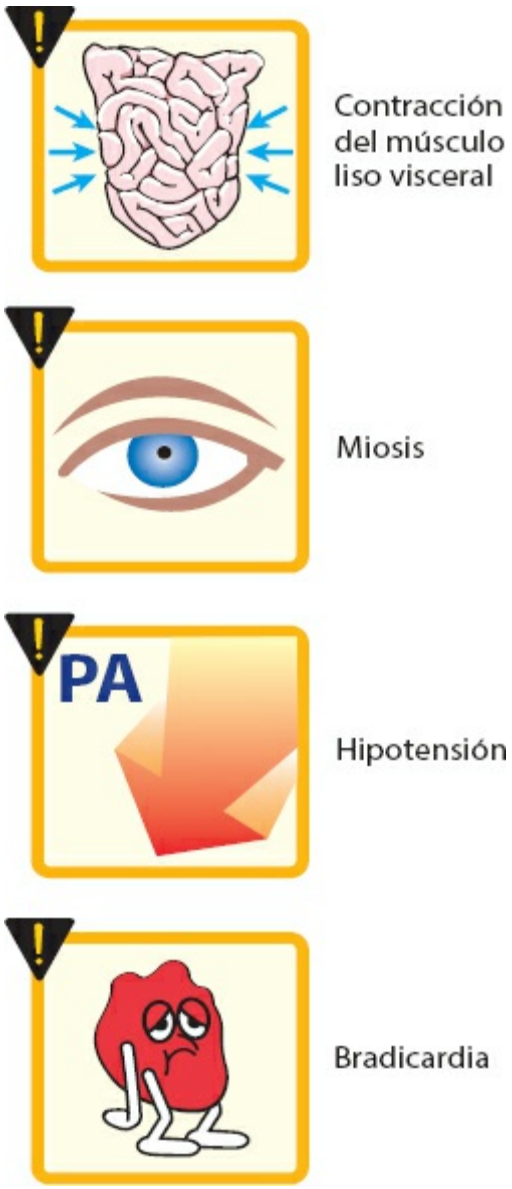


Figura 4-9
Algunas acciones de *fisostigmina*.

C. Neostigmina

Neostigmina es un compuesto sintético que también es un éster de ácido carbámico e inhibe de forma reversible AChE en una forma similar a *fisostigmina*.

1. **Acciones:** a diferencia de *fisostigmina, neostigmina* tiene un nitrógeno cuaternario. Por lo tanto, es más polar, se absorbe de forma deficiente desde las vías gastrointestinales y no entra en el SNC. Sus efectos sobre el músculo esquelético son mayores que *fisostigmina* y puede estimular la contractilidad antes de paralizar. *Neostigmina* tiene una duración intermedia de acción, por lo general de 30 minutos a 2 horas.

2. **Usos terapéuticos:** se usa para estimular la vejiga y las vías gastrointestinales y como antídoto para bloqueadores neuromusculares competitivos. *Neostigmina* también se usa para manejar los síntomas de la miastenia grave.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos de *neostigmina* incluyen aquellos de estimulación colinérgica generalizada, como salivación, rubor, disminución de la presión arterial, náusea, dolor abdominal, diarrea y broncoespasmo. *Neostigmina* no causa efectos secundarios del SNC y no se usa para contrarrestar la toxicidad de agentes antimuscarínicos de acción central como *atropina*. *Neostigmina* está contraindicada cuando hay una obstrucción intestinal o de la vejiga urinaria.

D. Piridostigmina

Piridostigmina es otro inhibidor de la colinesterasa que se usa en el manejo crónico de la miastenia grave. Su duración de acción es intermedia (3 a 6 horas) pero mayor que la de *neostigmina.* Los efectos adversos son similares a los de *neostigmina*.

E. Tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen una deficiencia de neuronas colinérgicas y por tanto menores concentraciones de ACh en el SNC. Esta observación llevó al desarrollo de las anticolinesterasas como posibles remedios para la pérdida de función cognitiva. *Tacrina,* el primer agente en esta categoría, se ha reemplazado con otros debido a su hepatotoxicidad. A pesar de la capacidad de *donepezilo, rivastigmina* y *galantamina* para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, ninguno puede detener su progresión. Las molestias gastrointestinales son su efecto adverso primario (*véase* el capítulo 8).

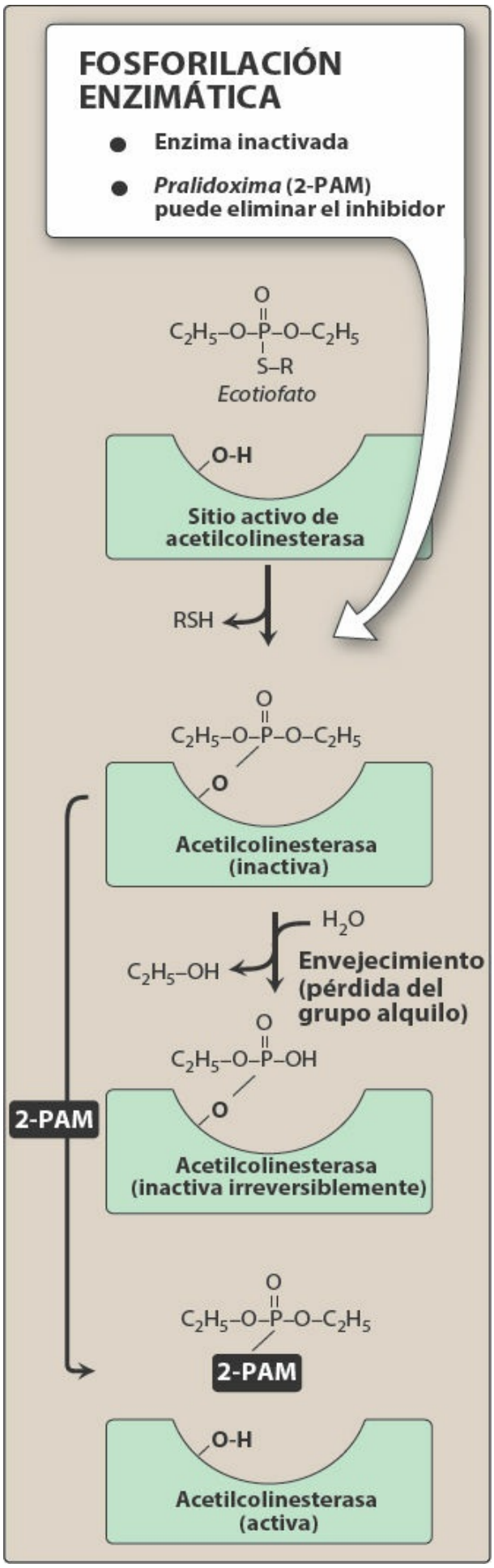

FOSFORILACIÓN ENZIMÁTICA
Enzima inactivada
Pralidoxima (2-PAM) puede eliminar el inhibidor
$C_2H_5–O–P(=O)(S–R)–O–C_2H_5$
Ecotiofato
O-H
Sitio activo de acetilcolinesterasa
RSH
$C_2H_5–O–P(=O)(O)–O–C_2H_5$
O
Acetilcolinesterasa (inactiva)
H_2O
$C_2H_5–OH$
Envejecimiento (pérdida del grupo alquilo)
$C_2H_5–O–P(=O)(O)–OH$
Acetilcolinesterasa (inactiva irreversiblemente)
2-PAM
$C_2H_5–O–P(=O)(O–C_2H_5)–O–C_2H_5$
2-PAM
O-H
Acetilcolinesterasa (activa)

Figura 4-10
Modificación covalente de la acetilcolinesterasa por *ecotiofato.* También se muestra la reactivación de la enzima con *pralidoxima* (2-PAM). R = $(CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–$; RSH = $(CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–S-H$.

VI. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA: AGENTES ANTICOLINESTERASA (IRREVERSIBLES)

Una variedad de compuestos organofosfatos sintéticos tienen la capacidad de unirse de forma covalente a AChE. El resultado es un aumento de duración prolongada en ACh en todos los sitios donde se libera. Muchos de estos fármacos son extremadamente tóxicos y fueron desarrollados por los militares como agentes nerviosos. Los compuestos relacionados, como *paratión* y *malatión,* se utilizan como insecticidas.

A. Ecotiofato

1. **Mecanismo de acción:** *ecotiofato* es un organofosfato que se une de forma covalente mediante su grupo fosfato al sitio activo de AChE (figura 4.10). Una vez que esto ocurre, la enzima se inactiva de forma permanente y la restauración de la actividad de AChE requiere de la síntesis de nuevas moléculas de la enzima. Después de la modificación covalente de AChE, la enzima fosforilada libera lentamente uno de sus grupos etilo. La pérdida de un grupo alquilo, que se conoce como envejecimiento, hace imposible que los reactivadores químicos, como *pralidoxima,* rompa el enlace entre el fármaco restante y la enzima.
2. **Acciones:** las acciones incluyen estimulación colinérgica generalizada, parálisis de la función motora (que causa dificultades respiratorias) y convulsiones. *Ecotiofato* produce miosis intensa y, por lo tanto, se ha encontrado un uso terapéutico. La presión intraocular cae por la facilitación del flujo de salida del humor acuoso. *Atropina* en dosis elevadas puede revertir muchos de los efectos periféricos y algunos de los muscarínicos centrales de *ecotiofato*.
3. **Usos terapéuticos:** está disponible una solución oftálmica tópica del fármaco para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sin embargo, *ecotiofato* rara vez se usa debido a su perfil de efectos secundarios, que incluye el riesgo de cataratas. La figura 4-11 resume las acciones de algunos agonistas colinérgicos.

VII. TOXICOLOGÍA DE LOS AGENTES ANTICOLINESTERASA

Los inhibidores irreversibles de AChE (sobre todo compuestos organofosfatos) suelen usarse como insecticidas agrícolas en Estados Unidos, que ha llevado a numerosos casos de intoxicaciones accidentales con estos agentes. Además, con frecuencia se usan con fines suicidas y homicidas. Los gases nerviosos de organofosfatos como el sarín se usan como agentes de guerra y terrorismo químico.

La toxicidad con estos agentes se manifiesta como signos y síntomas muscarínicos y nicotínicos (crisis colinérgica). Dependiendo del agente, los efectos pueden ser periféricos o afectar a todo el cuerpo.

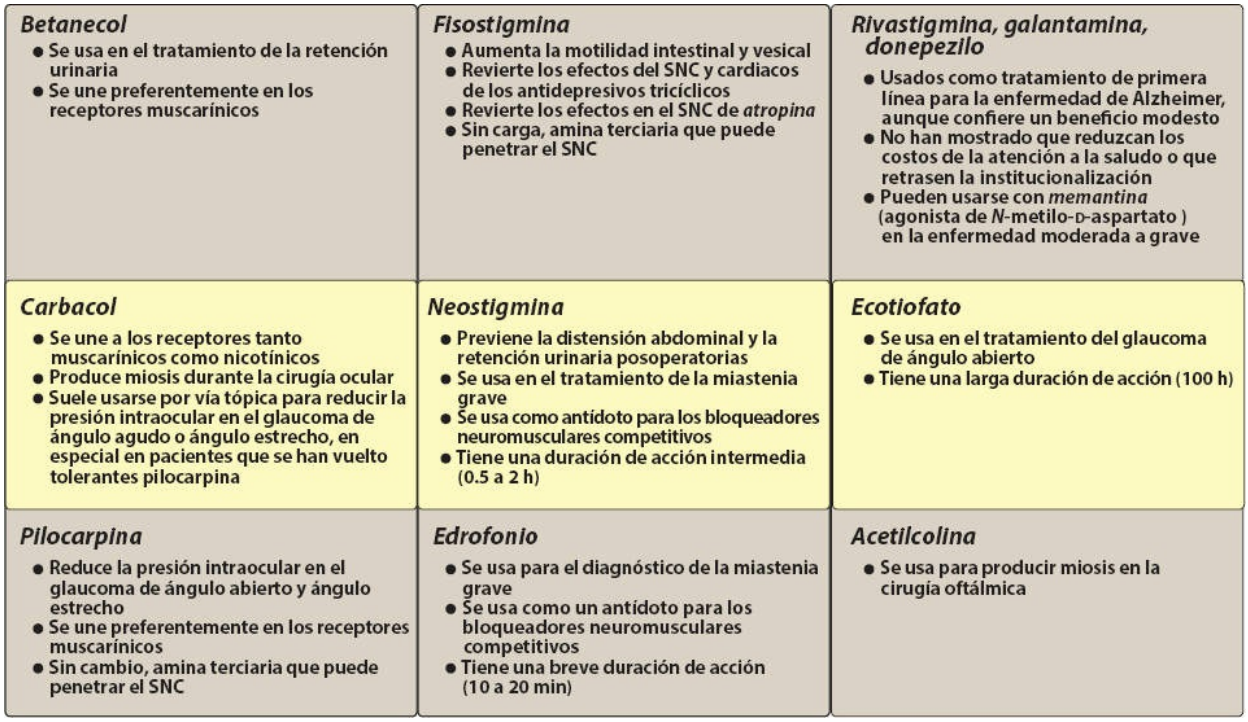


Figura 4-11
Resumen de las acciones de algunos agonistas colinérgicos. SNC = sistema nervioso central.

A. Reactivación de acetilcolinesterasa

Pralidoxima (2-PAM) puede reactivar la AChE inhibida (figura 4-10). Sin embargo, es incapaz de penetrar en el SNC y por lo tanto no es útil para tratar los efectos del SNC de los organofosfatos. La presencia de un grupo cargado le permite acercarse a un sitio aniónico en la enzima, donde esencialmente desplaza el grupo fosfato del organofosfato y regenera la enzima. Si se administra antes de que ocurra el envejecimiento de la enzima alquilada, puede revertir los efectos periféricos tanto muscarínicos como nicotínicos de los organofosfatos, pero no los efectos del SNC. Con los agentes nerviosos más nuevos que producen envejecimiento del complejo enzimático en segundos, *praloxima* es menos efectivo. Además, no puede superar la toxicidad de los inhibidores reversibles de AChE (p. ej., *fisostigmina).*

B. Otros tratamientos

Atropina se administra para prevenir los efectos secundarios muscarínicos de estos agentes. Estos efectos incluyen una mayor secreción bronquial y salival, broncoconstricción y bradicardia. *Diazepam* también se administra para reducir la convulsión persistente causada por estos agentes. Las medidas de apoyo generales, como mantenimiento de una vía respiratoria permeable, suministro de oxígeno y respiración artificial, también pueden ser necesarias.

PREGUNTAS DE ESTUDIO

Elija la MEJOR respuesta.

4.1 La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas. ¿Cuál es un posible efecto de la toxina botulínica?

A. Parálisis del músculo esquelético.
B. Mejoría de los síntomas de miastenia grave.
C. Aumento de la salivación.
D. Reducción de la frecuencia cardiaca.

Respuesta correcta = A. Acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas actúa sobre los receptores nicotínicos en las células del músculo esquelético para causar contracción. Por lo tanto, el bloqueo de la liberación de ACh causa parálisis del músculo esquelético. La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria en que se producen anticuerpos contra receptores nicotínicos e inactivan los receptores nicotínicos. Una reducción en la liberación de ACh por lo tanto empeora (no mejora) los síntomas de este trastorno. La reducción en la liberación de ACh por la toxina botulínica causa reducción de las secreciones incluyendo la saliva (no aumenta la salivación), provocando boca seca y un aumento (no reducción) en la frecuencia cardiaca debido a reducción de la actividad vagal.

4.2 Un paciente desarrolla retención urinaria después de una cirugía abdominal. Se descartó obstrucción urinaria en este paciente. ¿Qué estrategia sería útil para promover la micción?

A. Activación de los receptores nicotínicos.
B. Inhibición de la liberación de acetilcolina.
C. Inhibición de la enzima colinesterasa.
D. Bloqueo de los receptores muscarínicos.

Respuesta correcta = C. La activación de los receptores muscarínicos en el músculo detrusor de la vejiga urinaria puede promover la micción en pacientes en que el tono del músculo detrusor es bajo. La inhibición de la enzima colinesterasa aumenta las concentraciones de acetilcolina y acetilcolina puede aumentar el tono del músculo detrusor. No hay receptores nicotínicos en el músculo detrusor; por lo tanto, la activación de los receptores nicotínicos no es de utilidad. La inhibición de la liberación de acetilcolina o el bloqueo de los receptores muscarínicos empeora la retención urinaria.

4.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos podrían en teoría mejorar los síntomas del asma?

A. Betanecol
B. Pilocarpina
C. Piridostigmina
D. Atropina

Respuesta correcta = D. Los agonistas muscarínicos y los fármacos que aumentan las concentraciones de acetilcolina provocan la constricción de los músculos lisos bronquiales y pueden exacerbar los síntomas del asma. Betanecol y pilocarpina son agonistas muscarínicos y piridostigmina es un inhibidor de colinesterasa que aumenta las concentraciones de acetilcolina. Atropina es un antagonista muscarínico y por lo tanto no exacerba el asma. En teoría, debería aliviar los síntomas del asma (no se usa en clínica para este fin).

4.4 Si un oftalmólogo quiere dilatar las pupilas para una exploración del ojo, ¿qué fármaco/clase es en teoría útil?

A. Activador del receptor muscarínico (agonista)
B. Inhibidor del receptor muscarínico (antagonista)
C. Pilocarpina
D. Neostigmina

Respuesta correcta = B. Los agonistas muscarínicos (p. ej., pilocarpina) contraen los músculos lisos circulares en el esfínter del iris y constriñen la pupila (miosis). Las anticolinesterasas (p. ej., neostigmina, fisostigmina) también causa miosis al aumentar las concentraciones de ACh. Los antagonistas

muscarínicos, por otro lado, relajan los múscu los lisos circulares en el esfínter del iris y causan dilatación de la pupila (midriasis).

4.5 En la enfermedad de Alzheimer hay una deficiencia de la función neuronal colinérgica en el cerebro. En teoría, ¿qué estrategia es útil para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer?

A. Inhibición de los receptores colinérgicos en el cerebro.
B. Inhibición de la liberación de acetilcolina en el cerebro.
C. Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en el cerebro.
D. Activación de la enzima acetilcolinesterasa en el cerebro.

Respuesta correcta = C. Debido a que ya hay una deficiencia en la función colinérgica cerebral en la enfermedad de Alzheimer, la inhibición de los receptores colinérgicos o la inhibición de la liberación de ACh empeora el trastorno. La activación de la enzima acetilcolinesterasa aumenta la degradación de ACh, que también empeora este trastorno. Sin embargo, la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa ayuda a incrementar las concentraciones de ACh en el cerebro y por lo tanto alivia los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

4.6 Una mujer de edad avanzada que vive en una granja es llevada a la sala de urgencias en un estado grave después de ingerir un líquido de un frasco sin etiqueta que se encontró a un lado de su cama, al parecer en un intento de suicidio. Se presentó con diarrea, micción frecuente, convulsiones, dificultades respiratorias, pupilas constreñidas (miosis) y salivación excesiva. ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con esta paciente?

A. Lo más probable es que haya consumido un plaguicida organofosfato.
B. Los síntomas son consistentes con activación simpática.
C. Sus síntomas pueden tratarse usando un agente anticolinesterasa.
D. Sus síntomas pueden tratarse usando un agonista colinérgico.

Respuesta correcta = A. Los síntomas son consistentes con los de una crisis colinérgica. Debido a que la mujer de edad avanzada vive en una granja y a que los síntomas son consistentes con una crisis colinérgica (por lo general causada por inhibidores de la colinesterasa), puede asumirse que ha consumido un plaguicida organofosfato (inhibidor de la colinesterasa irreversible). Asumiendo que los síntomas sean causados por intoxicación con organofosfato, la administración de un agente anticolinesterasa o un agonista colinérgico empeoraría este trastorno. Los síntomas no son consistentes con los de la activación simpática, dado que la activación simpática causa síntomas opuestos a los de la crisis colinérgica que se observa en esta paciente.

4.7 Un paciente recibió un bloqueador neuromuscular no despolarizante para relajación del músculo esquelético durante cirugía y está experimentando una leve parálisis del músculo esquelético después de la cirugía. ¿Qué fármaco revertiría este efecto de los bloqueadores neuromusculares?

A. Pilocarpina
B. Betanecol
C. Neostigmina
D. Atropina

Respuesta correcta = C. Los bloqueadores neuromusculares actúan al bloquear los receptores nicotínicos en los músculos esqueléticos. El aumentar las concentraciones de ACh en las uniones neuromusculares puede revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, neostigmina, un inhibidor de la colinesterasa, podría revertir los efectos del bloqueador neuromuscular. Pilocarpina y betanecol son preferencialmente agonistas muscarínicos y no tienen efectos sobre los receptores nicotínicos. Atropina es un antagonista muscarínico y no tiene efectos sobre los receptores nicotínicos.

4.8 Una mujer de 60 años de edad que tuvo un crecimiento canceroso en la región del cuello se sometió a radioterapia. Su secreción salival se redujo debido a radiación y sufre de boca seca (xerostomía). ¿Qué fármaco sería más útil para tratar la xerostomía en esta paciente?

A. Acetilcolina
B. Pilocarpina
C. Ecotiofato

D. Atropina

Respuesta correcta = B. La secreción salival puede verse aumentada por la activación de los receptores muscarínicos en las glándulas salivales. Esto puede lograrse en teoría usando un agonista muscarínico o un agente anticolinesterasa. Pilocarpina es un agonista muscarínico que se que se administra por vía oral para este fin. Acetilcolina tiene efectos similares a los de pilocarpina; sin embargo, no puede usarse con fines terapéuticos debido a que colinesterasa lo destruye con rapidez en el cuerpo. Ecotiofato es un inhibidor de la colinesterasa irreversible, pero no puede usarse con fines terapéuticos debido a sus efectos tóxicos. Atropina es un antagonista muscarínico y empeora la boca seca.

4.9 Un hombre de 40 años de edad se presenta con su médico familiar con párpados caídos, dificultad para masticar y deglutir y fatiga muscular incluso ante los esfuerzos leves. ¿Qué fármaco podría usarse para diagnosticar miastenia grave en este paciente?

A. Atropina
B. Edrofonio
C. Pralidoxima
D. Ecotiofato

Respuesta correcta = B. La función de los receptores nicotínicos en los músculos esqueléticos está disminuida en la miastenia grave debido al desarrollo de anticuerpos a los receptores nicotínicos (enfermedad autoinmunitaria). Cualquier fármaco que aumente las concentraciones de ACh en la unión neuromuscular puede mejorar los síntomas en la miastenia grave. Así, edrofonio, un inhibidor de la colinesterasa reversible, con una breve duración de acción, puede mejorar temporalmente la debilidad del músculo esquelético en la miastenia grave, sirviendo como una herramienta diagnóstica. Atropina es un antagonista muscarínico y no tiene papel alguno en la función del músculo esquelético. Pralidoxima es un fármaco que se usa para revertir la unión de los inhibidores de la colinesterasa irreversibles con la enzima colinesterasa y ayuda a reactivar la enzima colinesterasa. Así, pralidoxima no será útil para mejorar la función del músculo esquelético en la miastenia grave.

4.10 Atropa belladona es una planta que contiene atropina (un antagonista muscarínico). ¿Cuál de los siguientes fármacos o clases de fármacos serán más útiles para tratar la intoxicación con belladona?

A. Malatión
B. Fisostigmina
C. Antagonistas muscarínicos
D. Antagonistas nicotínicos

Respuesta correcta = B. Atropina es un antagonista competitivo del receptor muscarínico que causa efectos anticolinérgicos. Los agonistas muscarínicos o cualquier otro fármaco que aumente las concentraciones de ACh son capaces de contrarrestar los efectos de atropina. Así, las anticolinesterasas como malatión y fisostigmina pueden contrarrestar los efectos de atropina, en teoría. Sin embargo, debido a que malatión es un inhibidor irreversible de acetilcolinesterasa, no se usa para tratamiento sistémico en pacientes. Los antagonistas muscarínicos empeoran la toxicidad de atropina. Los antagonistas nicotínicos pueden empeorar la toxicidad al actuar sobre los receptores gangliónicos parasimpáticos y por lo tanto reducen la liberación de ACh.

Antagonistas colinérgicos

5

Rajan Radhakrishnan y Carinda Feild

I. GENERALIDADES

El término antagonista colinérgico es un término general para los agentes que se unen a los colinoceptores (muscarínicos o nicotínicos) y que previenen los efectos de acetilcolina (ACh) y otros agonistas colinérgicos. De estos agentes, los más clínicamente útiles son los bloqueadores selectivos de los receptores muscarínicos. Suelen conocerse como agentes anticolinérgicos (un término equívoco, debido a que antagonizan solo a los receptores muscarínicos), agentes antimuscarínicos (una terminología más precisa) o parasimpatolíticos. Los efectos de la inervación parasimpática son entonces, interrumpidos por estos agentes, y las acciones de la inervación simpática quedan sin oposición. Un segundo grupo de fármacos, los bloqueadores gangliónicos, muestran una preferencia por los receptores nicotínicos de los ganglios simpáticos y parasimpáticos. En clínica, son los antagonistas colinérgicos menos importantes. Una tercera familia de compuestos, los agentes de bloqueo neuromuscular (en su mayoría antagonistas nicotínicos) interfieren con la transmisión de impulsos eferentes a los músculos esqueléticos. Estos fármacos se usan como relajantes de músculo esquelético en la anestesia quirúrgica y en pacientes de cuidados críticos. En la figura 5-1 se resumen los antagonistas colinérgicos que se analizan en este capítulo.

II. AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS

Comúnmente conocidos como fármacos anticolinérgicos, estos agentes (p. ej., *atropina* y *escopolamina*) bloquean a los receptores muscarínicos (figura 5-2), causando inhibición de las funciones muscarínicas. Además, estos fármacos bloquean las pocas neuronas simpáticas excepcionales que son colinérgicas, como aquellas que inervan las glándulas salivales y sudoríparas. Debido a que no bloquean los receptores nicotínicos, los fármacos anticolinérgicos (más precisamente los fármacos antimuscarínicos) tienen poca o ninguna acción en las uniones del músculo esquelético o ganglios autónomos. Los fármacos anticolinérgicos son benéficos en una variedad de situaciones clínicas. [Nota: una variedad de antihistamínicos y antidepresivos (sobre todo antidepresivos tricíclicos) también tienen actividad antimuscarínica].

Figura 5-1
Resumen de antagonistas colinérgicos seleccionados.

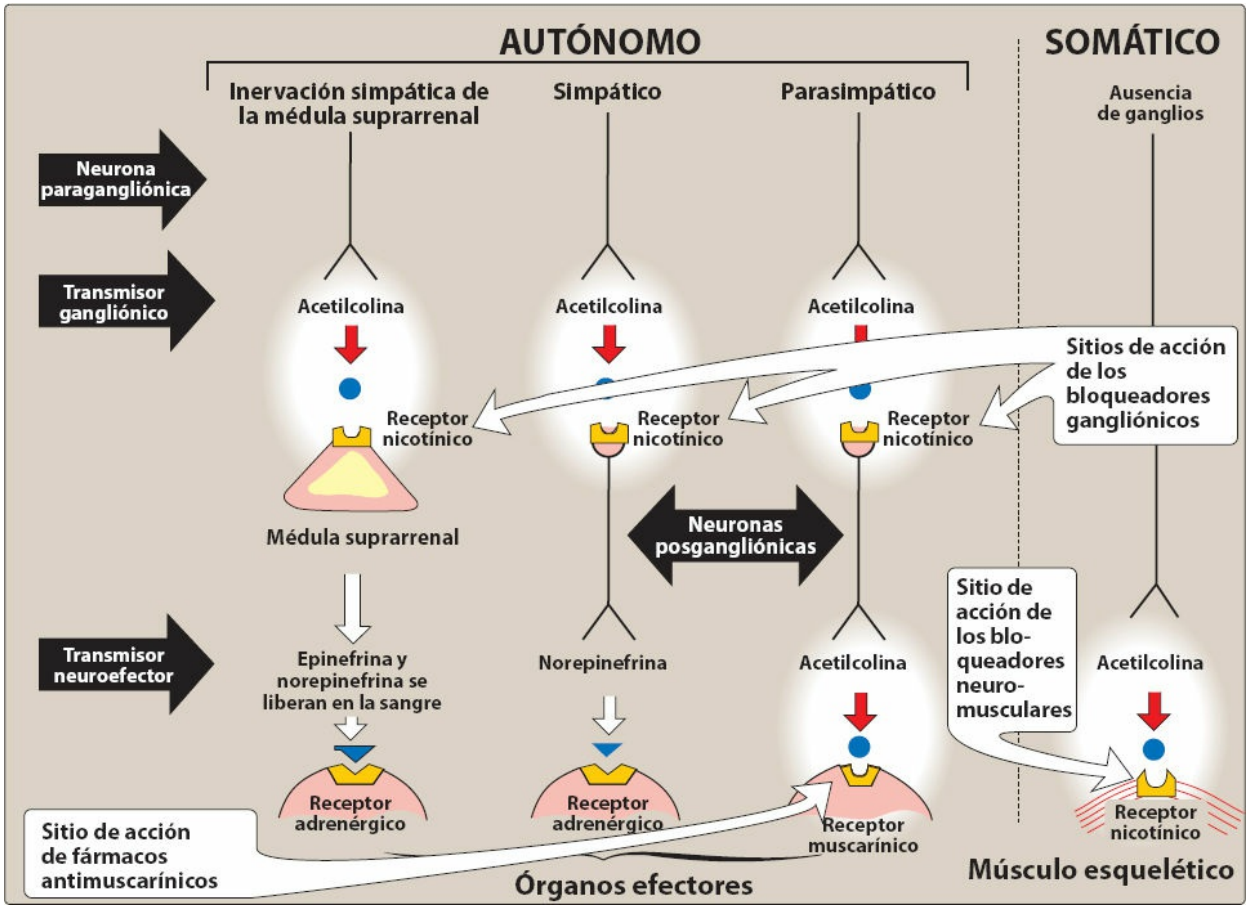


Figura 5-2
Sitios de acción de antagonistas colinérgicos.

A. Atropina

Atropina es una amina terciaria que se extrae del alcaloide de la belladona. Tiene alta afinidad por los receptores muscarínicos y se une de forma competitiva para prevenir la unión de ACh (figura 5-3). *Atropina* actúa tanto a nivel central como periférico. Las acciones generales duran alrededor de 4 horas; sin embargo, los efectos de su administración tópica en el ojo pueden persistir por días. Los órganos neuroefectores tienen una sensibilidad variable a *atropina.* Los mayores efectos inhibitorios se observan en el tejido bronquial, las glándulas salivales y sudoríparas y el corazón.

1. *Acciones*

a. Ojo: *atropina* bloquea la actividad muscarínica en el ojo, lo que resulta en midriasis (dilatación de la pupila), falta de respuesta a la luz y cicloplejía (incapacidad para enfocar para ver de cerca). En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, la presión intraocular puede aumentar de forma peligrosa.

b. Gastrointestinal: *atropina* (como el isómero activo, *L-hiosciamina*) puede usarse como un antiespasmódico para reducir la actividad de las vías gastrointestinales. *Atropina* y *escopolamina* (que se analiza más adelante) son probablemente los fármacos antiespasmódicos más potentes disponibles. Aunque se reduce la motilidad gástrica, la producción de ácido

clorhídrico no se ve afectada de forma significativa. Así, *atropina* no es eficaz para el tratamiento de las úlceras. Las dosis de *atropina* que reducen los espasmos también reducen la secreción de saliva, la acomodación ocular y la micción. Estos efectos disminuyen el cumplimiento con *atropina.*

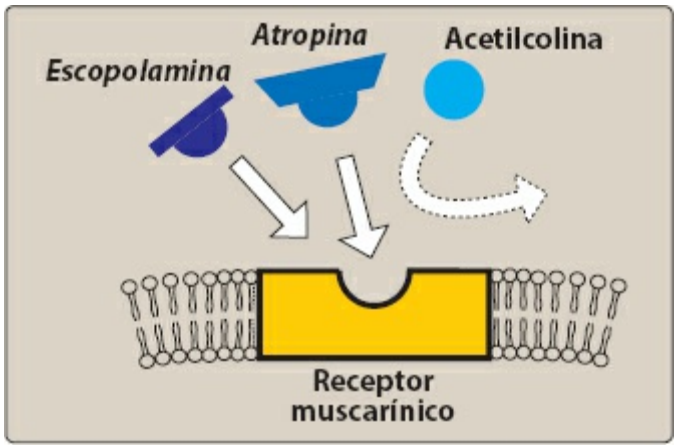


Figura 5-3
Competencia de *atropina* y *escopolamina* con *acetilcolina* por el receptor muscarínico.

c. Cardiovascular: *atropina* produce efectos divergentes sobre el sistema cardiovascular, dependiendo de la dosis (figura 5-4). A dosis bajas, el efecto predominante es una ligera disminución en la frecuencia cardiaca. Este efecto resulta del bloqueo de los receptores M_1 sobre las neuronas presinápticas inhibitorias, con lo que se permite una mayor liberación de ACh. Las dosis mayores de *atropina* causan un aumento progresivo en la frecuencia cardiaca al bloquear los receptores M_2 en el nodo sinoauricular.

d. Secreciones: *atropina* bloquea los receptores muscarínicos en las glándulas salivales, produciendo sequedad de la boca (xerostomía). Las glándulas salivales son exquisitamente sensibles a *atropina.* Las glándulas sudoríparas y lagrimales se ven afectadas de forma similar. [Nota: la inhibición de las secreciones de las glándulas sudoríparas puede causar elevación de la temperatura corporal, que puede ser peligrosa en niños y en personas de edad avanzada].

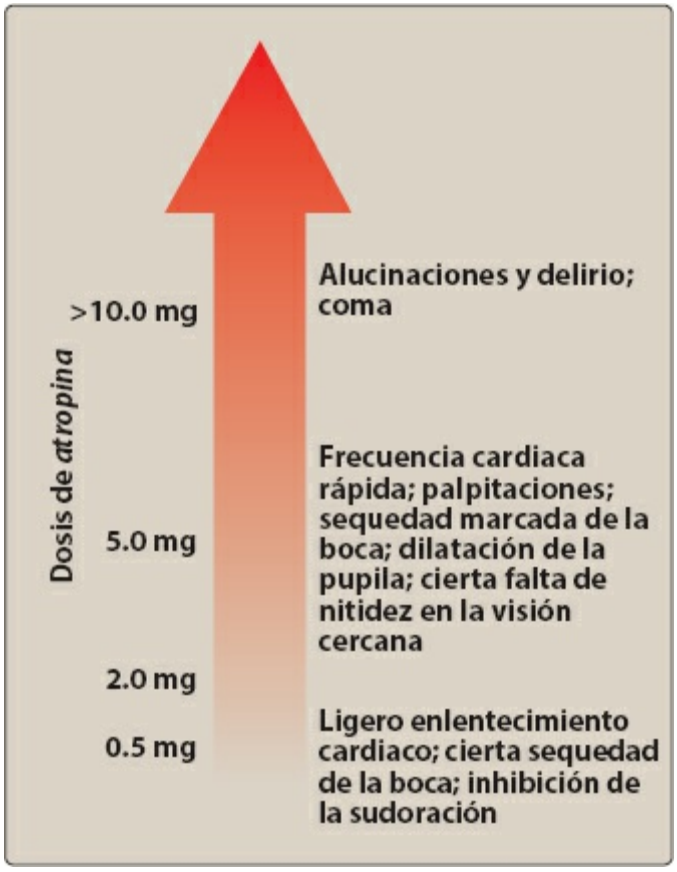


Figura 5-4
Efectos dependientes de la dosis de *atropina.*

2. Usos terapéuticos

a. Oftálmico: *atropina* tópica ejerce tanto efectos midriáticos como ciclopléjicos y permite la medición de errores de refracción sin interferencia de la capacidad de acomodación del ojo. Los antimuscarínicos de acción más breve (*ciclopentolato* y *tropicamida* han reemplazado en gran medida a atropina debido a la midriasis prolongada que se observa con *atropina* (7 a 14 días frente a 6 a 24 horas con otros fármacos). [Nota: se prefieren fenilefrina o fármacos α-adrenérgicos similares para dilatación pupilar si no se requiere cicloplejía].

b. Antiespasmódico: *atropina* se usa como un agente antiespasmódico para relajar las vías gastrointestinales.

c. Cardiovascular: *atropina* inyectable se usa para tratar bradicardia de etiologías variables.

d. Antisecretor: *atropina* en ocasiones se usa como agente antisecretor para bloquear las secreciones en las vías respiratorias antes de la cirugía. [Nota: glicopirrolato (*véase* más adelante) también se usa para esta indicación].

e. Antídoto para agonistas colinérgicos: *atropina* se usa para el tratamiento de intoxicación con organofosfatos (insecticidas, gases nerviosos) o sobredosis de anticolinesterasas como *fisostigmina* y en algunos tipos de

intoxicación por hongos (ciertos hongos contienen sustancias colinérgicas que bloquean colinesterasas). Pueden requerirse dosis masivas de *atropina* inyectable a lo largo de un periodo prolongado para contrarrestar los venenos. La capacidad de *atropina* para entrar al sistema nervioso central (SNC) es de particular importancia para tratar los efectos tóxicos centrales de las anticolinesterasas.

3. **Farmacocinética:** *atropina* se absorbe con facilidad, se metaboliza parcialmente en el hígado y se elimina sobre todo en la orina. Tiene una semivida de alrededor de 4 horas.

4. **Efectos adversos:** dependiendo de la dosis, *atropina* puede causar boca seca, visión borrosa. "ojos arenosos", taquicardia, retención urinaria y estreñimiento. Los efectos sobre el SNC incluyen inquietud, confusión, alucinaciones y delirio, que pueden evolucionar a depresión, colapso de los sistemas circulatorio y respiratorio, y la muerte. Las dosis bajas de inhibidores de la colinesterasa, como *fisostigmina,* pueden usarse para contrarrestar la toxicidad por *atropina. Atropina* también puede inducir retención urinaria problemática. El fármaco puede ser peligroso en niños, debido a que son sensibles a sus efectos, en especial a aumentos rápidos en la temperatura corporal.

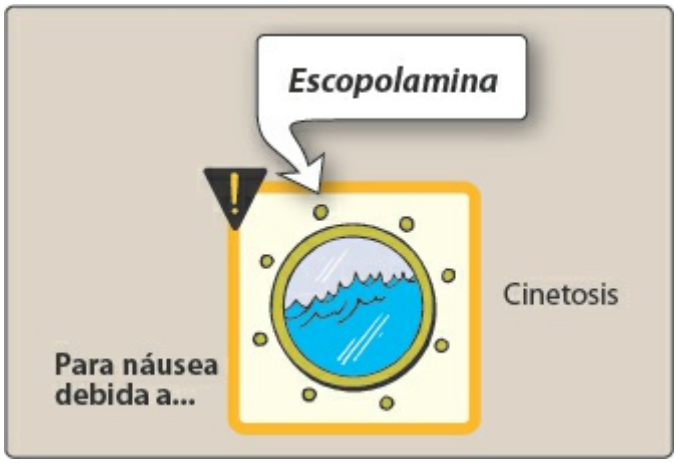


Figura 5-5
Escopolamina es un agente efectivo para la cinetosis.

B. *Escopolamina*

Escopolamina, otra amina terciaria proveniente de alcaloides de plantas, produce efectos periféricos similares a los de *atropina.* Sin embargo, *escopolamina* tiene una mayor acción sobre el SNC (a diferencia de *atropina,* los efectos del SNC se observan a dosis terapéuticas) y una mayor duración de acción en comparación con *atropina.* Tiene ciertas acciones especiales como se indica más adelante.

1. **Acciones:** *escopolamina* es uno de los fármacos más efectivos disponibles para la cinetosis (figura 5-5). También tiene el efecto inusual de bloquear la memoria a corto plazo. En contraste a *atropina, escopolamina* produce sedación, pero a mayores dosis puede producir excitación. *Escopolamina* puede producir euforia y es susceptible de abuso.

2. **Usos terapéuticos:** *escopolamina* se usa para la prevención de la cinetosis y la náusea y el vómito posoperatorios. Para la cinetosis, está disponible en forma de parche tópico con efectos hasta por 3 días. [Nota: al igual que con todos los movimientos usados para la cinetosis, es mucho más eficaz si se usa de forma profiláctica que una vez que la cinetosis se ha presentado].

3. **Farmacocinética y efectos adversos:** estos aspectos son similares a los de *atropina,* con excepción de la semivida más prolongada.

C. Aclidinio, glicopirrolato, ipratropio y *tiotropio*

Ipratropio y *tiotropio* son derivados cuaternarios de *atropina* y *glicopirrolato* y *aclidinio* son compuestos cuaternarios sintéticos. *Ipratropio* se clasifica como un antagonista muscarínico de acción breve, en tanto que *glicopirrolato, tiotropio* y *aclidinio* se clasifican como antagonistas muscarínicos de acción prolongada con base en su duración de acción. Estos agentes están aprobados como broncodilatadores para el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo relacionado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Ipratropio* y *tiotropio* también se usan en el manejo agudo del broncoespasmo y en el manejo crónico del asma, respectivamente (*véase* el capítulo 39). Todos estos agentes se administran mediante inhalación. Debido a la carga positiva, estos fármacos no entran al sistema circulatorio o al SNC, restringiendo los efectos al sistema pulmonar.

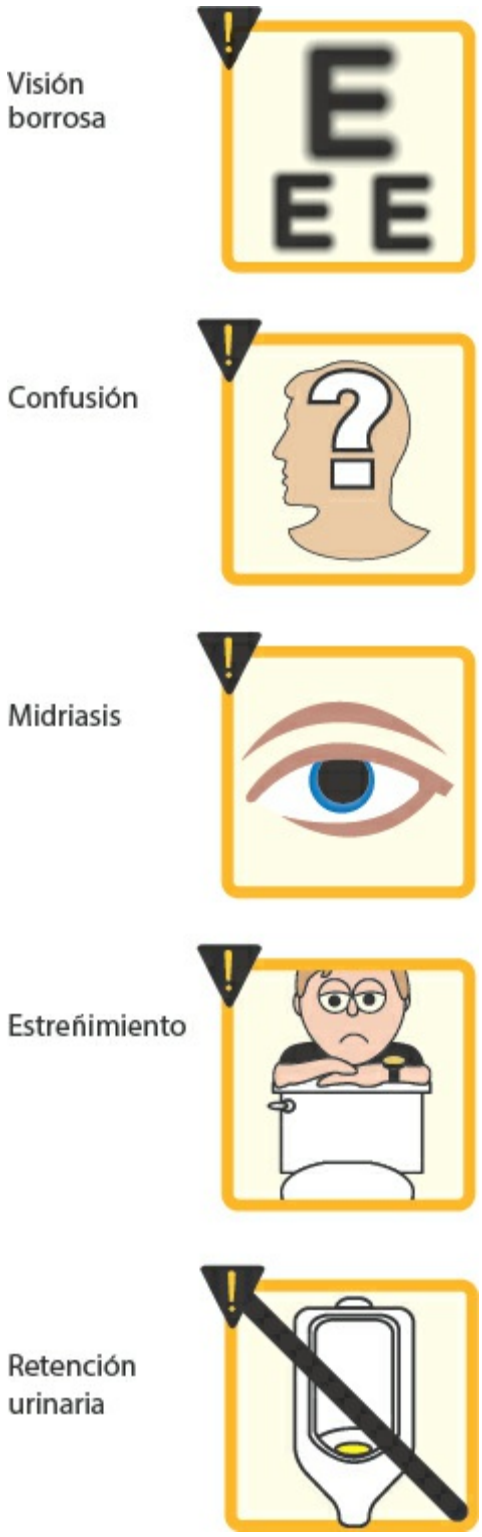


Figura 5-6
Efectos adversos que suelen observarse con los antagonistas muscarínicos.

Fármaco	Usos terapéuticos
Bloqueadores muscarínicos	
Trihexifenidilo *Benztropina*	● Tratamiento de la enfermedad de Parkinson ● Manejo de los efectos extrapiramidales inducidos por antipsicóticos
Darifenacina *Fesoterodina* *Oxibutinina* *Solifenacina* *Tolterodina* *Trospio*	● Tratamiento de la vejiga urinaria hiperactiva
Ciclopentolato *Tropicamida* *Atropina**	● En oftalmología, producir midriasis y cicloplejía antes de la refracción
*Atropina**	● Tratar trastornos espásticos de las vías GI ● Tratar intoxicación por organofosfatos ● Suprimir las secreciones respiratorias antes de la cirugía ● Tratar la bradicardia
Escopolamina	● Prevenir la cinetosis
Aclidinio *Glicopirrolato* *Ipratropio* *Tiotropio*	● Tratamiento de la EPOC
Bloqueadores ganglionicos	
Nicotina	● Dejar de fumar

Figura 5-7
Resumen de los antagonistas colinérgicos. *Contraindicado en glaucoma de ángulo cerrado. GI = gastrointestinal; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

D. Tropicamida y *ciclopentolato*

Estos agentes se usan como soluciones oftálmicas para midriasis y cicloplejía. Su duración de acción es más breve que la de *atropina. Tropicamida* produce midriasis durante 6 horas y *ciclopentolato* durante 24 horas.

E. *Benztropina* y *trihexifenidilo*

Benztropina y *trihexifenidilo* son útiles como coadyuvantes con otros agentes antiparkinsonianos para tratar la enfermedad de Parkinson (*véase* el capítulo 8) y otros tipos de síndromes parkinsonianos, lo que incluye síntomas extrapiramidales inducidos por antipsicóticos.

F. *Oxibutinina* y otros agentes antimuscarínicos para vejiga hiperactiva

Oxibutinina, darifenacina, fesoterodina, solifenacina, tolterodina y *trospio* son fármacos sintéticos similares a *atropina* con acciones antimuscarínicas.

1. **Acciones:** al bloquear los receptores muscarínicos (M_3) de forma competitiva en la vejiga, se reduce la presión intravesical, la capacidad de la vejiga aumenta y la frecuencia de contracciones vesicales se reduce. Las acciones antimuscarínicas en los receptores M_3 en las vías gastrointestinales, glándulas salivales, SNC y ojo pueden causar efectos adversos. *Darifenacina* y *solifenacina* son antagonistas de los receptores muscarínicos M_3 relativamente más selectivos; sin embargo, los otros fármacos son sobre todo antagonistas muscarínicos no selectivos y la unión a otros subtipos de receptor muscarínico puede contribuir a sus efectos adversos.

2. **Usos terapéuticos:** estos agentes se usan para el manejo de la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria. *Oxibutinina* también se usa en pacientes con vejiga neurógena.

3. **Farmacocinética:** todos los agentes están disponibles en forma de dosis oral. La mayoría de los agentes tienen una semivida prolongada, que permite su administración una vez al día. [Nota: *oxibutinina* y *tolterodina* de liberación inmediata deben dosificarse dos o más veces al día; sin embargo, las formulaciones de liberación extendida de estos agentes permiten la dosificación una vez al día]. *Oxibutinina* también está disponible en parche transdérmico y formulación en gel tópica. Estos fármacos se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P450 (sobre todo CYP 3A4 y 2D6), con la excepción de *trospio,* que se cree que pasa por hidrólisis de ésteres.

4. **Efectos adversos:** los efectos secundarios incluyen boca seca, estreñimiento y visión borrosa, que limitan la tolerabilidad de estos agentes. Las formulaciones de liberación extendida y el parche transdérmico tienen una menor incidencia de efectos adversos y pueden tolerarse mejor. *Trospio* es un compuesto cuaternario que cruza en forma mínima la barrera hematoencefálica y tiene menos efectos sobre el SNC que otros agentes, lo que lo hace una opción preferida para tratar la vejiga hiperactiva en pacientes con demencia. Las características importantes de los antagonistas muscarínicos se resumen en las figuras 5-6 y 5-7.

III. BLOQUEADORES GANGLIÓNICOS

Los bloqueadores gangliónicos actúan de forma específica sobre los receptores

nicotínicos de los ganglios tanto parasimpáticos como autónomos simpáticos. Algunos también bloquean los canales iónicos de los ganglios autónomos. Estos fármacos no muestran selectividad hacia los ganglios parasimpáticos o simpáticos y no son efectivos como antagonistas neuromusculares. Así, estos fármacos bloquean la totalidad de la salida del sistema nervioso autónomo en el receptor de nicotina. Excepto por *nicotina,* los otros fármacos mencionados en esta categoría son antagonistas competitivos, no despolarizantes. Las respuestas de los bloqueadores no despolarizantes son complejas y en gran medida impredecibles. Por lo tanto, el bloqueo gangliónico rara vez se usa de forma terapéutica, pero a menudo sirve como una herramienta en farmacología experimental.

A. Nicotina

Un componente del humo del cigarro, la *nicotina* es un veneno con muchas acciones indeseables. Carece de un beneficio terapéutico y es deletérea para la salud. Dependiendo de la dosis, la *nicotina* despolariza los ganglios autónomos, lo que resulta primero en estimulación y después en parálisis de todos los ganglios. Los efectos de estimulación son complejos y resultan de una mayor liberación de neurotransmisores (figura 5-8) debido a efectos sobre los ganglios tanto simpáticos como parasimpáticos (*véase* el capítulo 15 para un análisis detallado sobre la *nicotina*).

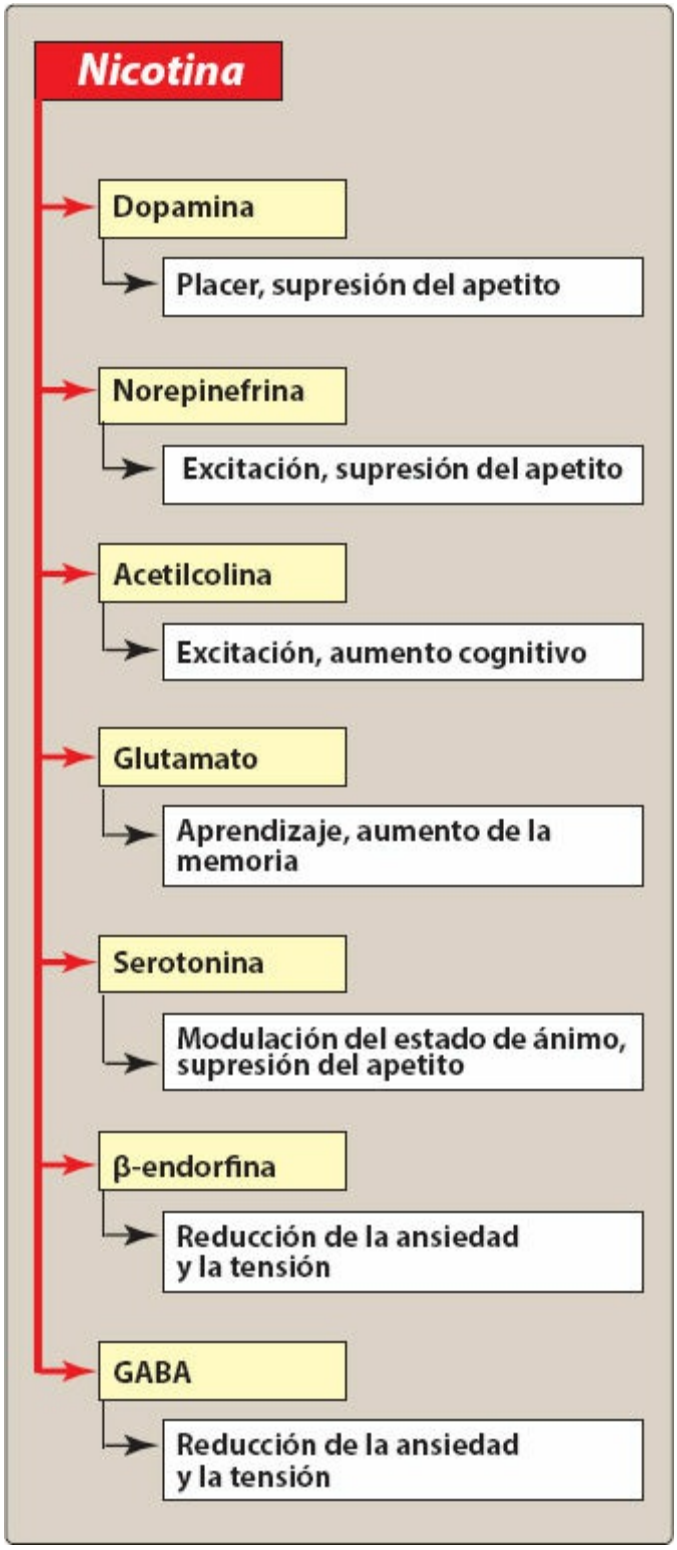


Figura 5-8
Efectos neuroquímicos de *nicotina.* GABA = γ-ácido aminobutírico.

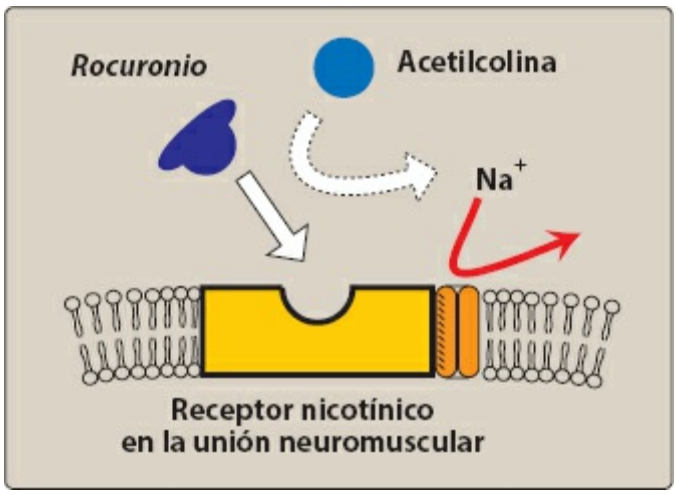


Figura 5-9
Mecanismo de acción de los fármacos de bloqueo neuromuscular competitivo.

IV. AGENTES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Estos fármacos bloquean la transmisión colinérgica entre las terminaciones de los nervios motores y los receptores nicotínicos en el músculo esquelético (figura 5-2). Poseen ciertas similitudes químicas con ACh y actúan ya sea como antagonistas (no despolarizantes) o como agonistas (despolarizantes) en los receptores de la placa terminal de la unión neuromuscular. Los bloqueadores neuromusculares son clínicamente útiles para facilitar la intubación rápida cuando se requiere debido a insuficiencia respiratoria (intubación en secuencia rápida). Durante la cirugía, se usan para facilitar la intubación endotraqueal y proporcionar relajación muscular completa a una menor dosis anestésica. Esto aumenta la seguridad de la anestesia al permitir que los pacientes se recuperen por completo y con rapidez. Los bloqueadores neuromusculares no sustituyen a la anestesia inadecuada. Los bloqueadores neuromusculares también se usan en la unidad de cuidados intensivos como tratamiento coadyuvante para facilitar la intubación y la ventilación mecánica en los pacientes en estado crítico.

A. Bloqueadores no despolarizantes (competitivos)

El primer bloqueador neuromuscular conocido fue *curare,* que los cazadores del Amazonas usaban para paralizar a sus presas. A su descubrimiento siguió el desarrollo de *tubocurarina,* pero ha sido sustituido por agentes con menos eventos adversos, como *cistacurio, mivacurio, rocuronio* y *vecuronio.*

1. Mecanismo de acción

a. A dosis bajas: los bloqueadores neuromusculares bloquean de forma competitiva ACh en los receptores nicotínicos (figura 5-9). Compiten con ACh en el receptor sin estimularlo, lo que previene la despolarización de la membrana de la célula muscular e inhibe la contracción muscular. Su acción competitiva puede contrarrestarse mediante la administración de inhibidores de la colinesterasa, como *neostigmina* y *edrofonio,* que

aumentan la concentración de ACh en la unión neuromuscular. Los médicos utilizan esta estrategia para abreviar la duración del bloqueo neuromuscular. Además, a dosis bajas, el músculo responde a la estimulación eléctrica directa de un estimulador de nervios periféricos en grados variables, lo que permite monitorizar el grado de bloqueo neuromuscular.

b. A dosis altas: los agentes no despolarizantes pueden bloquear los canales iónicos en la placa terminal motora. Esto conduce a mayor debilitamiento de la transmisión neuromuscular, reduciendo la capacidad de los inhibidores de la colinesterasa de revertir las acciones de los bloqueadores no despolarizantes. Con el bloqueo completo, el músculo no responde a la estimulación eléctrica directa.

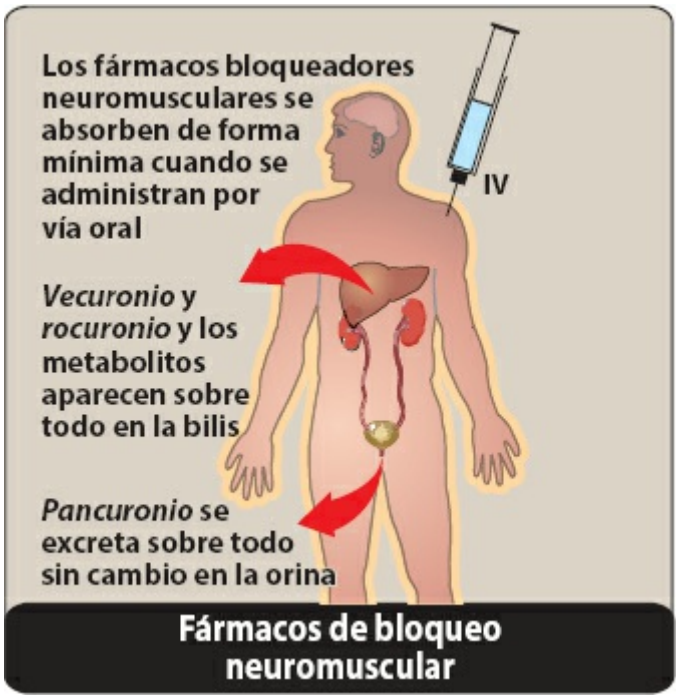


Figura 5-10
Farmacocinética de los fármacos de bloqueo neuromuscular. *Cisatracurio* pasa por eliminación independiente de órganos. *Mivacurio* y *succinilcolina* se metabolizan mediante colinesterasa plasmática. IV = intravenoso.

2. **Acciones:** los músculos tienen diferente sensibilidad al bloqueo por agentes competitivos. Los músculos pequeños que se contraen con rapidez de la cara y el ojo son los más susceptibles y se paralizan primero, seguidos por los músculos de los dedos, extremidades, cuello y tronco. A continuación, los músculos intercostales se ven afectados y, por último, el diafragma. Los músculos se recuperan de forma inversa. [Nota: *sugammadex* es un agente de unión relajante selectivo que pone fin a la acción tanto de *rocuronio* como de *vecuronio* y puede usarse para acelerar la recuperación (*véase* el capítulo 13)].

3. **Farmacocinética:** todos los bloqueadores neuromusculares se inyectan por vía intravenosa o en ocasiones por vía intramuscular. Estos agentes poseen dos o más aminas cuaternarias en su estructura de anillo voluminosa que previenen la absorción del intestino. Penetran muy mal en las membranas y no entran a las

células o cruzan la barrera hematoencefálica. La acción del fármaco termina en una variedad de formas (figura 5-10). *Pancuronio* se excreta sin cambios en la orina. *Cisatracurio* pasa por un metabolismo independiente de los órganos (mediante eliminación de Hofmann) a laudanosina, que se metaboliza aún más y se excreta por vía renal. Los fármacos esteroides amino *vecuronio* y *rocuronio* se desacetilan en el hígado y se excretan sin cambio en la bilis. *Mivacurio* se elimina mediante colinesterasa plasmática. La elección del agente depende del inicio y duración deseados de la relajación muscular y la vía de eliminación. Las características de los fármacos de bloqueo neuromuscular se muestran en la figura 5-11.

4. **Efectos adversos:** en general, estos agentes son seguros con efectos secundarios mínimos. Los efectos adversos de los bloqueadores neuromusculares específicos se muestran en la figura 5-11.

5. **Interacciones farmacológicas**

   a. **Inhibidores de la colinesterasa:** los fármacos como *neostigmina, fisostigmina, piridostigmina* y *edrofonio* pueden superar la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Sin embargo, con una mayor dosis, los inhibidores de la colinesterasa pueden causar un bloqueo despolarizante debido a concentraciones elevadas de ACh en la membrana de la placa terminal. Si el bloqueador neuromuscular ha entrado al canal iónico (está unido al receptor), los inhibidores de la colinesterasa no son tan efectivos para contrarrestar el bloqueo.

   b. **Anestésicos de hidrocarburo halogenado:** los fármacos como *desflurano* actúan para aumentar el bloqueo neuromuscular al ejercer una acción estabilizante en la unión neuromuscular. Estos agentes sensibilizan la unión neuromuscular a los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

   c. **Antibióticos aminoglucósidos:** los fármacos como *gentamicina* y *tobramicina* inhiben la liberación de ACh de los nervios colinérgicos mediante la competencia con los iones de calcio. Crean sinergia con los bloqueadores competitivos, aumentando el bloqueo neuromuscular.

   d. **Bloqueadores de los canales de calcio:** estos agentes pueden aumentar el bloqueo neuromuscular de los bloqueadores competitivos.

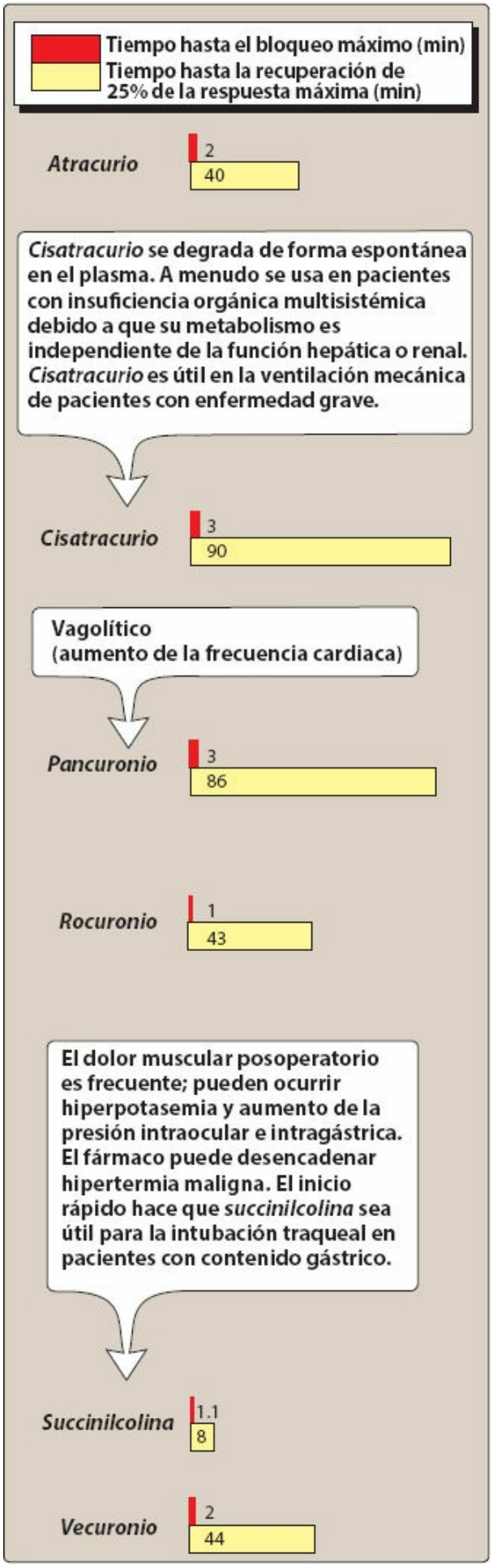

Tiempo hasta el bloqueo máximo (min)
Tiempo hasta la recuperación de 25% de la respuesta máxima (min)
Atracurio
2
40
Cisatracurio se degrada de forma espontánea en el plasma. A menudo se usa en pacientes con insuficiencia orgánica multisistémica debido a que su metabolismo es independiente de la función hepática o renal. Cisatracurio es útil en la ventilación mecánica de pacientes con enfermedad grave.
Cisatracurio
3
90
Vagolítico (aumento de la frecuencia cardiaca)
Pancuronio
3
86
Rocuronio
1
43
El dolor muscular posoperatorio es frecuente; pueden ocurrir hiperpotasemia y aumento de la presión intraocular e intragástrica. El fármaco puede desencadenar hipertermia maligna. El inicio rápido hace que succinilcolina sea útil para la intubación traqueal en pacientes con contenido gástrico.
Succinilcolina
1.1
8
Vecuronio
2
44

Figura 5-11
Características de los fármacos bloqueadores neuromusculares.

B. Agentes despolarizantes

Los agentes bloqueadores despolarizantes funcionan al despolarizar la membrana plasmática de la fibra muscular, de forma similar a la acción de ACh. Sin embargo, estos agentes pueden ser más resistentes a la degradación por acetilcolinesterasa (AChE) y pueden despolarizar de forma más persistente las fibras musculares. *Succinilcolina* es el único relajante muscular despolarizante en uso a la fecha.

1. **Mecanismo de acción:** *succinilcolina* se une al receptor nicotínico y actúa como ACh para despolarizar la unión (figura 5-12). A diferencia de ACh, que es destruido inmediatamente por AChE, el agente despolarizante persiste a concentraciones elevadas en la hendidura sináptica, permaneciendo unido al receptor por un mayor tiempo y proporciona despolarización sostenida de la célula muscular. [Nota: la duración de la acción depende de la difusión de la placa terminal motora y de la hidrólisis mediante colinesterasa plasmática (también llamada butirilcolinesterasa o seudocolinesterasa). Las variantes genéticas en que las concentraciones de colinesterasa plasmática son bajas o están ausentes conducen a una parálisis neuromuscular prolongada]. El agente despolarizante primero provoca la abertura del canal de sodio relacionado con los receptores nicotínicos, lo que resulta en la despolarización del receptor (fase I). Esto conduce a un estremecimiento transitorio del músculo (fasciculaciones). La unión continua del agente despolarizante hace que el receptor sea incapaz de transmitir más impulsos. Con el tiempo, la despolarización continua conduce a la repolarización gradual a medida que el canal de calcio se cierra o se bloquea. Esto causa una resistencia a la despolarización (fase II) y parálisis flácida.

2. **Acciones:** al igual que con los bloqueadores competitivos, los músculos respiratorios se paralizan en último lugar. *Succinilcolina* produce en un inicio fasciculaciones musculares breves que pueden causar dolorimiento muscular. Esto puede prevenirse al administrar una pequeña dosis de bloqueador neuromuscular no despolarizante antes de *succinilcolina.* En condiciones normales, la duración de acción de *succinilcolina* es extremadamente breve, debido a la hidrólisis rápida por colinesterasa plasmática. Sin embargo, *succinilcolina* al alcanzar la unión neuromuscular no se metaboliza, permitiendo que el agente se una a los receptores nicotínicos y se requiere de la redistribución plasmática para el metabolismo.

3. **Usos terapéuticos:** debido a su inicio de acción rápido, *succinilcolina* es útil cuando se requiere de intubación endotraqueal rápida. También se usa durante el tratamiento con choque electroconvulsivo.

4. **Farmacocinética:** *succinilcolina* se inyecta por vía intravenosa. Su breve duración de acción resulta de la redistribución e hidrólisis rápida por

colinesterasa plasmática. Los efectos del fármaco desaparecen rápidamente al descontinuarlo.

5. Efectos adversos

a. Hipertermia: *succinilcolina* puede inducir potencialmente hipertermia maligna en pacientes susceptibles (*véase* el capítulo 13).

b. Apnea: la administración de *succinilcolina* a un paciente que tiene deficiencia de colinesterasa plasmática o que tiene una forma atípica de la enzima puede conducir a apnea prolongada debido a parálisis del diafragma. La liberación rápida de potasio puede también contribuir a apnea prolongada en pacientes con desequilibrios electrolíticos. En pacientes con desequilibrios electrolíticos que reciben *digoxina* o diuréticos (como pacientes con insuficiencia cardiaca), *succinilcolina* debe usarse con cuidado o no usarse en absoluto.

c. Hiperpotasemia: *succinilcolina* aumenta la liberación de potasio desde las reservas intracelulares. Esto puede ser particularmente peligroso en pacientes con quemaduras y pacientes con daño tisular masivo en que se ha perdido potasio con rapidez o en pacientes con insuficiencia renal.

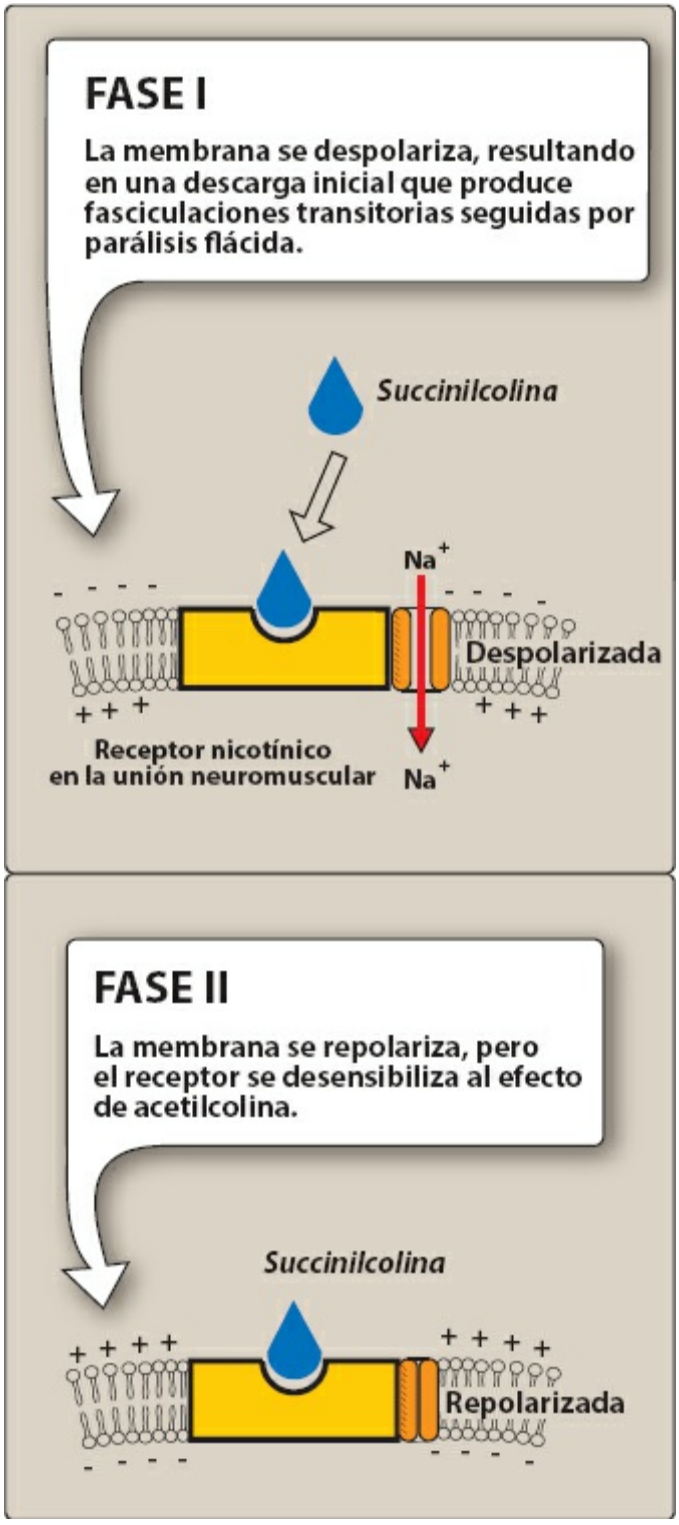


Figura 5-12
Mecanismo de acción de los fármacos de bloqueo neuromuscular despolarizante.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

5.1 Durante un procedimiento quirúrgico oftálmico, el cirujano quiso constreñir la pupila usando un fármaco miótico. Sin embargo, accidentalmente utilizó otro fármaco que causó dilatación de la pupila (midriasis).

¿Qué fármaco fue probable que haya usado?

A. Acetilcolina
B. Pilocarpina
C. Tropicamida
D. Betanecol

Respuesta correcta = C. Los agonistas muscarínicos como ACh, pilocarpina y betanecol contraen los músculos circulares del esfínter del iris y causan constricción de la pupila (miosis), en tanto que los antagonistas muscarínicos como tropicamida previenen la contracción de los músculos circulares del iris y causan dilatación de la pupila (midriasis).

5.2 Sarín es un gas nervioso que es un inhibidor de la colinesterasa organofosfato. ¿Qué agente puede usarse como un antídoto a la intoxicación con sarín?

A. Pilocarpina
B. Carbacol
C. Atropina
D. Fisostigmina

Respuesta correcta = C. Sarín es un inhibidor de la colinesterasa organofosfato. Causa un aumento en las concentraciones de ACh en tejidos que conducen a una crisis colinérgica a través de la activación de los receptores muscarínicos y nicotínicos. La mayoría de los síntomas de la crisis colinérgica se median por receptores muscarínicos y, por lo tanto, se utiliza el antagonista muscarínico atropina como un antídoto para la intoxicación por sarín. Los agonistas colinérgicos como pilocarpina, carbacol y fisostigmina (agonistas indirectos) empeoran los síntomas de intoxicación por sarín.

5.3 Un paciente con enfermedad de Alzheimer necesita tratamiento para vejiga hiperactiva. ¿Qué fármaco podría usarse como un antídoto para la intoxicación con sarín?

A. Darifenacina
B. Solifenacina
C. Tolterodina
D. Trospio

Respuesta correcta = D. Todos los agentes para vejiga hiperactiva excepto trospio cruzan la barrera hematoencefálica en varios grados y podrían empeorar los síntomas de demencia en la enfermedad de Alzheimer. Trospio es un compuesto de amonio cuaternario que cruza de forma mínima la barrera hematoencefálica.

5.4 A un paciente con asma se le prescribió un β_2 agonista para el alivio agudo del broncoespasmo, pero no respondió al tratamiento. ¿Qué fármaco tiene mayores probabilidades de ser la siguiente opción para este paciente?

A. Benztropina
B. Ipratropio
C. Oxibutinina
D. Fisostigmina

Respuesta correcta = B. Los principales receptores presentes en los tejidos bronquiales son receptores muscarínicos y adrenérgicos β_2. La activación muscarínica causa broncoconstricción y la activación del receptor β_2 causa broncodilatación. Por lo tanto, los agonistas muscarínicos directos o indirectos (fisostigmina) empeoran el broncoespasmo. Ipratropio es un antagonista muscarínico que puede relajar los músculos lisos bronquiales y aliviar el broncoespasmo en pacientes que no responden a los agonistas β_2. Benztropina se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o en el alivio de los síntomas extrapiramidales por antipsicóticos. Oxibutinina se usa para vejiga hiperactiva.

5.5 Un hombre de 50 años e edad que no cumple con sus medicamentos fue diagnosticado recientemente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su médico quisiera prescribirle un anticolinérgico inhalado que se dosifica una o dos veces al día. ¿Qué fármaco es el más apropiado para este paciente?

A. Atropina
B. Ipratropio
C. Tiotropio
D. Trospio

Respuesta correcta = C. El médico debe prescribir un antagonista muscarínico de acción prolongada de modo que el paciente tenga que inhalar el medicamento solo 1 o 2 veces al día. Tiotropio es un antagonista muscarínico de acción prolongada, en tanto que ipratropio es un antagonista muscarínico de acción breve. Atropina y trospio son antagonistas muscarínicos, pero no están indicados para trastornos pulmonares como asma y EPOC y no están disponibles como formulaciones inhaladas.

5.6 ¿Cuál es el fármaco más efectivo para la cinetosis en una persona que está planeando tomar un crucero?

A. Atropina
B. Fesoterodina
C. Escopolamina
D. Tropicamida

Respuesta correcta = C. Todos los antagonistas muscarínicos (fármacos anticolinérgicos) mencionados son en teoría útiles como fármacos contra la cinetosis; sin embargo, escopolamina es el más efectivo para prevenir la cinetosis. Tropicamida tiene sobre todo usos oftálmicos y fesoteridina se usa para la vejiga hiperactiva.

5.7 ¿Qué es correcto en relación con los fármacos de bloqueo ganglionar?

A. El bloqueo de los ganglios simpáticos puede resultar en presión arterial reducida.
B. El bloqueo de los ganglios parasimpáticos podría resultar en una frecuencia cardiaca reducida.
C. Nicotina es un bloqueador ganglionar no despolarizante.
D. Atropina es un bloqueador ganglionar no despolarizante.

Respuesta correcta = A. El bloqueo selectivo (en teoría) del ganglio simpático reduce la liberación de norepinefrina y, por lo tanto, reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial. El bloqueo selectivo (en teoría) del ganglio parasimpático causa la reducción de la liberación de ACh y un aumento en la frecuencia cardiaca. Los receptores tanto en los ganglios simpáticos y parasimpáticos son de tipo nicotínico. La nicotina es un agonista en los receptores nicotínicos y produce un bloqueo despolarizante en los ganglios. Atropina es un antagonista muscarínico y no tiene efecto sobre los receptores nicotínicos que se encuentran en los ganglios.

5.8 ¿Qué fármaco es útil para tratar la bradicardia sinusal?

A. Atropina
B. Cisatracurio
C. Neostigmina
D. Succinilcolina

Respuesta correcta = A. La bradicardia sinusal es un trastorno en que la frecuencia cardiaca está por debajo de lo normal y es causada más a menudo por un aumento en el tono vagal (aumento de la liberación de ACh en el nodo sinoauricular que actúa sobre los receptores muscarínicos para reducir la frecuencia cardiaca). Un antagonista muscarínico como atropina es útil en esta situación para hacer que la frecuencia cardiaca regrese a la normalidad. Succinilcolina y cisatracurio son receptores muscarínicos y no tienen un efecto sobre los receptores muscarínicos en el nodo sinoauricular. Neostigmina es un inhibidor de la colinesterasa y puede empeorar la bradicardia al aumentar la concentración de ACh en el nodo sinoauricular.

5.9 Un paciente en la unidad de cuidados intensivos con enfermedad pulmonar grave requiere un agente de bloqueo neuromuscular para ayudar en el manejo del respirador. Tiene enfermedad hepática y a la fecha sufre insuficiencia renal. ¿Qué bloqueador neuromuscular es la mejor elección para este paciente?

A. Cisatracurio
B. Pancuronio

C. Vecuronio
D. Rocuronio

Respuesta correcta = A. Pancuronio se elimina por vía renal y el paciente tiene insuficiencia renal. Vecuronio y rocuronio se metabolizan por vía hepática y el paciente tiene enfermedad hepática. Cisatracurio se elimina mediante un metabolismo independiente de órganos (eliminación de Hoffman).

5.10 ¿Dónde esperaría encontrar primero que regresa la función en el músculo esquelético después de descontinuar un agente de bloqueo neuromuscular no despolarizante?

A. Brazos
B. Diafragma
C. Dedos
D. Pupilas

Respuesta correcta = B. Después de la administración de un bloqueador neuromuscular, los músculos faciales se ven impactados primero, pero las pupilas no están controladas por músculo esquelético y no están afectadas. Los dedos y los brazos seguirían, perdiendo al final la función del diafragma. La función regresa en orden inverso, por lo que la función del diafragma es la primera que regresa.

Agonistas adrenérgicos

6

Rajan Radhakrishnan

I. GENERALIDADES

Los fármacos adrenérgicos afectan los receptores que son estimulados por norepinefrina (noradrenalina) o epinefrina (adrenalina). Estos receptores se conocen como receptores adrenérgicos o adenoceptores. Los fármacos que activan los receptores adrenérgicos se denominan simpaticomiméticos y los fármacos que bloquean la activación de los receptores adrenérgicos se conocen como simpatolíticos. Algunos simpaticomiméticos activan directamente los receptores adrenérgicos (agonistas de acción directa), en tanto que otros actúan de forma indirecta al aumentar la liberación o bloquear la recaptación de norepinefrina (agonistas de acción indirecta). Este capítulo describe agentes que estimulan ya sea de forma directa o indirecta los adrenoceptores (figura 6-1). Los fármacos simpatolíticos se analizan en el capítulo 7.

II. LA NEURONA ADRENÉRGICA

Las neuronas adrenérgicas liberan norepinefrina como neurotransmisor primario. Estas neuronas se encuentran en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso simpático, donde sirven como enlaces entre los ganglios y los órganos efectores. Los fármacos adrenérgicos actúan sobre los receptores adrenérgicos, ubicados ya sea de forma presináptica en la neurona o de forma postsináptica en el órgano efector (figura 6-2).

A. Neurotransmisión en las neuronas adrenérgicas

La neurotransmisión en las neuronas adrenérgicas se asemeja mucho a lo descrito para las neuronas colinérgicas (véase el capítulo 4), excepto que norepinefrina es el neurotransmisor en lugar de acetilcolina. La neurotransmisión involucra los siguientes pasos: síntesis, almacenamiento, liberación y unión del receptor de norepinefrina, seguida por la eliminación del neurotransmisor de la brecha sináptica (figura 6-3).

1. **Síntesis de norepinefrina:** tirosina es transportada a la neurona adrenérgica por un transportador, donde se hidroxila a dihidroxifenilalanina (DOPA) por tirosina hidroxilasa. Este es el paso que limita la velocidad en la formación de norepinefrina. DOPA es entonces descarboxilada por la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa para formar dopamina en la neurona presináptica.

Figura 6-1
Resumen de agonistas adrenérgicos. Los agentes marcados con un asterisco (*) son catecolaminas.

2. **Almacenamiento de norepinefrina en las vesículas:** la dopamina se transporta entonces a las vesículas sinápticas por un sistema transportador de aminas. Este sistema transportador es bloqueado por *reserpina* (*véase* el capítulo 7). A continuación, *dopamina* se hidroxila para formar norepinefrina por la enzima dopamina β-hidroxilasa.
3. **Liberación de norepinefrina:** un potencial de acción que llega a la unión nerviosa desencadena un influjo de iones de calcio del líquido extracelular al citoplasma de la neurona. El aumento en el calcio hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana celular y pasen por exocitosis y expulsen sus contenidos en la sinapsis. Los fármacos como *guanetidina* bloquean esta liberación.

4. **Unión a los receptores:** la norepinefrina que se libera de las vesículas sinápticas se difunde hacia el espacio sináptico y se une a los receptores postsinápticos en el órgano efector o a los receptores presinápticos en la terminación nerviosa. La unión de norepinefrina a los receptores desencadena una cascada de eventos dentro de la célula, resultando en la formación de segundos mensajeros intracelulares que actúan como enlaces (transductores) en la comunicación entre el neurotransmisor y la acción generada dentro de la célula efectora. Los receptores adrenérgicos usan tanto el sistema de segundo mensajero de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como el ciclo de fosfatidilinositol para transducir la señal en efecto. Norepinefrina también se une a los receptores presinápticos (sobre todo del subtipo α_2) que modulan la liberación del neurotransmisor.
5. **Eliminación de norepinefrina:** norepinefrina puede 1) difundirse fuera del espacio sináptico y entrar en la circulación sistémica, 2) metabolizarse a metabolitos inactivos por catecol-O-metiltransferasa (COMT) en el espacio sináptico o 3) sufrir recaptación de vuelta a la neurona. La recaptación por la membrana neuronal involucra un transportador de norepinefrina dependiente de sodio/cloro (Na^+/Cl^-) que puede inhibirse por antidepresivos tricíclicos, como *imipramina;* por inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como *duloxetina;* o por *cocaína.* La recaptación de norepinefrina en la neurona presináptica es el mecanismo primario para la terminación de sus efectos.
6. **Destinos potenciales de la norepinefrina recapturada:** una vez que norepinefrina vuelve a entrar en la neurona adrenérgica, puede ser captada en las vesículas sinápticas a través del sistema transportador de amina y ser secuestrada para su liberación por otro potencial de acción o puede persistir en un depósito protegido en el citoplasma. De forma alterativa, norepinefrina puede oxidarse por la monoaminooxidasa (MAO) presente en las mitocondrias neuronales.

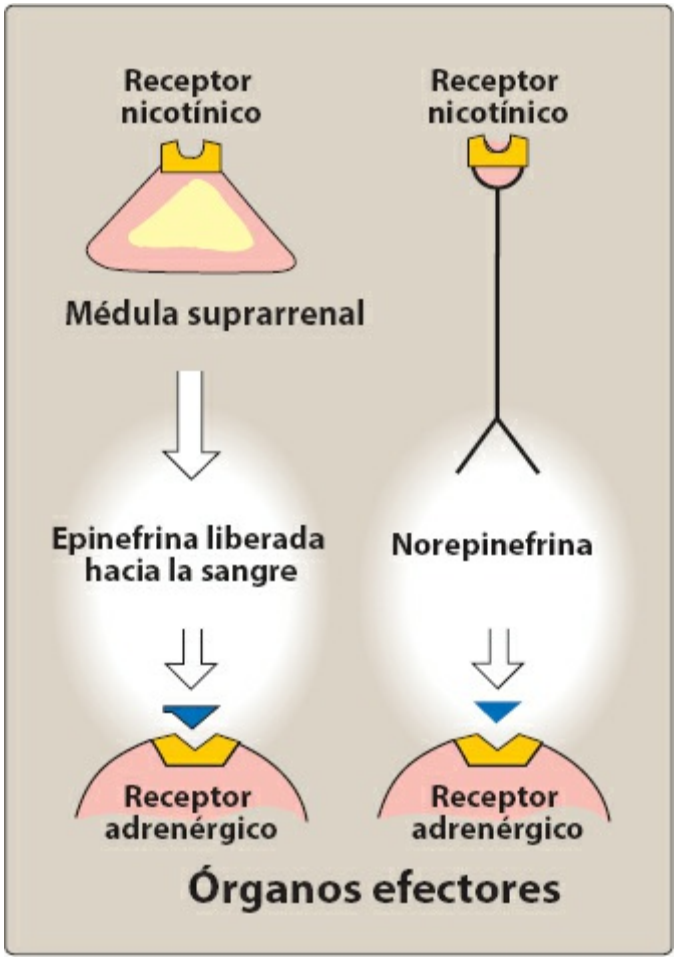


Figura 6-2
Sitios de acción de los agonistas adrenérgicos.

B. Receptores adrenérgicos (adrenoceptores)

En el sistema nervioso simpático, varias clases de adrenoceptores pueden distinguirse por medios farmacológicos. Dos principales familias de receptores, designados como α y β, se clasifican con base en la respuesta a los agonistas adrenérgicos *epinefrina, norepinefrina* e *isoproterenol.* Los tipos de receptor tanto α como β tienen un número de subtipos de receptor específicos. Las alteraciones en la estructura primaria de los receptores influyen sobre su afinidad a varios agentes.

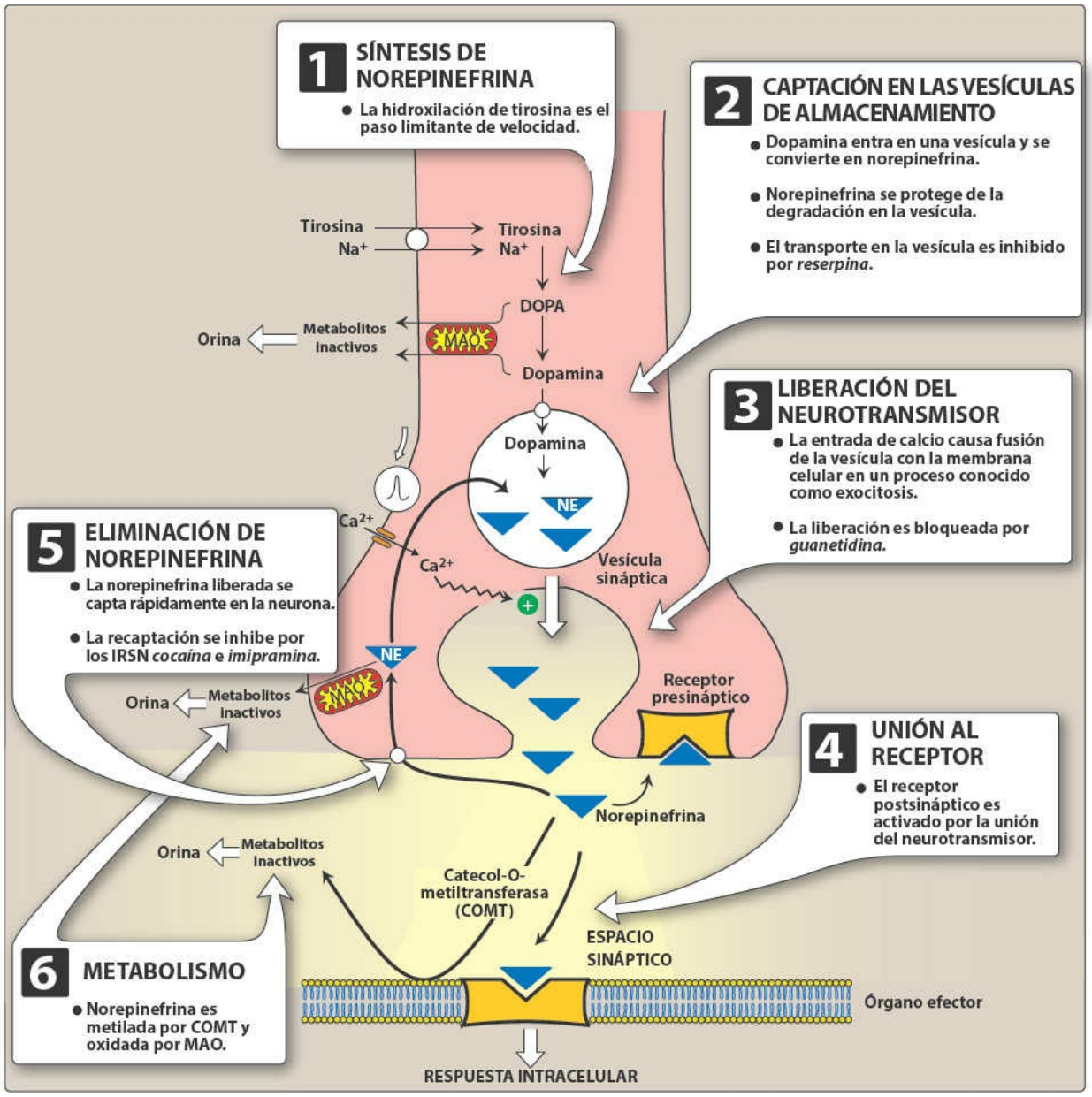


Figura 6-3
Síntesis y liberación de norepinefrina de la neurona adrenérgica. DOPA = dihidroxifenilalanina; MAO = monoaminooxidasa; NE = norepinefrina; IRSN = inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

1. **α-adrenoceptores:** los α-adrenoceptores muestran una respuesta débil al agonista sintético *isoproterenol,* pero responden a las catecolaminas que ocurren de forma natural, *epinefrina* y *norepinefrina* (figura 6-4). Para los α receptores, el orden en el rango de potencia y afinidad es *epinefrina* ≥ *norepinefrina* >> *isoproterenol*. Los α-adrenoceptores se dividen en dos subtipos, α_1 y α_2, con base en sus afinidades por los α agonistas y antagonistas. Por ejemplo, los α_1 receptores tienen una mayor afinidad por *fenilefrina* que por los receptores α_2. A la inversa, el fármaco *clonidina* se une de forma selectiva a los receptores α_2 y tiene menos efecto sobre los receptores α_1.

   a. **Receptores α_1:** estos receptores están presentes en la membrana postsináptica de los órganos efectores y median muchos de los efectos

clásicos, originalmente designados α-adrenérgicos, incluyendo la constricción del músculo liso. La activación de los receptores α_1 inicia una serie de reacciones a través de la activación de proteína G de fosfolipasa C, a la larga resultando en la generación de los segundos mensajeros inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 inicia la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico hacia el citosol y DAG activa otras proteínas dentro de la célula (figura 6-5).

b. Receptores α_2: estos receptores se ubican sobre todo en las terminaciones nerviosas presinápticas simpáticas y controlan la liberación de norepinefrina. Cuando un nervio adrenérgico simpático se estimula, una porción de la norepinefrina liberada "da la vuelta y regresa" para reaccionar con los receptores α_2 en la membrana presináptica (figura 6-5). La estimulación de los receptores α_2 causa inhibición de la retroalimentación e inhibe la liberación adicional de norepinefrina de la neurona adrenérgica estimulada. Esta acción inhibitoria sirve como un mecanismo local para modular la salida de norepinefrina cuando hay actividad simpática elevada. [Nota: en este caso, al inhibir la salida adicional de norepinefrina de la neurona adrenérgica, estos receptores están actuando como autorreceptores inhibitorios]. Los receptores α_2 también se encuentran en las neuronas parasimpáticas presinápticas. La norepinefrina liberada de una neurona simpática presináptica puede difundirse e interactuar con estos receptores, inhibiendo la liberación de acetilcolina. [Nota: en estos casos, estos receptores se están comportando como heterorreceptores inhibitorios]. Este es otro mecanismo para modular la actividad autónoma en un área determinada. En contraste con los receptores α_1, los efectos de la unión en los receptores α_2 están mediados por la inhibición de adenililciclasa y por una caída en las concentraciones de AMPc intracelular.

c. Subdivisiones adicionales: los receptores α_1 y α_2 se subdividen en α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, y α_{1D} y en α_{2A}, α_{2B}, y α_{2C}. Esta clasificación extendida es necesaria para entender la selectividad de algunos fármacos. Por ejemplo, *tamsulosina* es un antagonista α_{1A} selectivo que se usa para tratar la hiperplasia prostática benigna. El fármaco tiene menos efectos secundarios cardiovasculares debido a que se dirige a los receptores subtipo α_{1A} que se encuentran sobre todo en las vías urinarias y la glándula prostática y no afecta el subtipo α_{1B} que se encuentra en los vasos sanguíneo.

2. β-adrenoceptores: las respuestas de los receptores β difieren de aquellas de los receptores α y se caracterizan por una fuerte respuesta a isoproterenol, con menos sensibilidad a *epinefrina* y *norepinefrina* (figura 6-4). Para los receptores β, el orden de rango de potencia es *isoproterenol* > *epinefrina* > *norepinefrina*. Los β-adrenoceptores pueden subdividirse en tres subgrupos principales, β_1, β_2, y β_3, con base en sus afinidades por los agonistas y antagonistas adrenérgicos. Los receptores β1 tienen afinidades

aproximadamente iguales por *epinefrina* y *norepinefrina*, en tanto que los receptores β2 tienen una mayor afinidad por *epinefrina* que por *norepinefrina.* Así, los tejidos con un predominio de receptores β_2 (como la vasculatura del músculo esquelético) responden de forma particular a los efectos de la epinefrina circulante liberada por la médula suprarrenal. La unión de un neurotransmisor en cualquiera de los tres tipos de receptores β resulta en la activación de adenililciclasa y mayores concentraciones de AMPc dentro de la célula.

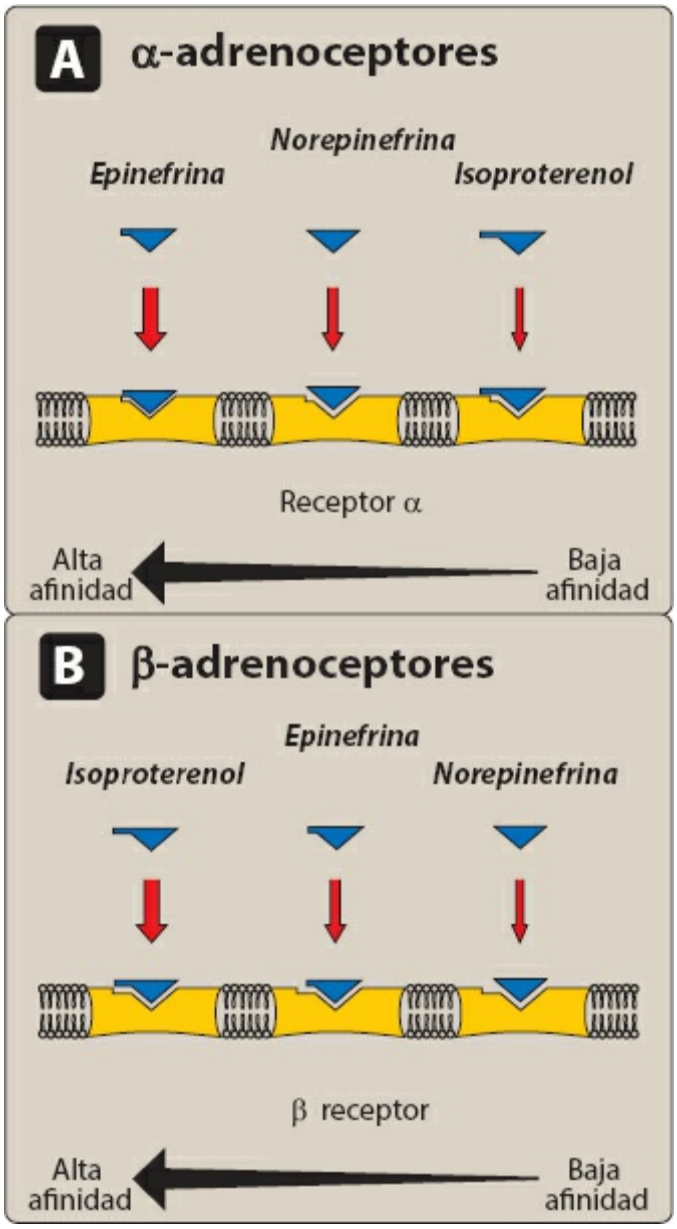


Figura 6-4
Tipos de receptores adrenérgicos.

3. **Distribución de los receptores:** los órganos y tejidos con inervación adrenérgica suelen tener un tipo predominante de receptor. Por ejemplo, los tejidos como la vasculatura del músculo esquelético tienen receptores tanto α_1 como β_2, pero los receptores β_2 predominan. Otros tejidos pueden tener un tipo

de receptor casi de forma exclusiva. Por ejemplo, el corazón contiene sobre todo receptores β_1.

4. **Respuestas características mediadas por adrenoceptores:** son útiles para organizar las respuestas fisiológicas a la estimulación adrenérgica de acuerdo con el tipo de receptor, debido a que muchos fármacos estimulan o bloquean de forma preferencial un tipo de receptor. La figura 6-6 resume los efectos más prominentes mediados por adrenoceptores. Como generalización, la estimulación de los receptores α_1 produce de forma característica vasoconstricción (en especial en la piel y vísceras abdominales) y un aumento en la resistencia periférica total y la presión arterial. La estimulación de los receptores β_1 causa de forma característica estimulación cardiaca (aumento de la frecuencia cardiaca y la contractilidad), en tanto que la estimulación de los receptores β_2 produce vasodilatación (en los lechos vasculares del músculo esquelético) y relajación del músculo liso. Los receptores β_3 participan en la lipólisis (junto con β_1), y también tienen efectos sobre el músculo detrusor de la vejiga.
5. **Desensibilización de los receptores:** la exposición prolongada a las catecolaminas reduce la respuesta a estos receptores, un fenómeno que se conoce como desensibilización. Se han sugerido tres mecanismos para explicar este fenómeno: 1) secuestro de los receptores de modo que no estén disponibles para interactuar con el ligando; 2) regulación a la baja, es decir, una desaparición de los receptores ya sea por destrucción o por una menor síntesis, y 3) una incapacidad para acoplase a la proteína G, debido a que el receptor se ha fosforilado en el lado citoplásmico.

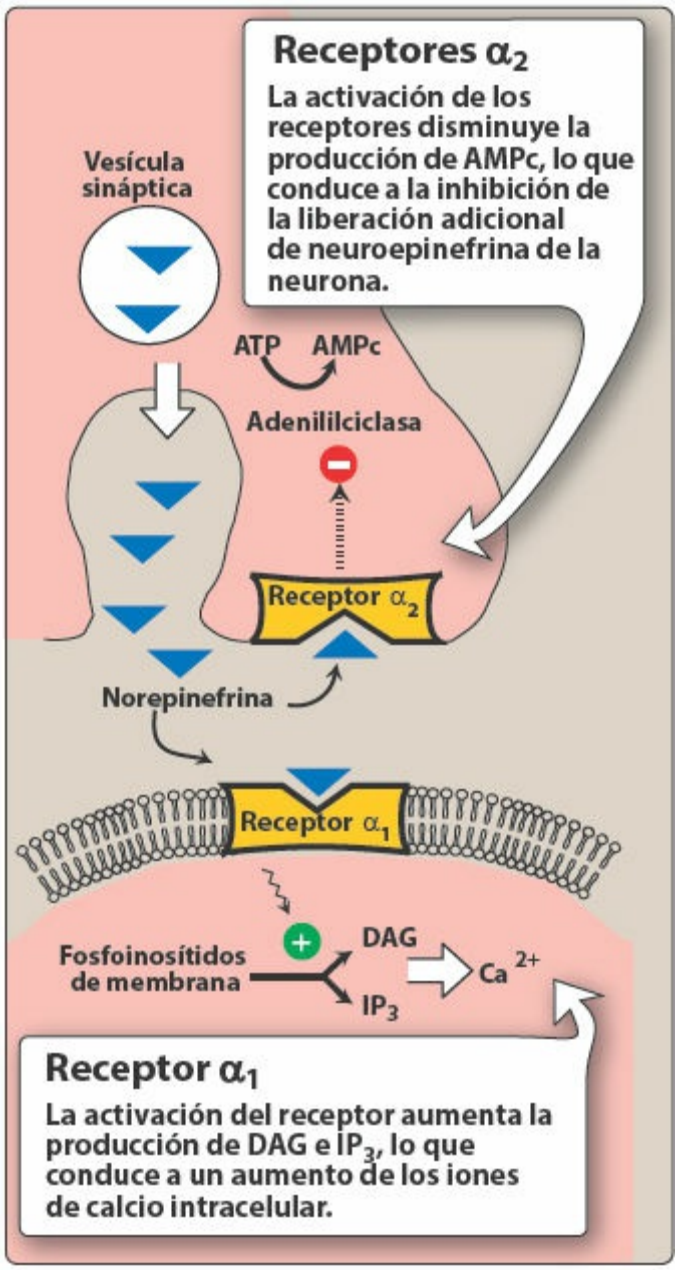


Figura 6-5
Los segundos mensajeros median los efectos de los receptores α. DAG = diacilglicerol; IP_3 = inositol trifosfato; ATP = adenosina trifosfato; AMPc = adenosina monofosfato cíclico.

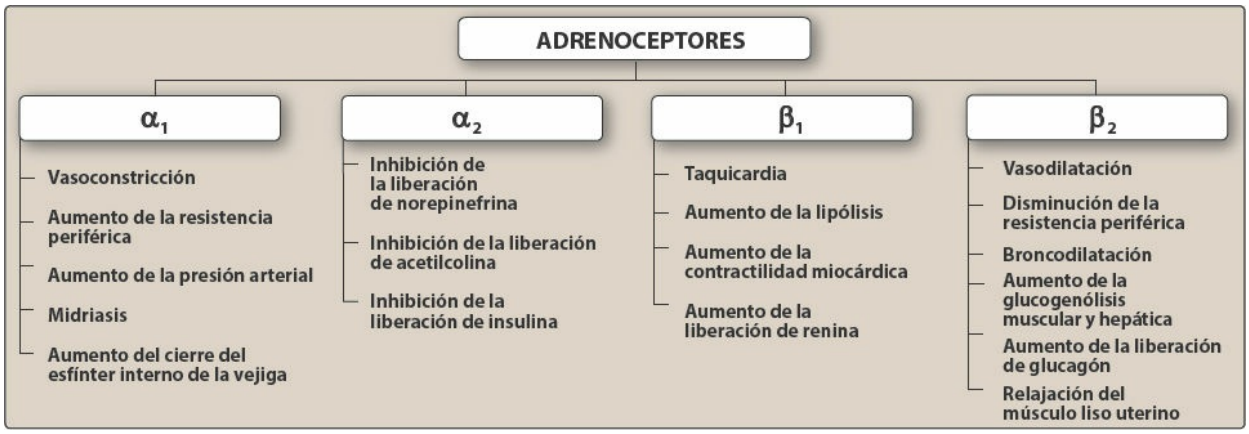


Figura 6-6
Efectos principales mediados por α y β-adrenoceptores.

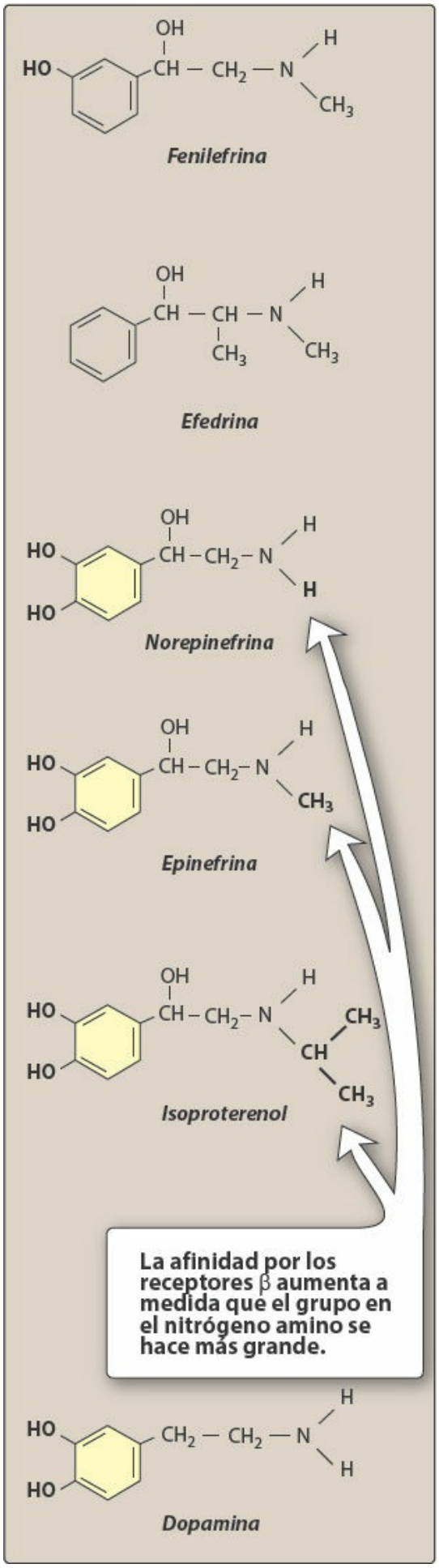

Fenilefrina
Efedrina
Norepinefrina
Epinefrina
Isoproterenol
La afinidad por los receptores β aumenta a medida que el grupo en el nitrógeno amino se hace más grande.
Dopamina

Figura 6-7
Estructuras de varios agonistas adrenérgicos importantes. Los fármacos que contienen el anillo catecol se muestran en *amarillo*.

III. CARACTERÍSTICAS DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

La mayoría de los fármacos adrenérgicos son derivados de β-feniletilamina (figura 6-7). Las sustituciones en el anillo de benceno o en las cadenas laterales de etilamina producen una variedad de compuestos con capacidades variables para diferenciar entre los receptores α y β y para penetrar en el SNC. Dos características estructurales importantes de estos fármacos son 1) el número y la ubicación de las sustituciones OH en el anillo de benceno, y 2) la naturaleza del sustituyente en el nitrógeno amino.

A. Catecolaminas

Las aminas simpaticomiméticas que contienen el grupo 3,4-dihidroxibenceno (como *epinefrina, norepinefrina, isoproterenol* y *dopamina*) se conocen como catecolaminas. Estos compuestos comparten las siguientes propiedades:

1. **Alta potencia:** las catecolaminas muestran la mayor potencia al activar directamente los receptores α o β.
2. **Inactivación rápida:** las catecolaminas se metabolizan por COMT a nivel postsináptico y por MAO a nivel intraneuronal, por COMT y MAO en la pared del intestino y por MAO en el hígado. Así, las catecolaminas tienen solo un breve periodo de acción cuando se administran por vía parenteral y son inactivadas (ineficaces) cuando se administran por vía oral.
3. **Mala penetración en el SNC:** las catecolaminas son polares y, por lo tanto, no penetran con facilidad en el SNC. Sin embargo, la mayoría de las catecolaminas tienen ciertos efectos clínicos (ansiedad, temblor y cefaleas) que pueden atribuirse a la acción del SNC.

B. No catecolaminas

Los compuestos que carecen de los grupos catecol hidroxilo tienen una vida media más prolongada debido a que no son inactivados por COMT. Estos incluyen *fenilefrina, efedrina* y *anfetamina* (figura 6-7). Estos agentes son malos sustitutos para MAO (una vía importante del metabolismo) y, por lo tanto, muestra una duración de acción prolongada. La mayor solubilidad en lípidos de muchas de las no catecolaminas (debido a la falta de grupos hidroxilo polares) permite un mayor acceso al sistema nervioso central.

C. Sustituciones en el nitrógeno amino

La naturaleza del sustituyente en el nitrógeno amino es importante para determinar la selectividad β de los agonistas adrenérgicos. Por ejemplo, *epinefrina,* con un sustituyente $-CH_3$ en el nitrógeno amino, es más potente en los receptores β que *norepinefrina,* que tiene una amina no sustituida. De forma similar, *isoproterenol,*

que tiene un sustituyente isopropilo $-CH(CH_3)_2$ en el nitrógeno amino (figura 6-7), es un fuerte agonista β con poca actividad α (figura 6-4).

D. Mecanismo de acción de los agonistas adrenérgicos

1. **Agonistas de acción directa:** estos fármacos actúan directamente sobre los receptores α o β, produciendo efectos similares a los que ocurren después de la estimulación de los nervios simpáticos o la liberación de *epinefrina* desde la médula suprarrenal (figura 6-8). Los ejemplos de agonistas de acción directa incluyen *epinefrina*, *norepinefrina*, *isoproterenol*, *dopamina* y *fenilefrina*.
2. **Agonistas de acción indirecta:** estos agentes pueden bloquear la recaptación de *norepinefrina* o causar la liberación de *norepinefrina* de los grupos o vesículas citoplasmáticos de la neurona adrenérgica (figura 6-8). La *norepinefrina* atraviesa entonces la sinapsis y se une a los receptores α o β. Algunos ejemplos de los inhibidores de la recaptación y agentes que causan la liberación de *norepinefrina* incluyen *cocaína* y *anfetamina,* respectivamente.
3. **Agonistas de acción mixta:** *efedrina* y su estereoisómero, *seudoefedrina,* estimulan adrenoceptores directamente y aumentan la liberación de *norepinefrina* de la neurona adrenérgica (figura 6-8).

IV. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Los agonistas de acción directa se unen a los receptores adrenérgicos en los órganos efectores sin interactuar con la neurona presináptica. Como grupo, estos agentes se usan ampliamente en la práctica clínica.

A. Epinefrina

Epinefrina es una de las cuatro catecolaminas (*epinefrina*, *norepinefrina*, *dopamina* y *dobutamina*) que suelen usarse en terapéutica. Las primeras tres son neurotransmisores que ocurren de forma natural y el último es un compuesto sintético. En la médula suprarrenal, *norepinefrina* se metila para producir *epinefrina*, que se almacena en las células cromafines junto con *norepinefrina*. A la estimulación, la médula suprarrenal libera alrededor de 80% de *epinefrina* y 20% de *norepinefrina* directamente en la circulación. *Epinefrina* interactúa tanto con los receptores α como β. A dosis bajas, predominan los efectos β (vasodilatación) en el sistema vascular, en tanto que a dosis altas, los efectos α (vasoconstricción) son los más potentes.

1. Acciones

a. **Cardiovascular:** las principales acciones de *epinefrina* son sobre el sistema cardiovascular. *Epinefrina* fortalece la contractilidad del miocardio (inotrópico positivo: acción β_1) y aumenta su velocidad de contracción (cronotrópico positivo: acción β_1). Por lo tanto, el gasto cardiaco aumenta. Estos efectos aumentan las demandas de oxígeno del miocardio. *Epinefrina* activa los receptores β_1 en el riñón para causar la liberación de renina.

Renina es una enzima que participa en la producción de angiotensina II, un potente vasoconstrictor. *Epinefrina* constriñe las arteriolas en la piel, membranas mucosas y vísceras (efectos α) y dilata los vasos que van al hígado y el músculo esquelético (efectos β_2). Estos efectos combinados resultan en la disminución del flujo sanguíneo renal. Por lo tanto, el efecto acumulativo es un aumento en la presión arterial sistólica, junto con una ligera disminución en la presión diastólica debido a vasodilatación mediada por el receptor β_2 en el lecho vascular del músculo esquelético (figura 6-9).

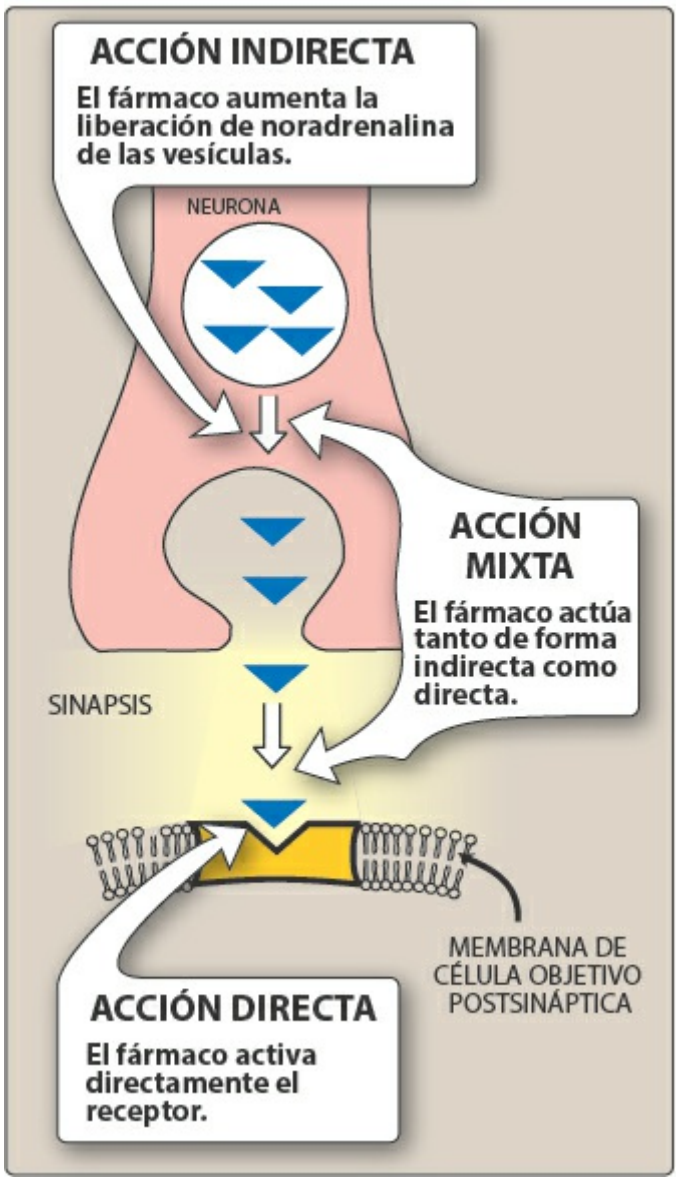


Figura 6-8
Sitios de acción de los agonistas adrenérgicos de acción directa, indirecta y mixta.

b. Respiratoria: *epinefrina* produce broncodilatación poderosa al actuar directamente sobre el músculo liso bronquial (acción β_2). También inhibe la liberación de mediadores alérgicos, como histamina, de los mastocitos.

c. Hiperglucemia: *epinefrina* tiene un importante efecto hiperglucémico

debido a la mayor glucogenólisis en el hígado (efecto β_2) y una menor liberación de insulina (efecto α_2).

d. Lipólisis: *epinefrina* inicia la lipólisis mediante actividad agonista en los receptores β del tejido adiposo. Las mayores concentraciones de AMPc estimulan una lipasa sensible a hormonas, que hidroliza triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol.

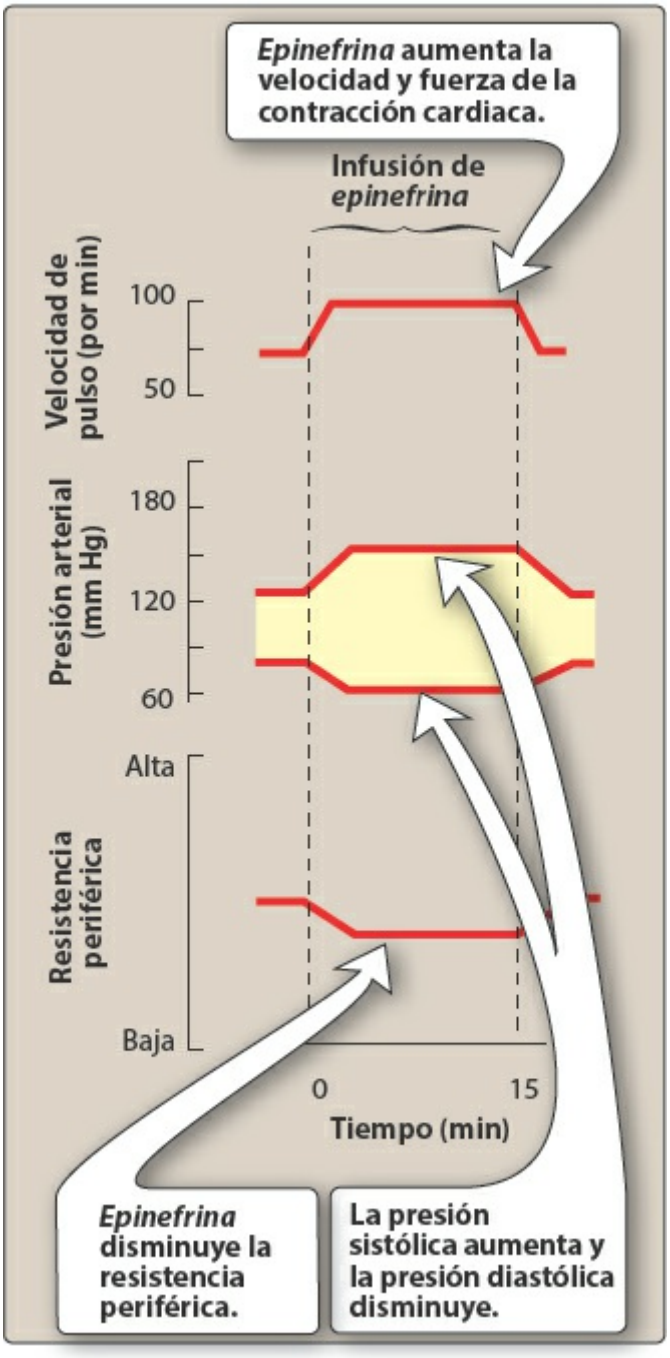


Figura 6-9
Efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de dosis bajas de *epinefrina*.

2. Usos terapéuticos

a. Broncoespasmo: *epinefrina* es el fármaco primario usado en el tratamiento de urgencia de los trastornos respiratorios cuando la broncoconstricción ha resultado en una función respiratoria disminuida. Así, en el tratamiento del choque anafiláctico, *epinefrina* es el nuevo fármaco de elección y puede salvar la vida en estos casos. Luego de unos cuantos minutos de su administración subcutánea, la función respiratoria mejora en gran medida.

b. Choque anafiláctico: *epinefrina* es el fármaco de elección para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (incluyendo anafilaxis) en respuesta a alérgenos.

c. Paro cardiaco: *epinefrina* puede usarse para restaurar el ritmo cardiaco en pacientes con paro cardiaco.

d. Anestesia local: las soluciones anestésicas locales pueden contener concentraciones bajas (p. ej., 1:100 000 partes) de *epinefrina. Epinefrina* aumenta en gran medida la duración de la anestesia local al producir vasoconstricción en el sitio de inyección. *Epinefrina* también reduce la absorción sistémica del anestésico local y promueve la hemostasia local.

e. Cirugía intraocular: *epinefrina* se usa en la inducción y mantenimiento de la midriasis durante la cirugía intraocular.

3. Farmacocinética: *epinefrina* tiene un inicio rápido pero una duración breve de la acción (debido a degradación rápida). La vía preferida para anafilaxis en el ámbito ambulatorio es intramuscular (parte anterior del muslo) debido a su absorción rápida. En urgencias, *epinefrina* se administra por vía intravenosa (IV) para el inicio de acción más rápido. También puede administrarse por vía subcutánea, mediante sonda endotraqueal o por inhalación (figura 6-10). Es metabolizado con rapidez por MAO y COMT y los metabolitos metanefrina y ácido vanillilmandélico se excretan en la orina.

4. Efectos adversos: *epinefrina* puede producir efectos adversos en el SNC que incluyen ansiedad, miedo, tensión, cefalea y temblor. Puede desencadenar arritmias cardiacas, sobre todo si el paciente está recibiendo *digoxina. Epinefrina* también puede inducir edema pulmonar debido a la mayor poscarga causada por las propiedades de vasoconstricción del fármaco. Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener una mayor producción de receptores adrenérgicos en la vasculatura, lo que conduce a una mayor respuesta a la *epinefrina* y la dosis debe reducirse en estos individuos. Los anestésicos inhalados también sensibilizan el corazón a los efectos de la *epinefrina*, lo que puede conducir a taquicardia. *Epinefrina* aumenta la liberación de las reservas endógenas de glucosa. En pacientes diabéticos, es posible que tengan que aumentarse las dosis de *insulina*. Los bloqueadores β no selectivos previenen los efectos vasodilatadores de *epinefrina* sobre los receptores β_2, dejando la estimulación del receptor α sin oposición. Esto puede conducir a una mayor resistencia periférica y un aumento de la presión arterial.

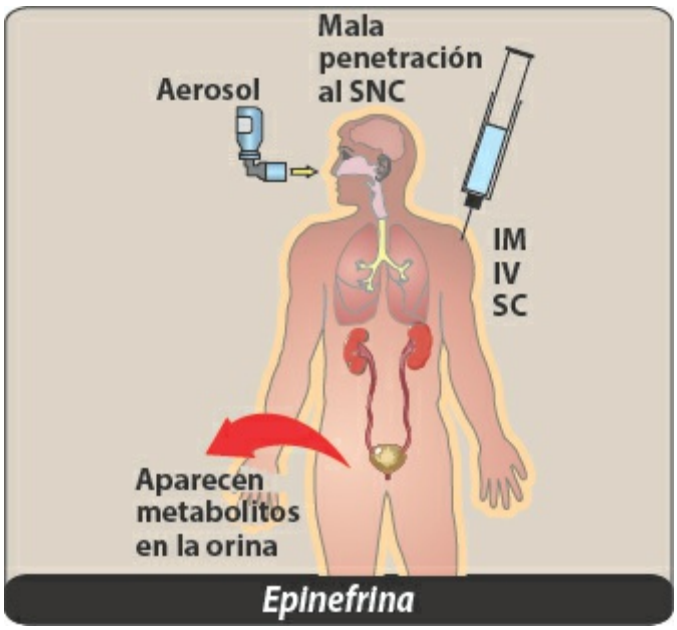


Figura 6-10
Farmacocinética de *epinefrina*. SNC = sistema nervioso central.

B. Norepinefrina

Debido a que *norepinefrina* es el neurotransmisor en las neuronas adrenérgicas, debe, en teoría, estimular todos los tipos de receptores adrenérgicos. Sin embargo, cuando se administra a dosis terapéuticas, el receptor α adrenérgico es el más afectado.

1. Acciones cardiovasculares

a. Vasoconstricción: *norepinefrina* causa una elevación en la resistencia periférica debido a la intensa vasoconstricción de la mayoría de los lechos vasculares, lo que incluye al riñón (efecto α_1). La presión arterial tanto sistólica como diastólica aumenta (figura 6-11). [Nota: *norepinefrina* causa mayor vasoconstricción que *epinefrina* debido a que no induce vasodilatación compensadora mediante los receptores β_2 en los vasos sanguíneos irrigando los músculos esqueléticos. La débil actividad β_2 de *norepinefrina* también explica por qué no es útil en el tratamiento del broncoespasmo o la anafilaxia].

b. Reflejo barorreceptor: *norepinefrina* aumenta la presión arterial y esto estimula a los barorreceptores, induciendo una elevación en la actividad vagal. Este aumento en la actividad vagal produce una bradicardia refleja, que es suficiente para contrarrestar las acciones locales de *norepinefrina* del corazón, aunque la compensación refleja no afecta los efectos inotrópicos positivos del fármaco (figura 6-11). Cuando *atropina,* que bloquea la transmisión de los efectos vagales, se administra antes de *norepinefrina,* la estimulación del corazón por *norepinefrina* es evidente en la forma de taquicardia.

2. Usos terapéuticos: *norepinefrina* se usa para tratar el choque (por ejemplo,

choque séptico), debido a que aumenta su resistencia vascular, por lo tanto, incrementa la presión arterial. No tiene otros usos clínicos importantes.

3. **Farmacocinética:** *norepinefrina* se administra por vía IV para el inicio rápido de la acción. La duración de la acción es de 1 a 2 minutos, después del fin de la infusión. Es metabolizada rápidamente por MAO y COMT y los metabolitos inactivos se excretan en la orina.
4. **Efectos adversos:** estos son similares a *epinefrina.* Además, *norepinefrina* es un potente vasoconstrictor y puede cambiar blanqueamiento y esfacelación de la piel a lo largo de una vena inyectada. Si ocurre extravasación (filtración del fármaco del vaso a los tejidos que rodean el sitio de inyección), puede causar necrosis tisular. No debe administrarse en las venas periféricas, de ser posible. La alteración de la circulación por *norepinefrina* puede tratarse con el antagonista del receptor α *fentolamina*. Las alternativas a *fentolamina* incluyen *terbutalina* intradérmica y *nitroglicerina* tópica.

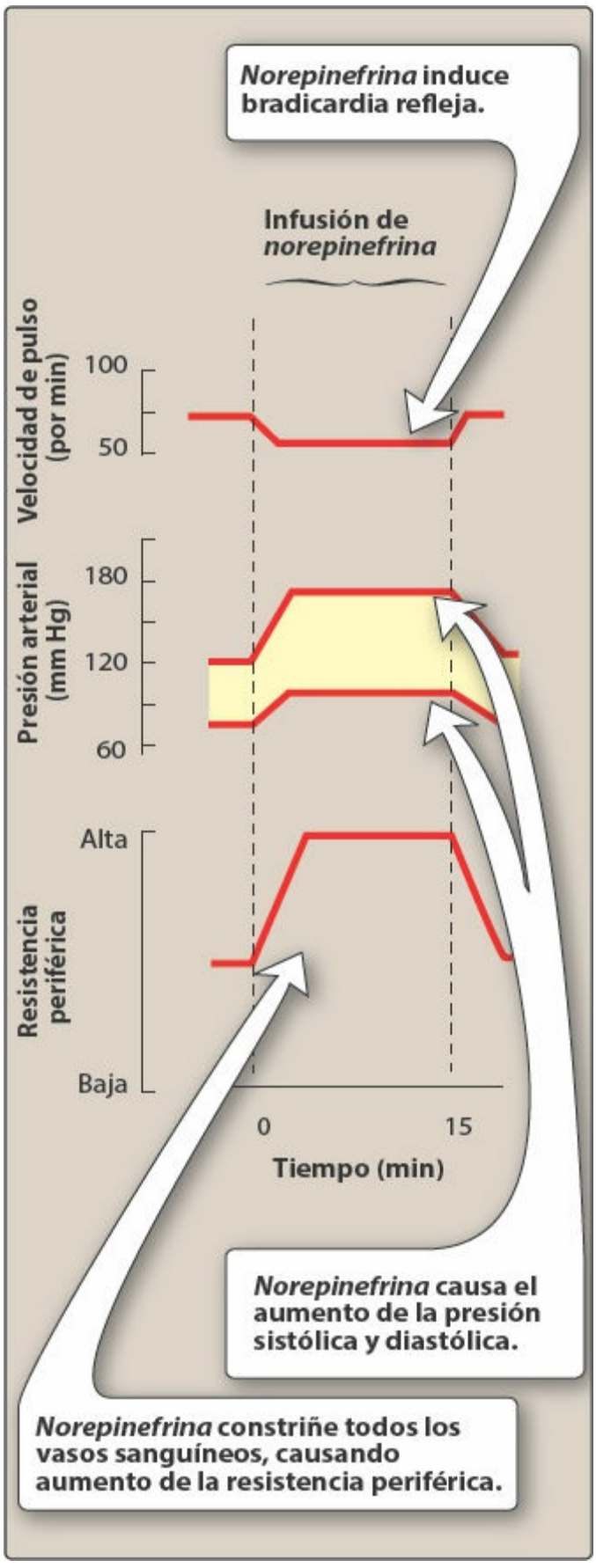


Figura 6-11
Efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de *norepinefrina*.

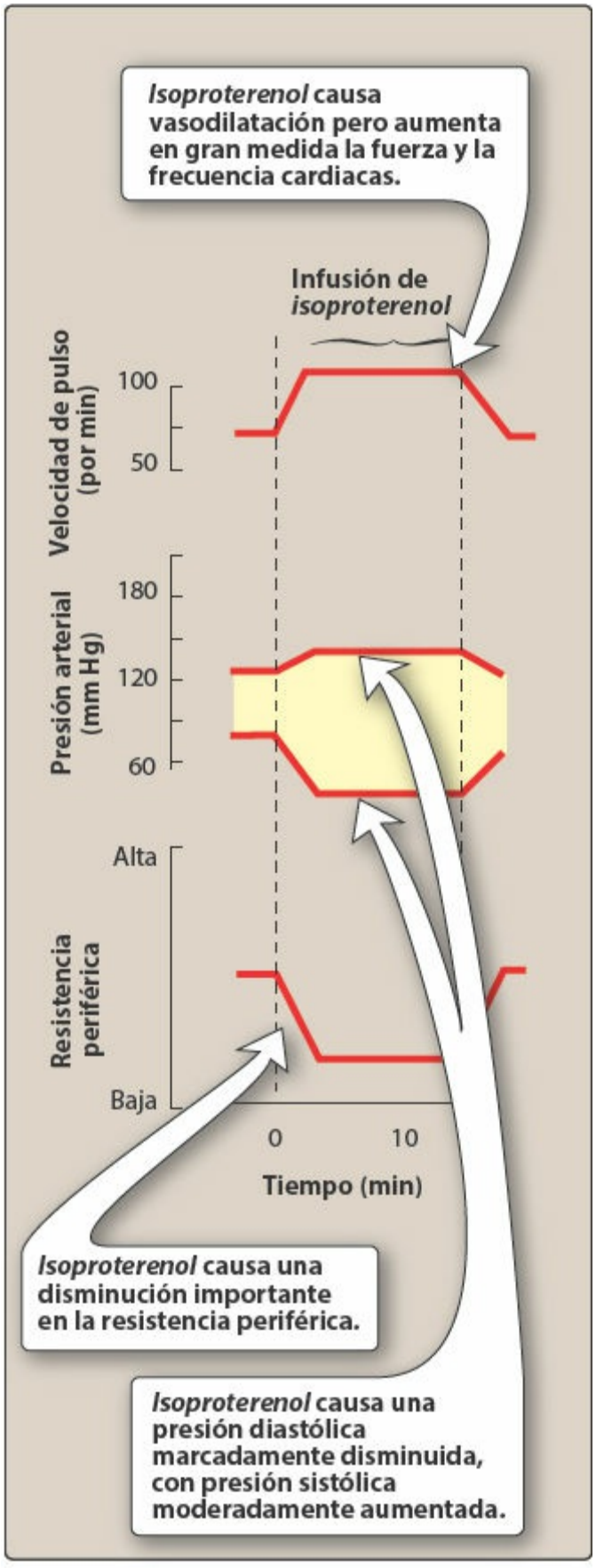


Figura 6-12
Efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de *isoproterenol*.

C. Isoproterenol

Isoproterenol es una catecolamina sintética de acción directa que estimula tanto los receptores adrenérgicos β_1 como β_2. Su falta de selectividad es una desventaja y el motivo por el que rara vez se usa en la terapéutica. Su acción sobre los receptores α es insignificante. *Isoproterenol* produce una intensa estimulación del corazón (efecto β_1), aumentando la frecuencia cardiaca, contractilidad y gasto cardiaco (figura 6-12). Es tan activo como *epinefrina* en esta acción. *Isoproterenol* también dilata las arteriolas del músculo esquelético (efecto β_2), lo que resulta en una menor resistencia periférica. Debido a su acción estimulante cardiaca, puede aumentar ligeramente la presión arterial sistólica ligeramente, pero reduce en gran medida las presiones arteriales diastólica y arterial media (figura 6-12). *Isoproterenol* es también un potente broncodilatador (efecto β_2). Los efectos adversos de isoproterenol son similares a los efectos secundarios relacionados con el receptor β de *epinefrina*.

D. Dopamina

Dopamina, el precursor metabólico inmediato de *norepinefrina,* ocurre de forma natural en el SNC en los ganglios basales, donde funciona como un neurotransmisor, así como en la médula suprarrenal. *Dopamina* puede activar los receptores adrenérgicos α y β. Por ejemplo, a dosis mayores, causa vasoconstricción al activar los receptores α_1, en tanto que a dosis menores, estimula los receptores cardiacos β_1. Además, los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2, diferentes de los receptores adrenérgicos α y β, ocurren en los lechos vasculares periféricos mesentérico y renal, donde la unión con *dopamina* produce vasodilatación. Los receptores D_2 también se encuentran en las neuronas adrenérgicas presinápticas, donde su activación interfiere con la liberación de *norepinefrina*.

1. Acciones

a. Cardiovasculares: *dopamina* ejerce un efecto estimulante sobre los receptores β_1 del corazón, teniendo efectos tanto inotrópicos como cronotrópicos positivos (figura 6-13). A dosis muy altas, *dopamina* activa los receptores α_1 en la vasculatura, lo que resulta en vasoconstricción.

b. Renal y visceral: *dopamina* dilata las arteriolas renales y esplácnicas al activar los receptores dopaminérgicos, con lo que aumenta el flujo de sangre a los riñones y otras vísceras (figura 6-13). Estos receptores no están afectados por fármacos de bloqueo α o β y en el pasado, a menudo se usaba *dopamina* a dosis baja (“dosis renal”) en la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, datos más recientes sugieren que hay una utilidad limitada en los efectos protectores renales de *dopamina*.

2. Usos terapéuticos: *dopamina* puede usarse para choque cardiógeno y séptico y se administra mediante infusión continua. Aumenta la presión arterial al estimular los receptores β_1 en el corazón para aumentar el gasto cardiaco y los

receptores α_1 en los vasos sanguíneos para aumentar la resistencia periférica total. Aumenta la perfusión a los riñones y áreas esplácnicas, como se describe antes. El aumento del flujo de sangre a los riñones aumenta la filtración glomerular y causa diuresis. En contraste, *norepinefrina* puede disminuir el suministro de sangre a los riñones y reducir la función renal. *Dopamina* también se usa para tratar la hipertensión, insuficiencia cardiaca grave y bradicardia que no responde a otros tratamientos.

3. **Efectos adversos:** una sobredosis de *dopamina* produce los mismos efectos que la estimulación simpática. *Dopamina* es metabolizada rápidamente por MAO o COMT y sus efectos adversos (náusea hipertensión y arritmias) son, por lo tanto, breves.

E. Fenoldopam

Fenoldopam es un agonista de los receptores D_1 de *dopamina* periféricos. Se usa como un vasodilatador de acción rápida para tratar la hipertensión grave en pacientes hospitalizados, al actuar sobre las arterias coronarias, arteriolas renales y arterias mesentéricas. *Fenoldopam* es una mezcla racémica y el isómero R es el componente activo. Pasa por un metabolismo extenso de primer paso y tiene una semivida de eliminación de 10 minutos después de la infusión IV. Pueden ocurrir cefalea, rubor, mareo, náusea, vómito y taquicardia (debido a vasodilatación) con este agente.

F. Dobutamina

Dobutamina es una catecolamina sintética de acción directa que es sobre todo un agonista del receptor β_1 con efectos β_2 y α_1 menores. Aumenta la frecuencia y el gasto cardiacos con pocos efectos vasculares. *Dobutamina* se usa para aumentar el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca tardía (*véase* el capítulo 18), así como para apoyo inotrópico después de cirugía cardiaca. El fármaco aumenta el gasto cardiaco y no eleva las demandas de oxígeno del miocardio tanto como otros fármacos simpaticomiméticos. *Dobutamina* debe usarse con cuidado en la fibrilación auricular, debido a que aumenta la conducción auriculoventricular. Otros efectos adversos son similares a *epinefrina.* Puede desarrollarse tolerancia con el uso prolongado.

G. Oximetazolina

Oximetazolina es un agonista adrenérgico sintético de acción directa que estimula los receptores adrenérgicos tanto α_1 como α_2. *Oximetazolina* se encuentra en muchos aerosoles descongestionantes nasales de venta libre, así como en gotas oftálmicas para el alivio del enrojecimiento de los ojos relacionado con nadar, resfriarse y usar lentes de contacto. *Oximetazolina* estimula directamente a los receptores α en los vasos sanguíneos que irrigan la mucosa nasal y la conjuntiva, con lo que producen vasoconstricción y disminuyen la congestión. Se absorbe en la circulación sistémica sin importar la vía de administración y puede producir nerviosismo, cefaleas y problemas para dormir. Pueden ocurrir irritación local y estornudos con la administración intranasal. El uso por más de 3 días no se

recomienda, debido a que pueden ocurrir congestión de rebote y dependencia.

H. Fenilefrina

Fenilefrina es un fármaco adrenérgico sintético de acción directa que se une sobre todo a los receptores α_1. *Fenilefrina* es un vasoconstrictor que aumenta las presiones arteriales tanto sistólica como diastólica. No tiene efecto sobre el corazón en sí mismo, sino que más bien induce bradicardia refleja cuando se administra por vía parenteral, haciéndola útil en el tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística. El fármaco se usa para tratar hipotensión en pacientes hospitalizados o quirúrgicos (en especial aquellos con una frecuencia cardiaca rápida). Las dosis elevadas pueden causar cefalea por hipertensión e irregularidades cardiacas. *Fenilefrina* actúa como un descongestionante nasal cuando se aplica por vía tópica o se toma por vía oral. Aunque los datos sugieren que puede no ser tan efectiva, *fenilefrina* ha sustituido a *seudoefedrina* en muchos descongestionantes orales, debido a que *seudoefedrina* se ha usado de forma inadecuada para hacer *metanfetamina. Fenilefrina* también se usa en soluciones oftálmicas para midriasis.

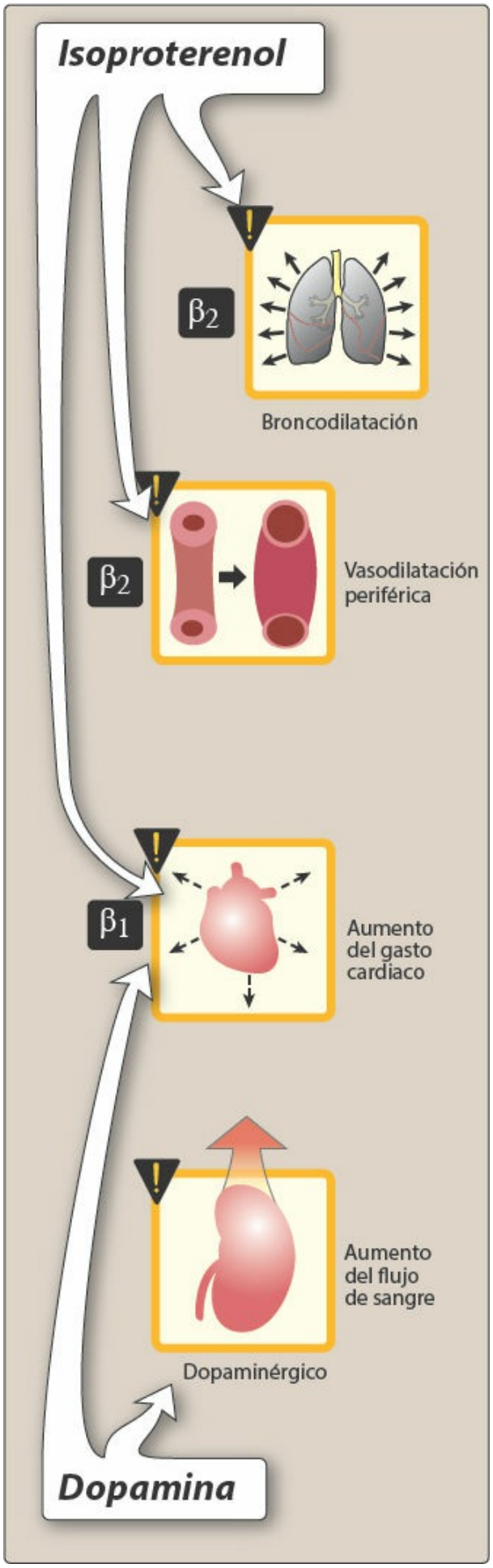

Isoproterenol
β2
Broncodilatación
β2
Vasodilatación periférica
β1
Aumento del gasto cardiaco
Aumento del flujo de sangre
Dopaminérgico
Dopamina

Figura 6-13
Acciones clínicamente importantes de *isoproterenol* y *dopamina*.

I. Midodrina

Midodrina, un profármaco, se metaboliza a desglimidodrina, que es farmacológicamente activo. Es un agonista selectivo α_1, que actúa en la periferia para aumentar el tono arterial y venoso. *Midodrina* está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática. El fármaco debe administrarse tres veces al día, con dosis a intervalos de 3 o 4 horas. Para evitar la hipertensión supina, las dosis en un lapso de 4 horas de la hora de ir a la cama no se recomiendan.

J. Clonidina

Clonidina es un agonista α_2 que se usa para el tratamiento de la hipertensión. También puede usarse para minimizar los síntomas de abstinencia de los opioides, el tabaquismo y las benzodiazepinas. Tanto *clonidina* como el agonista α_2 *guanfacina* pueden usarse en el manejo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Clonidina* actúa a nivel central sobre los receptores α_2 presinápticos para producir la inhibición de los centros vasomotores simpáticos, disminuyendo el flujo de salida simpático a la periferia. Los efectos secundarios más frecuentes de *clonidina* son letargo, sedación, estreñimiento y xerostomía. Debe evitarse la descontinuación abrupta para evitar la hipertensión por rebote. *Clonidina* y otro antagonista α_2, *metildopa,* se analizan con los antihipertensivos en el capítulo 16.

K. Salbutamol, metaproterenol y terbutalina

Salbutamol, metaproterenol y *terbutalina* son agonistas β_2 de acción breve que se usan sobre todo como broncodilatadores y se administran mediante un inhalador de dosis medida (figura 6-14). *Salbutamol* es el agonista β_2 de acción breve de elección para el manejo de los síntomas agudos del asma, debido a que es más selectivo para los receptores β_2 que *metaproterenol. Terbutalina* inhalada ya no está disponible en Estados Unidos, pero sigue usándose en otros países. *Terbutalina* inyectable se usa fuera de especificación como un relajante uterino para suprimir el parto prematuro y el uso para esta indicación no debe superar 72 horas. Uno de los efectos secundarios más frecuentes de estos agentes es el temblor, pero los pacientes tienden a desarrollar tolerancia a este efecto. Otros efectos secundarios incluyen inquietud, aprehensión y ansiedad. Cuando estos fármacos se administran por vía oral, pueden causar taquicardia o arritmia (debido a la activación del receptor β_1), en especial en pacientes con cardiopatía subyacente. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) también aumentan el riesgo de efectos cardiovasculares adversos y su uso concomitante debe evitarse.

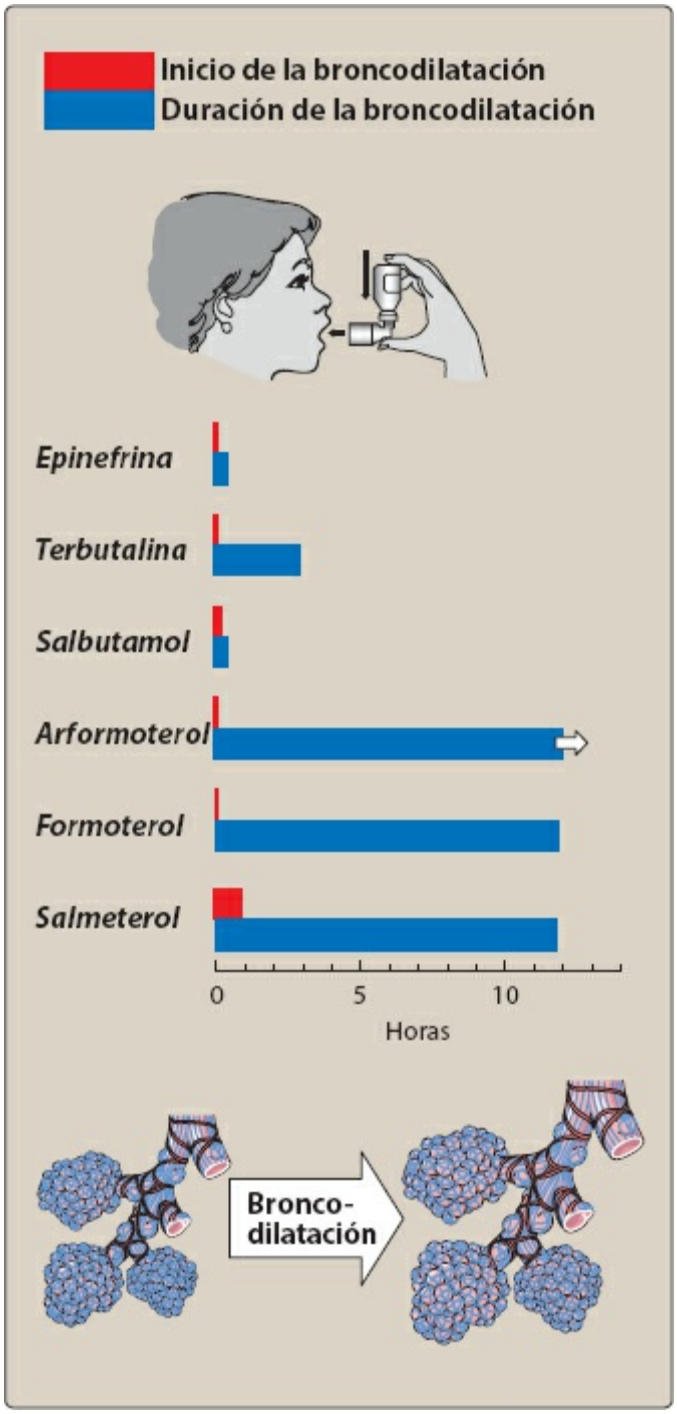


Figura 6-14
Inicio y duración de los efectos broncodilatadores de los agonistas adrenérgicos inhalados.

L. Salmeterol, formoterol e indacaterol

Salmeterol, *formoterol*, *adformoterol* (el [R,R]-enantiómero de *formoterol*) e *indacaterol* son agonistas selectivos β_2 de acción prolongada usados para el manejo de trastornos respiratorios como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*véase* el capítulo 39). Una sola dosis mediante un dispositivo de inhalación de dosis medida, como un inhalador de polvo seco, proporciona broncodilatación sostenida a lo largo de 12 horas, en comparación con menos de 3 horas para *salbutamo*l. A diferencia de *formoterol*, sin embargo, *salmeterol* tiene

un inicio de acción un tanto retrasado (figura 6-14). Los agonistas selectivos β_2 de acción prolongada no se recomiendan como monoterapia para el tratamiento del asma, debido a que han mostrado que aumentan el riesgo de muertes relacionadas con asma; sin embargo, estos agentes son altamente eficaces cuando se combinan con un medicamento para el control del asma como un corticoesteroide inhalado.

M. Mirabegron

Mirabegron es un agonista β_3 que relaja el músculo liso detrusor y aumenta la capacidad vesical. Se usa para pacientes con vejiga hiperactiva. *Mirabegron* puede elevar la presión arterial y no debe usarse en pacientes con hipertensión no controlada. Aumenta las concentraciones de *digoxina* e inhibe la isozima CYP2D6, que puede aumentar los efectos de otros medicamentos metabolizados por esta vía (p. ej., *metoprolol*).

V. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Los agonistas adrenérgicos de acción indirecta causan la liberación, inhiben la recaptación o inhiben la degradación de epinefrina o norepinefrina (figura 6-8). Potencian los efectos de epinefrina o norepinefrina producidos por vía endógena, pero no afectan los receptores postsinápticos de forma directa.

A. Anfetamina

La acción estimuladora marcadamente central de *anfetamina* a menudo es confundida por quienes abusan de las sustancias como su única acción. Sin embargo, el fármaco también puede aumentar significativamente la presión arterial mediante una acción agonista α_1 sobre la vasculatura, así como efectos estimulantes β_1 sobre el corazón. Sus acciones están mediadas sobre todo a través de un aumento en la liberación no vesicular de catecolaminas, como dopamina y norepinefrina de las terminales nerviosas. Así, *anfetamina* es un fármaco adrenérgico de acción indirecta. Las acciones y usos terapéuticos de *anfetamina* y sus derivados se analizan con los estimulantes del SNC (*véase* el capítulo 15).

B. Tiramina

Tiramina no es un fármaco clínicamente útil, pero es importante debido a que se encuentra en alimentos fermentados, como quesos añejados y vino Chianti. Es un subproducto normal del metabolismo de la tirosina. En condiciones normales, es oxidada por MAO en las vías gastrointestinales, pero si el paciente está tomando inhibidores de la MAO, puede precipitar episodios vasopresores graves. Al igual que las *anfetaminas, tiramina* puede entrar a la terminal nerviosa y desplazar la norepinefrina almacenada. La liberación de catecolamina actúa entonces sobre los adrenoceptores.

C. Cocaína

La *cocaína* es única entre los anestésicos locales al tener la capacidad de bloquear el transportador de norepinefrina dependiente de sodio-cloro (Na^+/Cl^-) que se

requiere para la captación celular de norepinefrina en la neurona adrenérgica. En consecuencia, norepinefrina se acumula en el espacio sináptico, resultando en una mayor actividad simpática y la potenciación de las acciones de epinefrina y norepinefrina. Por lo tanto, pequeñas dosis de catecolaminas producen efectos muy magnificados en un individuo que toma *cocaína.* Además, la duración de la acción de epinefrina y norepinefrina aumenta. Al igual que las *anfetaminas,* puede aumentar la presión arterial mediante acciones agonistas α_1 y efectos estimulantes β. La *cocaína* es una sustancia de abuso y se analiza en el capítulo 45.

VI. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA

Efedrina y *seudoefedrina* son agentes adrenérgicos de acción mixta. No solo aumentan la liberación de la norepinefrina almacenada de las terminaciones nerviosas (figura 6-8) sino que también estimulan directamente tanto los receptores α como β. Así, se presenta una amplia variedad de acciones adrenérgicas que son similares a las de *epinefrina*, aunque menos potentes. *Efedrina* y *seudoefedrina* no son catecolaminas y son malos sustratos para COMT y MAO. Por lo tanto, estos fármacos tienen una duración de acción prolongada. *Efedrina* y *seudoefedrina* tienen una excelente absorción después de la administración oral y penetran en el SNC, pero *seudoefedrina* tiene menos efectos del SNC. *Efedrina* se elimina en gran medida sin cambios en la orina y *seudoefedrina* pasa por un metabolismo hepático incompleto antes de su eliminación en la orina. *Efedrina* eleva las presiones arteriales sistólica y diastólica mediante vasoconstricción y estimulación cardiaca y está indicada en la hipotensión inducida por anestesia. *Efedrina* produce una leve estimulación del SNC. Esto aumenta la alerta, disminuye la fatiga y evita el sueño. También mejora el desempeño atlético. [Nota: el uso clínico de *efedrina* está declinando debido a la disponibilidad de agentes mejores y más potentes que causan menos efectos adversos. Los complementos de herbolaria que contienen *efedrina* (sobre todo productos que contienen efedra) han sido prohibidos por la Food and Drug Administration de Estados Unidos debido a reacciones cardiovasculares que ponen en riesgo la vida]. *Seudoefedrina* oral se usa sobre todo para tratar la congestión nasal y sinusal. *Seudoefedrina* se ha usado de forma ilegal para producir *metanfetamina*. Por lo tanto, los productos que contienen *seudoefedrina* tienen ciertas restricciones y deben mantenerse detrás del mostrador en Estados Unidos. Las características importantes de los agonistas adrenérgicos se resumen en las figuras 6-15 a 6-17.

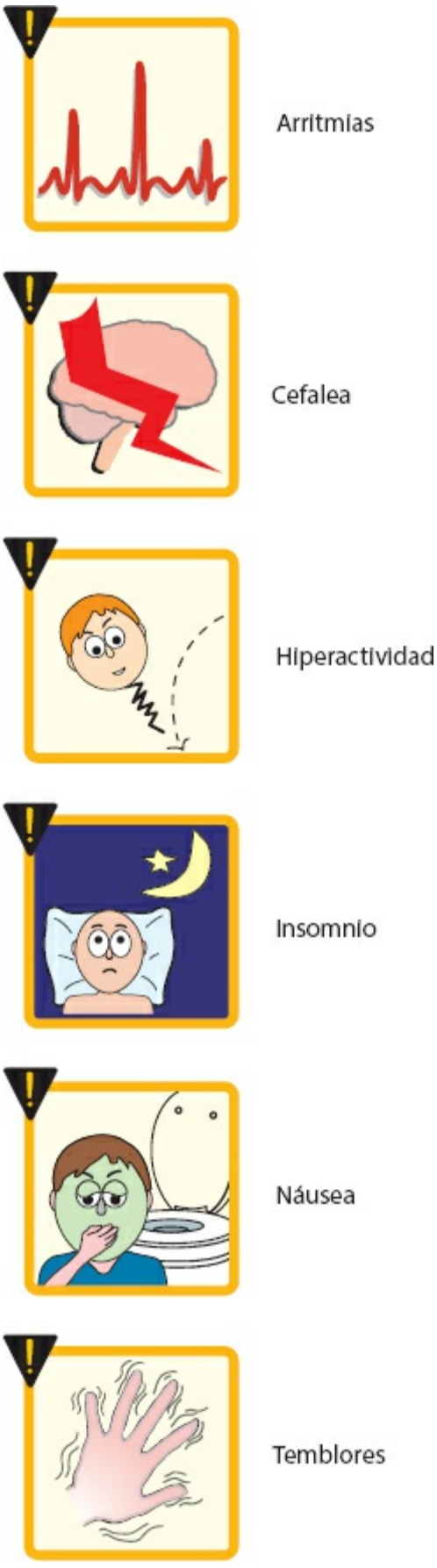
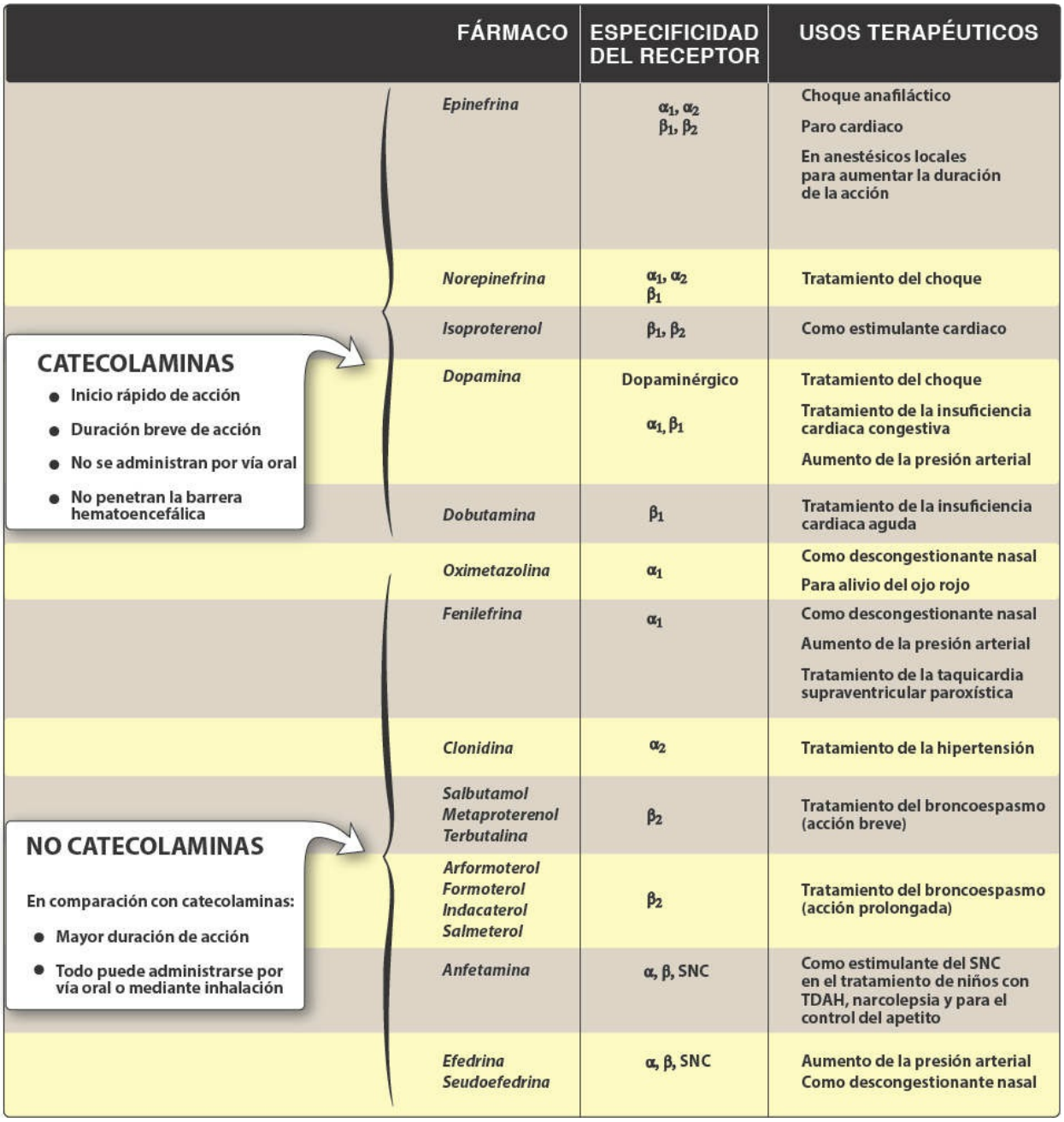


Figura 6-15
Algunos efectos adversos observados con los agonistas adrenérgicos.

TEJIDO	TIPO DE RECEPTOR	ACCIÓN	ACCIONES DE OPOSICIÓN
Corazón			
• Senos y AV	β_1	↑ Automaticidad	Receptores colinérgicos
• Vía de conducción	β_1	↑ Velocidad de conducción, automaticidad	Receptores colinérgicos
• Miofibrillas	β_1	↑ Contractilidad, automaticidad	
Músculo liso vascular	β_2	Vasodilatación	Receptores α adrenérgicos
Músculo liso bronquial	β_2	Broncodilatación	Receptores colinérgicos
Riñones	β_1	↑ Liberación de renina	Receptores α_1 adrenérgicos
Hígado	β_2, β_1	↑ Glucogenólisis y gluconeogénesis	—
Tejido adiposo	β_1, β_3	↑ Lipólisis	Receptores α_2 adrenérgicos
Músculo esquelético	β_2	↑ Aumento de la contractilidad Captación de potasio; glucogenólisis Dilata las arterias al músculo esquelético Temblor	—
Ojo-músculo ciliar	β_2	Relajación	Receptores colinérgicos
Vías gastrointestinales	β_2	↓ Motilidad	Receptores colinérgicos
Vesícula biliar	β_2	Relajación	Receptores colinérgicos
Músculo detrusor de la vejiga urinaria	β_2, β_3	Relajación	Receptores colinérgicos
Útero	β_2	Relajación	Oxitocina

Figura 6-16
Resumen de los receptores β adrenérgicos. AV = auriculoventricular; GI = gastrointestinal.



FÁRMACO	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	USOS TERAPÉUTICOS
Epinefrina	α_1, α_2 β_1, β_2	Choque anafiláctico Paro cardiaco En anestésicos locales para aumentar la duración de la acción
Norepinefrina	α_1, α_2 β_1	Tratamiento del choque
Isoproterenol	β_1, β_2	Como estimulante cardiaco
Dopamina	Dopaminérgico α_1, β_1	Tratamiento del choque Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva Aumento de la presión arterial
Dobutamina	β_1	Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda
Oximetazolina	α_1	Como descongestionante nasal Para alivio del ojo rojo
Fenilefrina	α_1	Como descongestionante nasal Aumento de la presión arterial Tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística
Clonidina	α_2	Tratamiento de la hipertensión
Salbutamol *Metaproterenol* *Terbutalina*	β_2	Tratamiento del broncoespasmo (acción breve)
Arformoterol *Formoterol* *Indacaterol* *Salmeterol*	β_2	Tratamiento del broncoespasmo (acción prolongada)
Anfetamina	α, β, SNC	Como estimulante del SNC en el tratamiento de niños con TDAH, narcolepsia y para el control del apetito
Efedrina *Seudoefedrina*	α, β, SNC	Aumento de la presión arterial Como descongestionante nasal

Figura 6-17
Resumen de los usos terapéuticos de los agonistas adrenérgicos. SNC = sistema nervioso central; TDAH = trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

6.1 ¿Cuál de lo siguiente es correcto en relación con la neurotransmisión adrenérgica?

A. Norepinefrina es el principal neurotransmisor liberado de las terminales nerviosas simpáticas.
B. Norepinefrina se libera sobre todo de las glándulas suprarrenales.
C. Los antidepresivos tricíclicos y la cocaína previenen la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas.
D. Monoaminooxidasa (MAO) convierte dopamina a norepinefrina en la terminal nerviosa.

Respuesta correcta = A. Norepinefrina es el principal neurotransmisor liberado de las terminales nerviosas simpáticas. Epinefrina, no norepinefrina, se libera sobre todo de las glándulas suprarrenales. Los antidepresivos tricíclicos y la cocaína inhiben la recaptación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas, pero no previenen la liberación de norepinefrina. Dopamina es convertida a norepinefrina por β-hidroxilasa de dopamina, no por MAO.

6.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos adrenérgicos se usa en el tratamiento de la vejiga hiperactiva?

A. Epinefrina
B. Dobutamina
C. Fenilefrina
D. Mirabegron

Respuesta correcta = D. Los músculos detrusores en la pared de la vejiga urinaria tienen receptores β_3. La estimulación de estos receptores relaja la pared de la vejiga urinaria y alivia la vejiga hiperactiva. Mirabegron es un agonista β_3 y por lo tanto se usa en la terapéutica de la vejiga hiperactiva. Ninguno de los otros fármacos enlistados tiene actividad agonista β_3.

6.3 ¿Cuál de los siguientes agentes adrenérgicos tiene utilidad en el manejo de la hipertensión?

A. Agonista α_1
B. Agonista α_2
C. Agonista β_1
D. Agonista β_3

Respuesta correcta = B. Los agonistas α_2 activan los receptores α_2 ubicados en la terminal presináptica de las neuronas simpáticas y causan una reducción en la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas. Esto conduce a una reducción en la presión arterial. Los agonistas α_2 como clonidina y metildopa se usan por lo tanto como agentes antihipertensivos. Los agonistas α_1 causan vasoconstricción y los agonistas β_1 causan un aumento en el gasto cardiaco y liberación de renina, de modo que estos agentes pueden aumentar la presión arterial. Los agonistas β_3 no se usan en el manejo de la hipertensión.

6.4 ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con las respuestas mediadas por receptores adrenérgicos?

A. La estimulación de los receptores α_1 aumenta la presión arterial.
B. La estimulación de los receptores α_2 presinápticos sinápticos aumenta la liberación de norepinefrina.
C. La estimulación de los receptores β_2 aumenta la frecuencia cardiaca (taquicardia).
D. La estimulación de los receptores β_2 causa broncoconstricción.

Respuesta correcta = A. La estimulación de los receptores α_1, que se encuentran sobre todo en los vasos sanguíneos, causa vasoconstricción y un aumento de la presión arterial. La estimulación de los receptores α_2 en la terminal presináptica simpática reduce la liberación de norepinefrina. Los receptores β_2 no se encuentran en el corazón, por lo que la activación de los receptores β_2 no afecta la frecuencia cardiaca. La estimulación de los receptores β_2 que se encuentran en los tejidos bronquiales causa broncodilatación, no broncoconstricción.

6.5 Un paciente con asma recibió un agonista β no selectivo para aliviar la broncoconstricción. ¿Qué efecto adverso esperaría en este paciente?

A. Bradicardia
B. Taquicardia
C. Hipotensión (reducción en la presión arterial)
D. Empeoramiento de la broncoconstricción

Respuesta correcta = B. Un agonista β no selectivo activa los receptores tanto β_1 como β_2. La activación β_1 causa un aumento en la frecuencia cardiaca (taquicardia), contractilidad y aumento subsecuente en la presión arterial. Alivia la broncoconstricción debido a la activación de los receptores β_2.

6.6 Un hombre de 22 años de edad es llevado a la sala de urgencias con sospecha de sobredosis de cocaína. ¿Cuál de los siguientes síntomas es más probable en este paciente?

A. Hipertensión
B. Broncoconstricción
C. Bradicardia
D. Miosis (constricción de la pupila)

Respuesta correcta = A. La cocaína es un agonista adrenérgico indirecto que previene la recaptación de norepinefrina en las terminales nerviosas, lo que aumenta las concentraciones de norepinefrina en la hendidura sináptica. El aumento de norepinefrina contribuye a un aumento en la presión arterial (hipertensión), taquicardia (no bradicardia), midriasis (no miosis) y otros síntomas de hiperactividad simpática.

6.7 Un niño de 12 años de edad con alergia al cacahuate llega a la sala de urgencias después del consumo accidental de cacahuates. Se encuentra en choque anafiláctico. ¿Cuál de los siguientes fármacos es más apropiado para tratar a este paciente?

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

Respuesta correcta = D. Norepinefrina tiene más efectos agonistas α y activa sobre todo los receptores α_1, α_2, y β_1. Epinefrina tiene más afectos agonistas β y activa sobre todo los receptores α_1, α_2, β_1, y β_2. Fenilefrina tiene sobre todo efectos α y activa principalmente los receptores α_1. Dobutamina activa sobre todo los receptores β_1 y no tiene efectos significativos sobre los receptores β_2. Así, epinefrina es el fármaco de elección en el choque anafiláctico que puede tanto estimular el corazón (activación β_1) como dilatar los bronquiolos (activación β_2).

6.8 Un paciente de edad avanzada llega a la sala de urgencias con una presión arterial de 76/60 mm Hg, taquicardia y gasto cardiaco bajo. Se le diagnostica insuficiencia cardiaca aguda. ¿Cuál de los siguientes fármacos es más apropiado para mejorar su función cardiaca?

A. Epinefrina
B. Fenoldopam
C. Dobutamina
D. Isoproterenol

Respuesta correcta = C. Entre las opciones, el fármaco ideal para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardiaca aguda es dobutamina, debido a que es un agonista adrenérgico β_1 selectivo. Fenoldopam es un agonista de dopamina usado para tratar la hipertensión grave. Los otros fármacos son agonistas adrenérgicos no selectivos que pueden causar efectos secundarios indeseados.

6.9 ¿Cuál de los siguientes agonistas adrenérgicos suele estar presente en los aerosoles nasales disponibles de venta libre para tratar la congestión nasal?

A. Clonidina
B. Salbutamol
C. Oximetazolina
D. Formoterol

Respuesta correcta = C. Los fármacos con una actividad agonista α_1 suelen usarse como descongestionantes nasales debido a su capacidad para causar vasoconstricción en los vasos nasales. Oximetazolina es un agonista α_1 y por lo tanto el fármaco preferido entre las opciones de descongestionantes nasales. Clonidina es un agonista α_2, salbutamol es un agonista β_2, y formoterol es un agonista β_2 de acción prolongada.

6.10 Un paciente que tiene hipertensión y crisis de asma leve compró en línea un remedio de herbolaria para el asma. No toma ningún medicamento recetado para el asma, pero sí toma un bloqueador selectivo β_1

para la hipertensión. El remedio de herbolaria alivia sus crisis de asma, pero su presión arterial parece aumentar a pesar del tratamiento con β-bloqueador. ¿Cuál de los siguientes fármacos es más probable que esté presente en el remedio de herbolaria?

A. Fenilefrina
B. Norepinefrina
C. Efedrina
D. Salmeterol

Respuesta correcta = C. Tanto efedrina como salmeterol pueden aliviar los síntomas del asma, debido a que activan los receptores β_2 en los bronquiolos y causan broncodilatación. Sin embargo, salmeterol es un agonista β_2 selectivo y no debe aumentar la presión arterial. En contraste, efedrina estimula la liberación de norepinefrina y actúa como un agonista directo en los receptores α y β adrenérgicos, lo que causa un aumento en la presión arterial. Fenilefrina (un agonista α no selectivo) no causa broncodilatación, de modo que no aliviaría los síntomas del asma. Norepinefrina es un agonista adrenérgico no selectivo que no tiene efecto estimulante alguno sobre los receptores β_2. Además, norepinefrina no es activa cuando se administra por vía oral.

Antagonistas adrenérgicos

7

Rajan Radhakrishnan y Sandhya Jinesh

I. GENERALIDADES

Los antagonistas adrenérgicos (también llamados bloqueadores adrenérgicos o simpaticolíticos) se unen a los adrenoceptores, pero no desencadenan los efectos intracelulares usuales mediados por receptor. Estos fármacos actúan ya sea al unirse de forma reversible o irreversible a los adrenoceptores, con lo que previene la activación por agonistas endógenos o exógenos. Al igual que los agonistas, los antagonistas adrenérgicos se clasifican de acuerdo con sus afinidades relativas por los receptores α o β en el sistema nervioso simpático. Numerosos antagonistas adrenérgicos tienen importantes funciones en medicina clínica, sobre todo para tratar enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular. [Nota: los antagonistas que bloquean los receptores de dopamina son más importantes en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, se consideran en esa sección]. Los antagonistas adrenérgicos que se analizan en este capítulo se resumen en la figura 7-1.

II. AGENTES BLOQUEADORES α-ADRENÉRGICOS

Los agentes bloqueadores α-adrenérgicos antagonizan el o los subtipos de receptores α-adrenérgicos (α_1 o α_2), dependiendo de la especificidad del agente para el o los subtipos de receptor. Los fármacos que bloquean los adrenoceptores α_1 afectan profundamente la presión arterial. Debido a que el control simpático normal de la vasculatura ocurre en gran parte a través de las acciones agonistas sobre los receptores α_1-adrenérgicos, el bloqueo de estos receptores reduce el tono simpático de los vasos sanguíneos, lo que resulta en una me nor resistencia vascular periférica. Esta presión arterial reducida induce taquicardia refleja. La magnitud de la respuesta depende del tono simpático del individuo cuando se administra el agente. Los bloqueadores α_2-adrenérgicos tienen una utilidad clínica limitada.

A. Fenoxibenzamina

Fenoxibenzamina es un bloqueador no selectivo, no competitivo de receptores α_1 y α_2-adrenérgicos.

1. Acciones

a. Efectos cardiovasculares: el fármaco previene vasoconstricción del receptor α_1 de los vasos sanguíneos periféricos causada por catecolaminas

endógenas, lo que conduce a una menor resistencia periférica y taquicardia refleja resultante. Sin embargo, al bloquear los receptores presinápticos α_2 en las terminales de los nervios simpáticos del corazón, *fenoxibenzamina* causa un aumento en la liberación de norepinefrina, que a su vez aumenta la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco (mediados por receptores β_1). Esto puede conducir a arritmias cardiacas y dolor por angina. Así, el fármaco no ha tenido éxito para mantener una presión arterial baja en la hipertensión y ya no se usa para este fin.

Figura 7-1
Resumen de los agentes bloqueadores y los fármacos que afectan la captación o liberación de

neurotransmisores.

b. Reversión de epinefrina: todos los bloqueadores α-adrenérgicos revierten las acciones agonistas α de epinefrina. Por ejemplo, la acción vasoconstrictora de epinefrina se ve interrumpida, pero la vasodilatación de otros lechos vasculares causada por la estimulación de los receptores β_2 no está bloqueada. Por lo tanto, en presencia de *fenoxibenzamina,* la presión arterial sistémica disminuye en respuesta a *epinefrina* (figura 7-2). [Nota: las acciones de *norepinefrina* no se revierten, sino que disminuyen debido a que norepinefrina carece de una acción agonista β significativa sobre la vasculatura]. *Fenoxibenzamina* no tiene efecto alguno sobre las acciones de *isoproterenol,* que es un agonista β puro (figura 7-2).

2. Usos terapéuticos: *fenoxibenzamina* se usa en el tratamiento de la sudoración y la hipertensión relacionadas con feocromocitoma, un tumor secretor de catecolamina de células derivadas de la médula suprarrenal. *Fenoxibenzamina* en ocasiones es efectiva para tratar la enfermedad de Raynaud y el congelamiento.

3. Efectos adversos: *fenoxibenzamina* puede causar hipotensión postural, congestión nasal, náusea y vómito. Puede inhibir la eyaculación. También puede inducir taquicardia refleja, que está mediada por el reflejo barorreceptor. Debe usarse *fenoxibenzamina* con precaución en pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular.

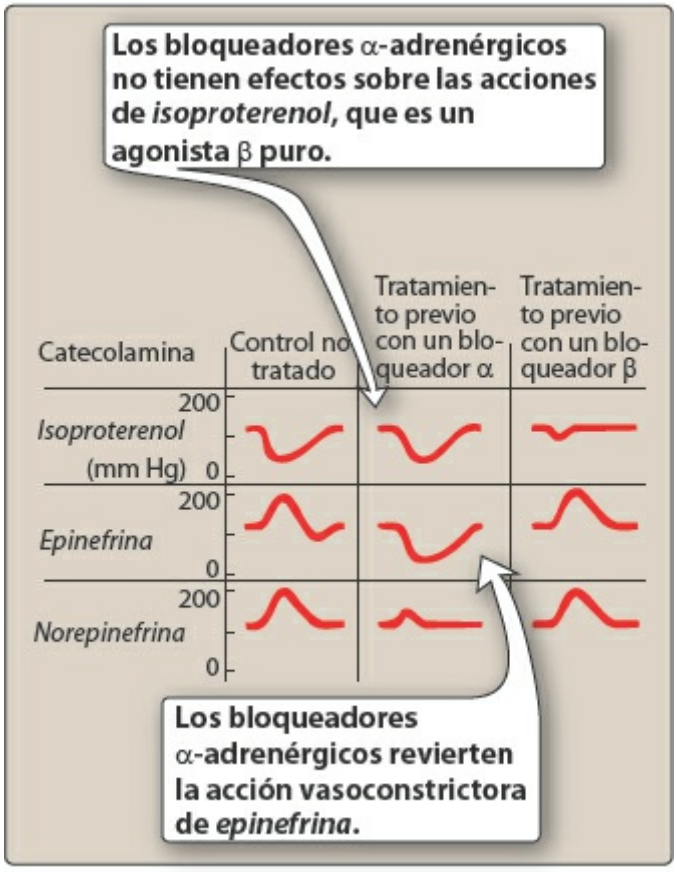


Figura 7-2
Resumen de los efectos de los bloqueadores adrenérgicos sobre los cambios en la presión arterial inducidos por *isoproterenol, epinefrina* y *norepinefrina*.

B. Fentolamina

En contraste con *fenoxibenzamina, fentolamina* produce un bloqueo competitivo de los receptores α_1 y α_2. Los efectos duran por aproximadamente 4 horas después de una sola inyección. Los efectos farmacológicos de *fentolamina* son muy similares a los de *fenoxibenzamina.* Se usa para el diagnóstico y manejo a corto plazo del feocromocitoma. También se usa a nivel local para prevenir necrosis dérmica después de la extravasación de *norepinefrina. Fentolamina* es útil para tratar crisis hipertensivas debido a la retirada abrupta de *clonidina* o ingestión de alimentos que contienen tiramina en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa.

C. Prazosina, terazosina y doxazosina

Prazosina, terazosina y *doxazosina* son bloqueadores competitivos selectivos del receptor α_1. En contraste con *fenoxibenzamina* y *fentolamina,* son útiles en el tratamiento de la hipertensión. [Nota: *tamsulosina, alfuzosina* y *silodosina* son ejemplos de otros antagonistas selectivos α_1 indicados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (*véase* el capítulo 41)]. El metabolismo conduce a productos inactivos que se excretan en la orina excepto por los de *doxazosina,* que aparecen en las heces. *Doxazosina* es el fármaco de mayor acción entre estos.

1. **Mecanismos de acción:** estos agentes disminuyen la resistencia vascular periférica y reducen la presión arterial al causar relajación del músculo liso tanto arterial como venoso. A diferencia de *fenoxibenzamina* y *fentolamina,* estos fármacos causan cambios mínimos en el gasto cardiaco, flujo sanguíneo renal y filtración glomerular. *Tamsulosina, alfuzosina* y *silodosina* tienen efectos menos pronunciados sobre la presión arterial debido a que son menos selectivos para los receptores α_{1B} que se encuentran en los vasos sanguíneos y más selectivos para los receptores α_{1A} en la próstata y la vejiga. El bloqueo de los receptores α_{1A} disminuye el tono en el músculo liso del cuello de la vejiga y la próstata y mejora el flujo urinario.

2. **Usos terapéuticos:** los individuos con presión arterial elevada tratados con uno de estos fármacos no se vuelven tolerantes a su acción. Sin embargo, la primera dosis de estos fármacos puede producir una respuesta hipotensiva ortostática exagerada (figura 7-3) que puede resultar en síncope (desmayo). Esta acción, denominada un efecto de "primera dosis" puede minimizarse al ajustar la primera dosis a un tercio a un cuarto de la dosis normal y al administrar el fármaco a la hora de dormir. Estos fármacos pueden causar una mejoría modesta en los perfiles de lípidos y el metabolismo de la glucosa en pacientes hipertensos. Debido a resultados cardiovasculares inferiores en comparación con otros antihipertensivos, los antagonistas α_1 no se usan como monoterapia para el tratamiento de la hipertensión (*véase* el capítulo 16).

3. **Efectos adversos:** los bloqueadores α_1 como *prazosina* y *doxazosina* pueden causar mareo, una falta de energía, congestión nasal, cefalea, somnolencia e hipotensión ortostática (aunque en menor grado que lo que se observa con *fenoxibenzamina* y *fentolamina*). Ocurre un efecto antihipertensivo aditivo cuando se administran antagonistas α1 con vasodilatadores como nitratos o inhibidores de PDE-5 (p. ej., *sildenafilo*), lo que por tanto requiere de un ajuste cuidadoso de la dosis y el uso de las menores dosis posibles. Estos agentes pueden causar "síndrome del iris flácido", un trastorno en que el iris se ondula en respuesta a cirugía ocular intraoperatoria. La figura 7-4 resume algunos efectos adversos observados con bloqueadores α.

D. Yohimbina

Yohimbina es un bloqueador α_2 competitivo selectivo que funciona a nivel del SNC para aumentar el flujo de salida simpático de la periferia. Se encuentra como un componente de la corteza del árbol de yohimbe (*Pausinystalia yohimbe*) y se ha usado como estimulante sexual y en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso en el tratamiento de estos trastornos no se recomienda debido a la falta de eficacia demostrada.

Figura 7-3
La primera dosis de un bloqueador del receptor α_1 puede producir una respuesta hipotensora ortostática que puede resultar en síncope (desmayo).

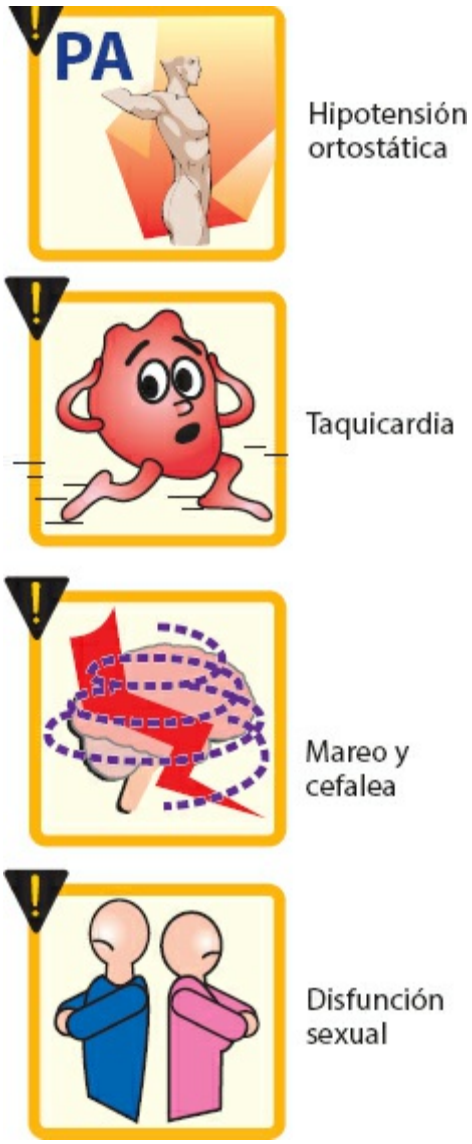


Figura 7-4
Algunos efectos adversos que se observan con frecuencia con los agentes bloqueadores α-adrenérgicos.

III. AGENTES BLOQUEADORES β-ADRENÉRGICOS

Todos los bloqueadores β disponibles en clínica son antagonistas competitivos. Los bloqueadores β no selectivos actúan tanto en los receptores β_1 como β_2, en tanto que los antagonistas β cardioselectivos bloquean sobre todo los receptores β_1. [Nota: no hay antagonistas selectivos β_2 clínicamente útiles]. Estos fármacos también difieren en su actividad simpaticomimética intrínseca, efectos sobre el SNC, bloqueo de receptores simpáticos y farmacocinética (figura 7-5). Aunque todos los β-bloqueadores disminuyen la presión arterial, no inducen hipotensión postural, debido a que los α-adrenoceptores permanecen funcionales. Por lo tanto, el control simpático normal de la vasculatura se mantiene. Los β-bloqueadores son eficaces para tratar tanto la hipertensión sistémica como la portal, la angina, las arritmias cardiacas, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardiaca, el hipertiroidismo y el glaucoma. También se usan para la profilaxis de las cefaleas por migraña. [Nota: los nombres de

todos los β-bloqueadores terminan en "-olol", excepto por *labetalol* y *carvedilol*].

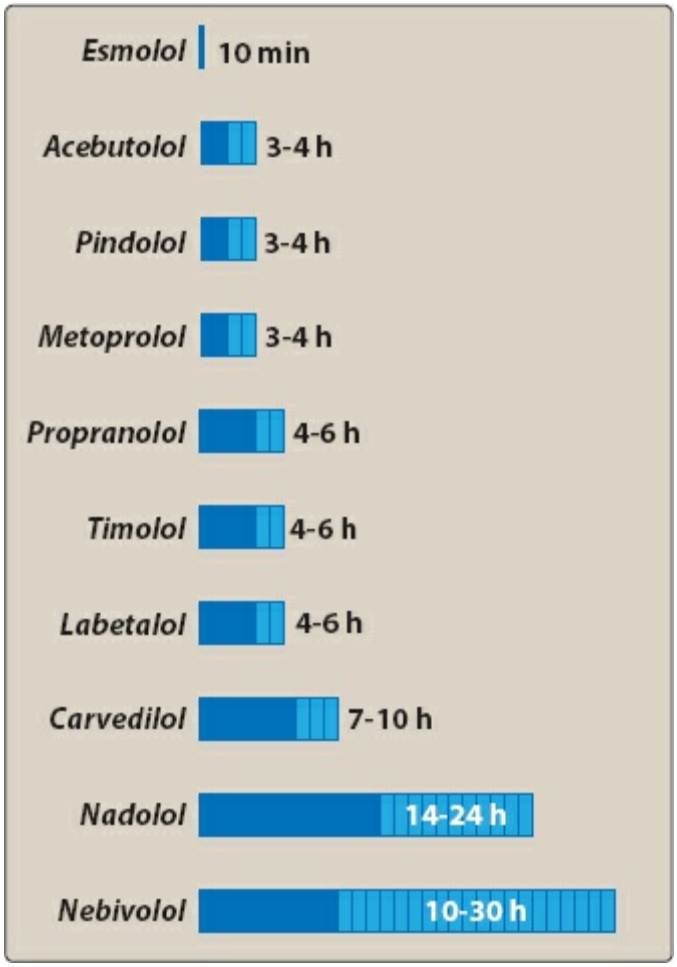


Figura 7-5
Semividas de eliminación para algunos bloqueadores β.

A. Propranolol: un antagonista β no selectivo

Propranolol es el antagonista β-adrenérgico prototípico y bloquea los receptores tanto β_1 como β_2 con la misma afinidad. Existen preparaciones de liberación sostenida para dosificación una vez al día. Los bloqueadores β no selectivos, incluyendo *propranolol*, tiene la capacidad de bloquear las acciones de *isoproterenol* (agonista β_1, β_2) en el sistema cardiovascular. Así, en presencia de un bloqueador β, *isoproterenol* no produce estimulación cardiaca (mediada por β_1) o reducciones en la presión arterial media y la presión diastólica (mediada por β_2; figura 7-2). [Nota: en presencia de un bloqueador β no selectivo, *epinefrina* ya no reduce la presión arterial diastólica o estimula el corazón, pero su acción vasoconstrictora (mediada por receptores α) permanece sin alteración. Las acciones de *norepinefrina* sobre el sistema cardiovascular están mediadas sobre todo por los receptores α y, por tanto, casi no se ven afectadas.]

1. Acciones

a. Cardiovasculares: *propranolol* disminuye el gasto cardiaco, con efectos negativos tanto inotrópicos como cronotrópicos (figura 7-6). Deprime de

forma directa la actividad nodal sinoauricular y auriculoventricular. La bradicardia resultante suele limitar la dosis del fármaco. Durante el ejercicio o el estrés, cuando el sistema nervioso simpático está activado, los β-bloqueadores atenúan el aumento esperado en la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco, la carga de trabajo y el consumo de oxígeno disminuyen por el bloqueo de los receptores β_1 y estos efectos son útiles en el tratamiento de la angina (*véase* el capítulo 20). Los β-bloqueadores son efectivos para atenuar las arritmias cardiacas supraventriculares, pero por lo general no son efectivos contra las arritmias ventriculares (excepto aquellas inducidas por el ejercicio).

b. Vasoconstricción periférica: el bloqueo no selectivo de los receptores β previene la vasodilatación mediada por β_2 en los músculos esqueléticos, aumentando la resistencia vascular periférica (figura 7-6). La reducción del gasto cardiaco producida por todos los bloqueadores β conduce a una disminución de la presión arterial, que desencadena una vasoconstricción periférica refleja que se manifiesta como una reducción del flujo sanguíneo a la periferia. En pacientes con hipertensión, la resistencia periférica total regresa a la normalidad o disminuye con el uso a largo plazo de *propranolol* como resultado de la regulación descendente de los receptores β. Existe una reducción gradual de las presiones arteriales tanto sistólica como diastólica en pacientes hipertensos.

c. Broncoconstricción: el bloqueo de los receptores β_2 en los pulmones de los pacientes susceptibles causa la contracción del músculo liso bronquiolar (figura 7-6). Esto puede precipitar una exacerbación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma. Por lo tanto, los β-bloqueadores, en especial los no selectivos, están contraindicados en pacientes con asma y deben evitarse en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

d. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa: el bloqueo β conduce a una disminución de la glucogenólisis y una disminución en la secreción de glucagón. Por lo tanto, si se administra *propranolol* a un paciente diabético que recibe *insulina,* es esencial la vigilancia cuidadosa de la glucosa sanguínea, debido a que puede ocurrir hipoglicemia prolongada después de la inyección de insulina. Los β-bloqueadores también atenúan la respuesta fisiológica normal a la hipoglicemia. [Nota: sigue ocurriendo diaforesis con la hipoglucemia, debido a que está mediada por el neurotransmisor acetilcolina].

2. Usos terapéuticos

a. Hipertensión: *propranolol* no reduce la presión arterial en personas con una presión arterial normal. *Propranolol* reduce la presión arterial en la hipertensión a través de varios mecanismos diferentes de acción. La disminución del gasto cardiaco es el mecanismo primario, pero la inhibición de la liberación de renina del riñón, la disminución en la resistencia

periférica total con el uso a largo plazo y la disminución del flujo de salida simpático del SNC también contribuyen a los efectos antihipertensivos (*véase* el capítulo 16).

b. Angina de pecho: *propranolol* disminuye los requerimientos de oxígeno del músculo cardiaco y, por lo tanto, es efectivo para reducir el dolor torácico al esfuerzo que es frecuente en la angina. De este modo, *propranolol* es útil en el manejo de la angina estable crónica.

c. Infarto de miocardio: *propranolol* y otros β-bloqueadores tienen un efecto protector sobre el miocardio. Así, los pacientes que han tenido un infarto de miocardio parecen estar protegidos contra un segundo ataque cardiaco con el uso profiláctico de β-bloqueadores. Además, la administración de un β-bloqueador inmediatamente después de un infarto de miocardio reduce el tamaño del infarto y la mortalidad temprana. El mecanismo para estos efectos puede ser una reducción en las acciones de las catecolaminas circulantes que aumentan la demanda de oxígeno en un corazón ya de por sí isquémico. *Propranolol* también reduce la incidencia de muerte arrítmica repentina después de infarto de miocardio.

d. Migraña: *propranolol* es efectivo para reducir los episodios de migraña cuando se usa de forma profiláctica (*véase* el capítulo 37). Es uno de los β-bloqueadores más útiles para esta indicación, debido a su naturaleza lipofílica que le permite penetrar en el SNC. [Nota: para el manejo agudo de la migraña se usan los agonistas de serotonina como *sumatriptán,* así como otros fármacos].

e. Hipertiroidismo: *propranolol* y otros β-bloqueadores son efectivos para embotar la estimulación simpática extensa que ocurre en el hipertiroidismo. En el hipertiroidismo agudo (tormenta tiroidea), los, β-bloqueadores pueden salvar la vida al proteger contra arritmias cardiacas graves.

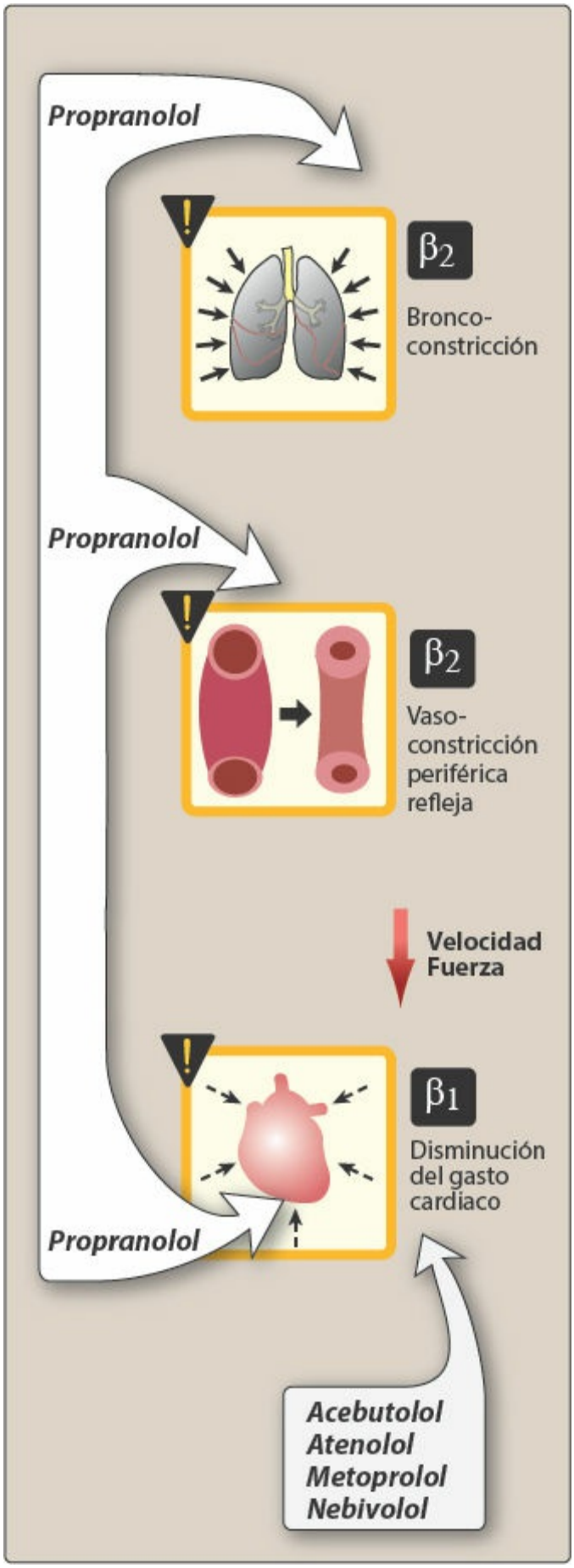

Propranolol
β2
Bronco-
constricción
Propranolol
β2
Vaso-
constricción
periférica
refleja
Velocidad
Fuerza
β1
Disminución
del gasto
cardiaco
Propranolol
Acebutolol
Atenolol
Metoprolol
Nebivolol

Figura 7-6

3. **Farmacocinética:** después de su administración oral, *propranolol* se absorbe casi por completo. Está sujeto al efecto de primer paso y solo alrededor de 25% de una dosis administrada alcanza la circulación. El volumen de distribución de *propranolol* es bastante grande (4 L/kg) y el fármaco cruza con facilidad la barrera hematoencefálica debido a su alta lipofilicidad. *Propranolol* se metaboliza extensamente y la mayoría de sus metabolitos se excretan en la orina.

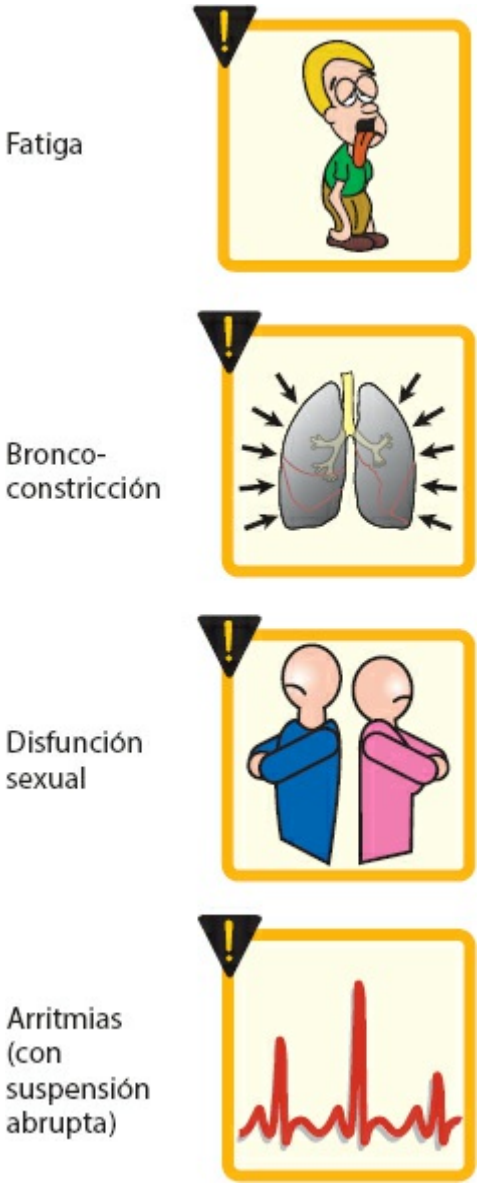


Figura 7-7
Efectos adversos que suelen observarse en individuos tratados con *propranolol*.

4. **Efectos adversos**

   a. **Broncoconstricción:** *propranolol* tiene el potencial de causar broncoconstricción significativa debido al bloqueo de los receptores β_2 (figura 7-7). Se ha informado muerte por asfixia para pacientes con asma

que han recibido el fármaco de forma inadvertida. Por lo tanto, *propranolol* está contraindicado en pacientes con EPOC o asma.

b. Arritmias: el tratamiento con β-bloqueadores nunca debe suspenderse de forma abrupta debido al riesgo de precipitar una arritmia cardiaca, la cual puede ser grave. Los β-bloqueadores deben ajustarse de forma gradual a lo largo de un periodo de al menos unas cuantas semanas. El tratamiento a largo plazo con antagonistas β conduce a la regulación al alta del receptor β. A la suspensión del tratamiento, los receptores aumentados pueden precipitar el empeoramiento de la angina o la hipertensión mediante la acción de las catecolaminas endógenas en los receptores β regulados al alta.

c. Alteración sexual: se ha informado alteración de la actividad sexual en pacientes hombres que toman *propranolol.* Los motivos para ello no están claros y pueden ser independientes del bloqueo del receptor β. Sin embargo, los β-bloqueadores no afectan la eyaculación (mediada por receptores α).

d. Alteraciones metabólicas: el bloqueo β conduce a una menor glucogenólisis y menor secreción de glucagón. Puede ocurrir hipoglucemia en ayuno. Además, los β-bloqueadores pueden prevenir los efectos contrarregulatorios de las catecolaminas durante la hipoglucemia. Así, la percepción de los síntomas de hipoglucemia como temblor, taquicardia y nerviosismo se ven reducidos por los β-bloqueadores. Un importante papel de los receptores β es movilizar las moléculas de energía como los ácidos grasos libres. [Nota: las lipasas en las células grasas se activan sobre todo mediante la estimulación del receptor β, lo que conduce al metabolismo de triglicéridos en ácidos grasos libres]. Los pacientes a quienes se les administran β-bloqueadores no selectivos pueden tener triglicéridos elevados y lipoproteínas de alta densidad reducidas (colesterol "bueno") mediante bloqueo β. Estos efectos en el perfil de los lípidos séricos pueden ser menos pronunciados con el uso de antagonistas selectivos β_1 como *metoprolol*.

e. Efectos del SNC: *propranolol* tiene numerosos efectos mediados por el SNC, lo que incluye depresión, mareo, letargo, fatiga, debilidad, alteraciones visuales, alucinaciones, pérdida de memoria a corto plazo, labilidad emocional, sueños vívidos (lo que incluye pesadillas) y depresión. Pueden observarse menos efectos del SNC con β-bloqueadores más hidrofílicos (p. ej., *atenolol*) debido a que no cruzan la barrera hematoencefálica con tanta facilidad.

f. Interacciones farmacológicas: los fármacos que interfieren con, o que inhiben, el metabolismo de *propranolol,* como *cimetidina, fluoxetina, paroxetina* y *ritonavir* pueden potenciar sus efectos antihipertensivos. A la inversa, aquellos que estimulan o inducen su metabolismo, como los barbitúricos, *fenitoína* y *rifampicina,* pueden disminuir sus efectos. Los β-bloqueadores no selectivos como *propranolol* pueden prevenir los efectos de rescate de *epinefrina* en la anafilaxis.

B. Nadolol y timolol: antagonistas β no selectivos

Nadolol y *timolol* también bloquean los adrenoceptores β_1 y β_2 y son más potentes que *propranolol*. *Nadolol* tiene una duración de acción muy prolongada (figura 7-5). *Timolol* reduce la producción de humor acuoso en el ojo. Se usa por vía tópica en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto.

1. **Tratamiento de glaucoma:** los β-bloqueadores, como *timolol* que se aplica por vía tópica, son efectivos para disminuir la presión intraocular en el glaucoma (figura 7-8). Esto ocurre al disminuir la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar. *Carteolol, levobunolol* y *metipranolol* son antagonistas β no selectivos, en tanto que *betaxolol* es un agente selectivo β_1. A diferencia de los fármacos colinérgicos, estos agentes no afectan la capacidad del ojo para enfocarse en la visión de cerca ni cambian el tamaño de la pupila. Cuando se administran por vía intraocular, el inicio es en alrededor de 30 minutos y sus efectos duran por 12 a 24 horas. Los β-bloqueadores solo se usan para el manejo crónico del glaucoma. En una crisis aguda de glaucoma, *pilocarpina* sigue siendo el fármaco de elección para la reducción de urgencia de la presión intraocular. Otros agentes usados en el tratamiento del glaucoma se resumen en la figura 7-8.

CLASE DE FÁRMACO	NOMBRES DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
Antagonistas adrenérgicos β (tópicos)	*Betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol*	Disminución de la producción del humor acuoso	Irritación ocular; contraindicados en pacientes con asma, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, bradicardia e insuficiencia cardiaca congestiva.
Agonistas adrenérgicos α (tópicos)	*Apraclonidina, brimonidina*	Disminución de la producción del humor acuoso y aumento del flujo de salida acuoso	Ojo rojo e irritación ocular, reacciones alérgicas, malestar y cefalea.
Agonistas colinérgicos (tópicos)	*Pilocarpina, carbacol*	Aumento del flujo de salida acuoso	Dolor ocular o de las cejas, aumento de la miopía y disminución de la visión.
Análogos tipo prostaglandina (tópicos)	*Latanoprost, travaprost, bimatoprost*	Aumento del flujo de salida del humor acuoso	Ojo rojo e irritación ocular, aumento de la pigmentación del iris y crecimiento excesivo de las pestañas.
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (tópicos y sistémicos)	*Dorzolamida* y *brinzolamida* (tópicas), *acetazolamida*, y *metazolamida* (orales)	Disminución de la producción de humor acuoso	Miopía transitoria, náusea, diarrea, pérdida del gusto y el apetito y cálculos renales (fármacos orales).

Figura 7-8
Clases de fármacos usados para tratar glaucoma.

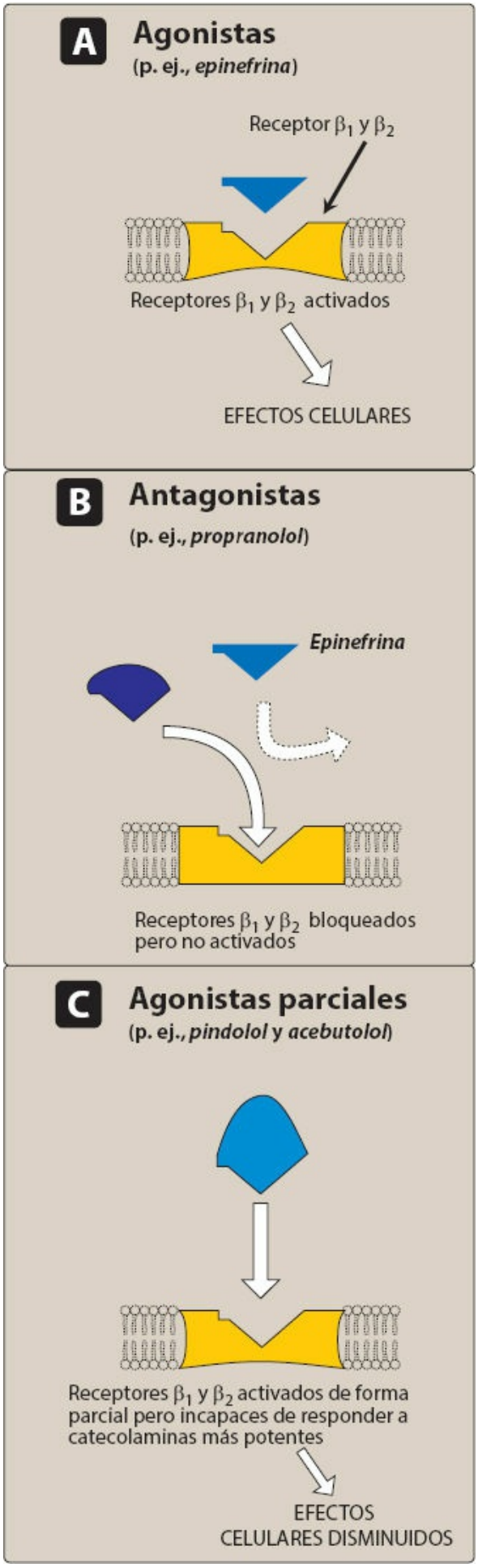

A
Agonistas
(p. ej., epinefrina)
Receptor β1 y β2
Receptores β1 y β2 activados
EFECTOS CELULARES
B
Antagonistas
(p. ej., propranolol)
Epinefrina
Receptores β1 y β2 bloqueados
pero no activados
C
Agonistas parciales
(p. ej., pindolol y acebutolol)
Receptores β1 y β2 activados de forma
parcial pero incapaces de responder a
catecolaminas más potentes
EFECTOS
CELULARES DISMINUIDOS

Figura 7-9
Comparación de los agonistas, antagonistas y agonistas parciales de los adrenoceptores β.

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

Los fármacos que bloquean de forma preferencial los receptores β_1 minimizan la broncoconstricción no deseada (efecto β_2) que se observa con los agentes no selectivos en pacientes con asma. Los β-bloqueadores cardioselectivos, como *acebutolol, atenolol* y *metoprolol* antagonizan los receptores β_1 a dosis de 50 a 100 veces menores que aquellas requeridas para bloquear los receptores β_2. Esta cardioselectividad es más pronunciada a dosis bajas y se pierde a dosis altas. [Nota: debido a que la selectividad β_1 de estos agentes se pierde a dosis altas, pueden antagonizar a los receptores β_2].

1. **Acciones:** estos fármacos reducen la presión arterial en la hipertensión y aumentan la tolerancia al ejercicio en la angina (figura 7-6). *Esmolol* tiene una semivida muy breve (figura 7-5) debido al metabolismo de un enlace éster. Solo está disponible por vía intravenosa y se usa para controlar la presión arterial o el ritmo cardiaco en pacientes críticamente enfermos y aquellos que se someten a cirugía o procedimientos diagnósticos. Además de este bloqueo β cardioselectivo, *nebivolol* libera óxido nítrico de las células endoteliales y causa vasodilatación. En contraste con *propranolol,* los bloqueadores β cardioselectivos tienen menos efectos sobre la función pulmonar, resistencia periférica y metabolismo de los carbohidratos. De cualquier modo, los pacientes con asma tratados con estos agentes deben vigilarse con cuidado para asegurarse que la actividad respiratoria no esté comprometida. Debido a que estos fármacos tienen un menor efecto sobre los receptores β_2 vasculares, es frecuente la frialdad de las extremidades (fenómeno de Raynaud), un efecto frecuente de los β-bloqueadores.
2. **Usos terapéuticos:** los β-bloqueadores cardioselectivos son útiles en pacientes hipertensos con alteración de la función pulmonar. Estos agentes también son el tratamiento de primera línea para la agina estable crónica. *Bisoprolol* y la formulación de liberación extendida de *metoprolol* están indicados para el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica.

D. Acebutolol y pindolol: antagonistas con actividad agonista parcial

1. Actions

a. Cardiovasculares: *acebutolol* (antagonista β_1 selectivo) y *pindolol* (bloqueador β no selectivo) no son antagonistas puros. Estos fármacos también pueden estimular de forma débil los receptores tanto β_1 como β_2 (figura 7-9) y se dice que tienen actividad simpaticomimética intrínseca. Estos agonistas parciales estimulan al receptor β al cual están unidos, si bien inhiben la estimulación por las catecolaminas endógenas más potentes,

epinefrina y norepinefrina. El resultado de estas acciones opuestas es un efecto disminuido sobre la reducción de la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco en comparación con el de los bloqueadores β sin actividad simpaticomimética intrínseca.

b. Efectos metabólicos disminuidos: los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca minimizan las alteraciones del metabolismo de los lípidos y carbohidratos que se observan con otros β-bloqueadores. Por ejemplo, estos agentes no disminuyen las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad.

2. Uso terapéutico: los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca son eficaces en pacientes hipertensos con bradicardia moderada, debido a que una mayor distribución en la frecuencia cardiaca es menos pronunciada con estos fármacos. [Nota: los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca no se usan para angina estable o arritmias debido a su efecto agonista parcial]. En general, los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca se usan de forma infrecuente en la práctica clínica. En la figura 7-10 se resumen algunas de las indicaciones para los β-bloqueadores.

E. Labetalol y carvedilol: antagonistas de los adrenoceptores tanto α como β

1. Acciones: *labetalol* y *carvedilol* son β-bloqueadores no selectivos con acciones de bloqueo α_1 concurrentes que producen vasodilatación periférica, con o que reducen la presión arterial. Contrastan con los otros β-bloqueadores que producen vasoconstricción periférica inicial, y estos agentes son, por lo tanto, útiles para tratar a los pacientes hipertensos en quienes la resistencia vascular periférica aumentada es indeseable. *Carvedilol* también disminuye la peroxidación de lípidos y el engrosamiento de la pared vascular, efectos que son benéficos en la insuficiencia cardiaca.

2. Uso terapéutico en la hipertensión y la insuficiencia cardiaca: *labetalol* se usa como una alternativa a *metildopa* en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo. *Labetalol* intravenoso también se usa para tratar las urgencias antihipertensivas, debido a que puede reducir la presión arterial con rapidez (*véase* el capítulo 16). Los β-bloqueadores no deben administrarse a pacientes con exacerbación aguda de la insuficiencia cardiaca, debido a que pueden empeorar el trastorno. Sin embargo, *carvedilol,* así como *metoprolol* y *bisoprolol* son benéficos en pacientes con insuficiencia cardiaca estable. Estos agentes funcionan al bloquear los efectos de la estimulación simpática sobre el corazón, lo que hace que empeore la insuficiencia cardiaca con el tiempo (*véase* el capítulo 18).

3. Efectos adversos: la hipotensión ortostática y el mareo se relacionan con el bloqueo α_1. La figura 7-11 resume las especificidades del receptor y los usos de los antagonistas adrenérgicos β.

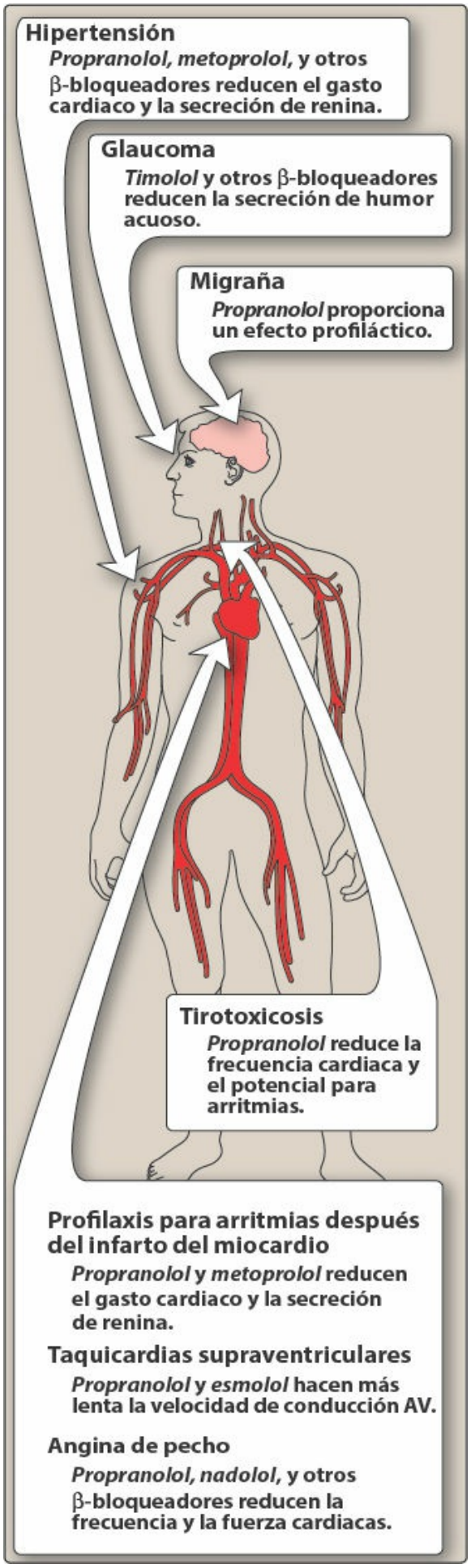

Hipertensión
Propranolol, metoprolol, y otros β-bloqueadores reducen el gasto cardiaco y la secreción de renina.
Glaucoma
Timolol y otros β-bloqueadores reducen la secreción de humor acuoso.
Migraña
Propranolol proporciona un efecto profiláctico.
Tirotoxicosis
Propranolol reduce la frecuencia cardiaca y el potencial para arritmias.
Profilaxis para arritmias después del infarto del miocardio
Propranolol y *metoprolol* reducen el gasto cardiaco y la secreción de renina.
Taquicardias supraventriculares
Propranolol y *esmolol* hacen más lenta la velocidad de conducción AV.
Angina de pecho
Propranolol, nadolol, y otros β-bloqueadores reducen la frecuencia y la fuerza cardiacas.

Figura 7-10
Algunas aplicaciones clínicas de los β-bloqueadores. AV = auriculoventricular.

IV. FÁRMACOS QUE AFECTAN LA LIBERACIÓN O CAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Algunos agentes actúan sobre la neurona adrenérgica, ya sea para interferir con la liberación de neurotransmisores de las vesículas de almacenamiento o para alterar la captación del neurotransmisor en la neurona adrenérgica. Sin embargo, debido al advenimiento de agentes más nuevos y más efectivos con menos efectos adversos, estos agentes rara vez se usan con fines terapéuticos. *Reserpina* es uno de los agentes restantes en esta categoría.

Reserpina, un alcaloide vegetal, bloquea el transporte dependiente de Mg^{2+}/trifosfato de adenosina de las aminas biógenas (norepinefrina, dopamina y serotonina) del citoplasma en las vesículas de almacenamiento en las terminales nerviosas adrenérgicas en todos los tejidos corporales. Esto causa el agotamiento final de las aminas biógenas. La función simpática, en general, se ve alterada debido a la menor liberación de norepinefrina. *Reserpina* tiene un inicio lento, una duración de acción prolongada y efectos que persisten por muchos días después de la descontinuación. Se ha usado para el manejo de la hipertensión pero ha sido remplazada en gran medida con agentes más nuevos con mejores perfiles de efectos secundarios y menores interacciones farmacológicas. También está indicada en estados psicóticos agitados, como la esquizofrenia, para aliviar los síntomas.

FÁRMACO	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	USOS TERAPÉUTICOS
Propranolol	β_1, β_2	Hipertensión Migraña Hipertiroidismo Angina de pecho Infarto de miocardio
Nadolol *Pindolol*[1]	β_1, β_2	Hipertensión
Timolol	β_1, β_2	Glaucoma, hipertensión
Atenolol *Bisoprolol*[2] *Esmolol* *Metoprolol*[2]	β_1	Hipertensión Angina Infarto de miocardio Fibrilación auricular
Acebutolol[1]	β_1	Hipertensión
Nebivolol	β_1, NO ↑	Hipertensión
Carvedilol[2] *Labetalol*	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hipertensión

Figura 7-11

Resumen de los antagonistas adrenérgicos β. NO = óxido nítrico. [1]*Acebutolol* y *pindolol* son agonistas parciales también. [2]*Bisoprolol, metoprolol* y *carvedilol* también se usan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

7.1 Un paciente de 60 años de edad inició un nuevo medicamento antihipertensivo. Su presión arterial está bien controlada, pero se queja de fatiga, somnolencia y desmayos cuando se levanta de la cama (hipotensión ortostática). ¿Cuál de los siguientes fármacos es más probable que esté tomando?

A. Metoprolol
B. Propranolol
C. Prazosina
D. Alfuzosina

Respuesta correcta = C. Debido a que boquean la vasoconstricción mediada por α_1, los bloqueadores α (prazosina) tienen mayores probabilidades de causar hipotensión ortostática, en comparación con los β-bloqueadores (metoprolol, propranolol). Alfuzosina es un antagonista más selectivo para los receptores α_{1A} en la próstata y la vejiga y es menos probable que cause hipotensión que prazosina.

7.2 Un paciente, hombre de 30 años de edad, llegó a la sala de urgencias con una sobredosis de anfetaminas. Se presentó con presión arterial elevada y arritmias. ¿Qué fármaco es el más apropiado para tratar los síntomas cardiovasculares de la sobredosis de anfetamina en este paciente?

A. Metoprolol
B. Prazosina
C. Labetalol
D. Nebivolol

Respuesta correcta = C. Anfetamina es un agonista adrenérgico indirecto que aumenta sobre todo la liberación de norepinefrina de las neuronas simpáticas periféricas. Por lo tanto, activa todos los tipos de receptores adrenérgicos (esto es, los receptores α y β) y causa un aumento en la presión arterial. Dado que tanto los receptores α como β se activan de forma indirecta por la anfetamina, los α-bloqueadores (prazosina) o los β-bloqueadores (metoprolol, nebivolol) por si solos no pueden aliviar los efectos cardiovasculares de la intoxicación por anfetaminas. Labetalol bloquea tanto los receptores α_1 como β y puede minimizar los efectos cardiovasculares de la sobredosis de anfetaminas.

7.3 Se ha probado un nuevo fármaco antihipertensivo en un modelo animal de hipertensión. El fármaco cuando se administra solo reduce la presión arterial en el animal. Norepinefrina cuando se administra en presencia de este fármaco no causó ningún cambio significativo sobre la presión arterial o la frecuencia cardiaca en el animal. ¿A cuál de los siguientes agentes es similar el mecanismo de acción del nuevo fármaco?

A. Doxazosina
B. Clonidina
C. Atenolol
D. Carvedilol

Respuesta correcta = D. Norepinefrina activa los receptores tanto α_1 como β_1 y causa un aumento en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Un fármaco que previene el aumento de la presión arterial causado por norepinefrina debe ser similar a carvedilol que antagoniza los receptores tanto α_1 como β_1. Doxazosina es un antagonista α_1, clonidina es un agonista α_2 y atenolol es un agonista β y estos fármacos no pueden prevenir por completo los efectos cardiovasculares de norepinefrina.

7.4 Se prescribió un β-bloqueador para hipertensión en un paciente con asma. Después de una semana de tratamiento, la crisis de asma empeoró y se pidió al paciente que dejara de tomar el β-bloqueador. ¿Qué β-bloqueador sugeriría como una alterativa con menos probabilidades de empeorar el asma?

A. Propranolol
B. Metoprolol
C. Labetalol
D. Carvedilol

Respuesta correcta = B. Lo más probable es que al paciente se le administrara un β-bloqueador no selectivo (antagoniza los receptores tanto β_1 como β_2) que empeoran el asma debido a antagonismo β_2. Una alternativa es prescribir un β-bloqueador cardioselectivo (que solo antagoniza β 1) que no antagonice los receptores β_2 en los bronquiolos. Metoprolol es un β-bloqueador cardioselectivo. Propranolol, labetalol y carvedilol son β-bloqueadores no selectivos y podrían empeorar el asma.

7.5 Un hombre de 70 años de edad se trata con doxazosina por incontinencia por rebosamiento debido a su próstata hiperplásica. Se queja de episodios de mareo al levantarse de la cama durante la noche. ¿Qué fármaco le sugeriría como una alternativa que no le provoque mareo?

A. Propranolol
B. Fentolamina
C. Tamsulosina
D. Terazosina

Respuesta correcta = C. El mareo en este paciente de edad avanzada podría deberse a hipotensión ortostática causada por doxazosina. Tamsulosina es un antagonista α_1 que es más selectivo al subtipo del receptor α_1 (α_{1A}) presente en la próstata y menos selectivo para el subtipo del receptor α_1 (α_{1B}) presente en los vasos sanguíneos. Por lo tanto, tamsulosina no debe afectar la presión arterial de forma significativa y puede no causar mareo. Terazosina y fentolamina antagonizan a estos dos subtipos y causan hipotensión significativa como efecto secundario. Propranolol es otro β-bloqueador no selectivo que no está indicado en la incontinencia por rebosamiento.

7.6 Un hombre de 50 años de edad se encontraba en choque anafiláctico después de ser picado por una avispa. El equipo médico trató de revertir la broncoconstricción y la hipotensión usando epinefrina; sin embargo, el paciente no respondió por completo al tratamiento. La esposa del paciente mencionó que está tomando un medicamento recetado para la presión arterial. ¿Qué medicamento es más probable que esté tomando que haya contribuido a la respuesta reducida de epinefrina?

A. Doxazosina
B. Propranolol
C. Metoprolol
D. Acebutolol

Respuesta correcta = B. Epinefrina revierte la hipotensión al activar los receptores β_1 y alivia la broncoconstricción al activar los receptores β_2 en la anafilaxis. Debido a que epinefrina no fue efectiva para revertir la hipotensión o la broncoconstricción en este paciente, podría asumirse que el paciente estaba recibiendo un β-bloqueador no selectivo (propranolol). Doxazosina (bloqueador α_1), metoprolol o acebutolol (ambos bloqueadores β_1 selectivos) no habrían prevenido por completo los efectos de epinefrina.

7.7 ¿Cuál de lo siguiente es correcto en relación con los bloqueadores adrenérgicos α?

A. Los bloqueadores adrenérgicos α se usan en el tratamiento de la hipotensión en el choque anafiláctico.
B. Los bloqueadores adrenérgicos α se usan en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.
C. Los bloqueadores adrenérgicos α pueden causar bradicardia.
D. Los bloqueadores adrenérgicos α reducen la frecuencia de la micción.

Respuesta correcta = B. Los bloqueadores adrenérgicos α se usan en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna debido a su efecto relajante sobre los músculos lisos de la próstata. Al ser agentes

antihipertensivos, no son útiles para tratar la hipotensión en la anafilaxis. Los bloqueadores adrenérgicos α por lo general causan taquicardia refleja (no bradicardia) debido a una caída significativa en la presión arterial causada por ellos. Aumentan (no reducen) la frecuencia de la micción al relajar el esfínter interno de la vejiga urinaria, que está controlado por los receptores α_1.

7.8 ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con los β-bloqueadores?

A. El tratamiento con β-bloqueadores no debe suspenderse de forma abrupta.
B. Propranolol es un β-bloqueador cardioselectivo.
C. Los β-bloqueadores cardioselectivos empeoran el asma.
D. Los β-bloqueadores disminuyen la resistencia periférica al causar vasorrelajación.

Respuesta correcta = A. Si el tratamiento con β-bloqueadores se detiene de forma abrupta, esto puede causar angina e hipertensión de rebote. Esto puede deberse a la regulación positiva de los receptores β en el cuerpo. Los bloqueadores β no causan vasorrelajación directa. Por lo tanto, no disminuyen la resistencia periférica con el uso a corto plazo. Propranolol es un β-bloqueador no selectivo (no cardioselectivo). Los β-bloqueadores cardioselectivos antagonizan solo los receptores β_1 y no empeoran el asma, debido a que no antagonizan los receptores β_2.

7.9 ¿Cuál de los siguientes fármacos suelen usarse por vía tópica en el tratamiento del glaucoma?

A. Esmolol
B. Timolol
C. Silodosina
D. Yohimbina

Respuesta correcta = B. Los β-bloqueadores reducen la formación de humor acuoso en el ojo y por lo tanto reducen la presión intraocular, con lo que alivian el glaucoma. Timolol es un β-bloqueador no selectivo que suele usarse por vía tópica para tratar el glaucoma. Esmolol es un β-bloqueador de acción breve que se usa por vía intravenosa para hipertensión o arritmias. Silodosina es un antagonista α_1 usado para la hiperplasia prostática benigna y yohimbina es un antagonista α_2 usado para la disfunción sexual.

7.10 ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene el mayor potencial para empeorar la hipotensión ortostática cuando se administra junto con prazosina?

A. Propranolol
B. Atenolol
C. Nebivolol
D. Labetalol

Respuesta correcta = D. Labetalol es un β-bloqueador no selectivo con actividad bloqueadora α_1. Prazosina causa hipotensión ortostática debido a su bloqueo α_1, que podría aumentarse al añadir labetalol. Propranolol, atenolol y nebivolol no tienen efectos de bloqueo α_1.

UNIDAD III:
Fármacos que afectan el sistema nervioso central

Fármacos para enfermedades neurodegenerativas

8

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

La mayoría de los fármacos que afectan el sistema nervioso central (SNC) actúan al alterar algún paso en el proceso de neurotransmisión. Los fármacos que afectan el SNC pueden actuar a nivel presináptico al influir sobre la producción, almacenamiento, liberación o terminación de la acción de los neurotransmisores. Otros agentes pueden activar o bloquear los receptores postsinápticos. Este capítulo proporciona una revisión general del SNC, con un enfoque en aquellos neurotransmisores que participan en las acciones de los fármacos para el SNC útiles en clínica. Estos conceptos son útiles para entender la etiología y las estrategias de tratamiento para los trastornos neurodegenerativos que responden a la farmacoterapia: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica (figura 8-1).

II. NEUROTRANSMISIÓN EN EL SNC

El funcionamiento básico de las neuronas en el SNC es similar al del sistema nervioso autónomo (SNA) descrito en el capítulo 3. Por ejemplo, la transmisión de información tanto en el SNC como en la periferia implica la liberación de neurotransmisores que se difunden a través de la hendidura sináptica para unirse a receptores específicos en la neurona postsináptica. En ambos sistemas, el reconocimiento del neurotransmisor por el receptor de membrana de la neurona postsináptica desencadena cambios intracelulares. Sin embargo, existen diferencias mayores entre las neuronas en el SNA periférico y aquellas en el SNC. Los circuitos

del SNC son más complejos que en el SNA y el número de sinapsis en el SNC es mucho mayor. El SNC, a diferencia del SNA, contiene redes de neuronas inhibitorias que están constantemente activas en la modulación de la velocidad de la transmisión neuronal. Además, el SNC se comunica a través del uso de múltiples neurotransmisores, en tanto que el SNA solo usa dos neurotransmisores primarios, acetilcolina y norepinefrina.

FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

Amantadina GOCOVRI
Apomorfina APOKYN
Benztropina COGENTIN
Bromocriptina PARLODEL
Carbidopa LODOSYN
Entacapona COMTAN
Levodopa (c/Carbidopa) SINEMET
Levodopa (c/Carbidopa+ entacapona) STALEVO
Pramipexol MIRAPEX
Rasagilina AZILECT
Ropinirol REQUIP
Rotigotina NEUPRO
Safinamida XADAGO
Selegilina (Deprenilo) ELDEPRYL, ZELAPAR
Tolcapona TASMAR
Trihexifenidilo SOLO GENÉRICO

FÁRMACOS ANTIALZHEIMER

Donepezilo ARICEPT
Galantamina RAZADYNE
Memantina NAMENDA
Rivastigmina EXELON

Figura 8-1
Resumen de los agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica. Resumen de los agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica.

III. POTENCIALES SINÁPTICOS

En el SNC, los receptores en la mayoría de las sinapsis están acoplados a canales iónicos. La unión del neurotransmisor a los receptores de la membrana postsináptica resulta en una abertura rápida pero transitoria de los canales iónicos. Los canales abiertos permiten que iones específicos dentro y fuera de la membrana celular fluyan en sentido descendiente de sus gradientes de concentración. El cambio resultante en la composición iónica a través de la membrana de la neurona altera el potencial postsináptico, produciendo ya sea despolarización o hiperpolarización de la membrana postsináptica dependiendo de los iones específicos y de la dirección de su desplazamiento.

A. Vías excitatorias

Los neurotransmisores pueden clasificarse ya sea como excitatorios o inhibitorios, dependiendo de la naturaleza de la acción que provocan. La estimulación de las neuronas excitatorias causa un movimiento de iones que resulta en despolarización de la membrana postsináptica. Estos potenciales postsinápticos excitatorios se generan por lo siguiente: 1) la estimulación de una neurona excitatoria causa la liberación de neurotransmisores, como glutamato y acetilcolina, que se unen a

receptores en la membrana celular postsináptica. Esto causa un aumento transitorio en la permeabilidad de los iones de sodio (Na^+). 2) El influjo de Na^+ causa una despolarización débil, o potenciales postsinápticos excitatorios, que mueven el potencial postsináptico hacia su umbral de disparo. 3) Si el número de neuronas excitatorias estimuladas aumenta, se libera más neurotransmisor excitatorio. Esto a la larga causa que la despolarización de potenciales postsinápticos excitatorios de la célula pasen un umbral, con lo que generan un potencial de acción de todo o nada. [Nota: la generación de un impulso nervioso suele reflejar la activación de los receptores postsinápticos a través de cientos de moléculas neurotransmisoras excitatorias liberadas de muchas fibras nerviosas]. La figura 8-2 muestra un ejemplo de una vía excitatoria.

B. Vías inhibitorias

La estimulación de las neuronas inhibitorias causa movimiento de los iones que resulta en una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Estos potenciales postsinápticos inhibitorios se generan por lo siguiente: 1) la estimulación de las neuronas inhibitorias libera neurotransmisores, como ácido γ-aminobutírico (GABA) o glicina, que se une a receptores en la membrana celular postsináptica. Esto causa un aumento transitorio en la permeabilidad de iones específicos, como potasio (K^+) y cloro (Cl^-). 2) El influjo de Cl^- y el eflujo de K^+ causan una hiperpolarización débil o potenciales postsinápticos inhibitorios, que mueven el potencial postsináptico lejos de su umbral de disparo. Esto disminuye la generación de potenciales de acción. La figura 8-3 muestra un ejemplo de una vía inhibitoria.

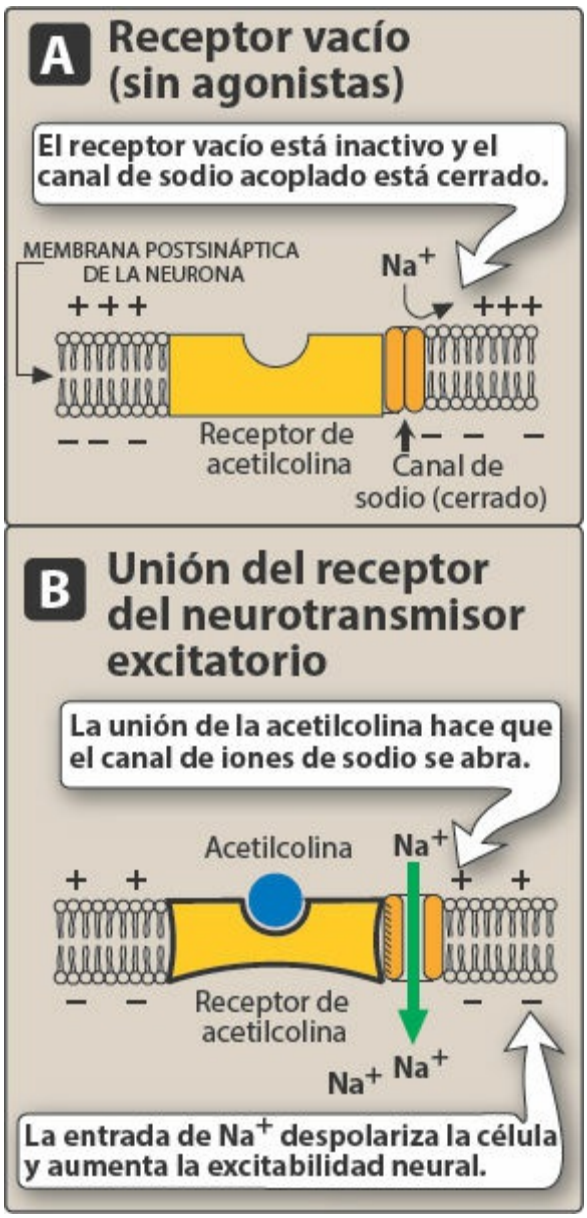


Figura 8-2
La unión del neurotransmisor excitatorio, acetilcolina, causa la despolarización de la neurona.

C. Efectos combinados de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios

La mayoría de las neuronas en el SNC reciben información de los potenciales postsinápticos tanto excitatorios como inhibitorios. Así, varios tipos diferentes de neurotransmisores pueden actuar sobre la misma neurona, pero cada uno se une a su receptor específico. La acción general es la suma de las acciones individuales de varios neurotransmisores en la neurona. Los neurotransmisores no están distribuidos de manera uniforme en el SNC sino que se localizan en grupos específicos de neuronas, cuyos axones pueden formar sinapsis con regiones específicas del cerebro. Muchas vías neuronales, por lo tanto, parecen tener una codificación química y esto puede ofrecer una mayor oportunidad para la modulación farmacológica selectiva de ciertas vías neuronales.

IV. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas del SNC incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica. Estas devastadoras enfermedades se caracterizan por la pérdida progresiva de neuronas selectas en áreas discretas del cerebro, lo que resulta en trastornos característicos del movimiento, la cognición o ambos.

V. VISIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El parkinsonismo es un trastorno neurológico progresivo del movimiento muscular caracterizado por temblores, rigidez muscular, bradicinesia y anormalidades posturales y de la marcha. La mayoría de los casos afectan a personas mayores de 65 años de edad, entre los cuales la incidencia es de 1 en 100 individuos.

A. Etiología

La causa de la enfermedad de Parkinson se desconoce en la mayoría de los pacientes. La enfermedad se correlaciona con la destrucción de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra con una reducción consecuente de las acciones de la dopamina en el cuerpo estriado, partes del sistema de ganglios basales que participan en el control motor.

1. **Sustancia negra:** la sustancia negra, parte del sistema extrapiramidal, es la fuente de las neuronas dopaminérgicas (que se muestran en *rojo* en la figura 8-4) que terminan en el neoestriado. Cada neurona dopaminérgica establece miles de contactos sinápticos dentro del neuroestriado y por lo tanto modula la actividad de un gran número de células. Estas proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra se activan de forma tónica en lugar de en respuesta a movimientos musculares específicos o entrada de información sensorial. Así, el sistema dopaminérgico parece servir como una influencia tónica sostenida sobre la actividad motora, más que participar en movimientos específicos.
2. **Neoestriado:** en condiciones normales, el neoestriado está conectado a la sustancia negra por neuronas (que se muestran en *anaranjado* en la figura 8-4) que secretan el transmisor inhibitorio GABA en sus terminales. A su vez, las células de la sustancia negra mandan neuronas de vuelta al neuroestriado, secretando el transmisor inhibitorio dopamina en sus terminales. Esta vía inhibitoria mutua por lo general mantiene un grado de inhibición de ambas áreas. En la enfermedad de Parkinson, la destrucción de las células en la sustancia negra resulta en la degeneración de las terminales nerviosas que secretan dopamina en el neoestriado. Así, la influencia inhibitoria normal de la dopamina sobre las neuronas colinérgicas en el neoestriado está significativamente disminuida, lo que resulta en una sobreproducción, o una hiperactividad relativa, de acetilcolina por las neuronas estimuladoras (que se muestran en *verde* en la figura 8-4). Esto pone en marcha una cadena de señalización anormal, que resulta en la pérdida del control de los movimientos

musculares.

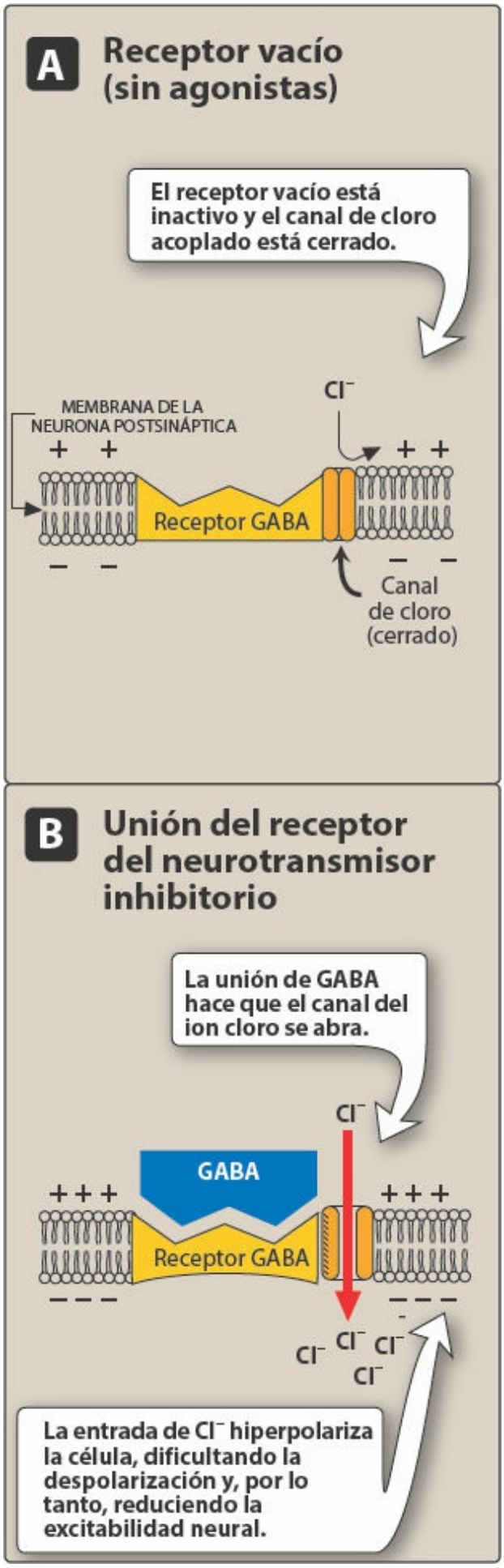

A
Receptor vacío (sin agonistas)
El receptor vacío está inactivo y el canal de cloro acoplado está cerrado.
MEMBRANA DE LA NEURONA POSTSINÁPTICA
Cl⁻
Receptor GABA
Canal de cloro (cerrado)
B
Unión del receptor del neurotransmisor inhibitorio
La unión de GABA hace que el canal del ion cloro se abra.
GABA
Receptor GABA
La entrada de Cl⁻ hiperpolariza la célula, dificultando la despolarización y, por lo tanto, reduciendo la excitabilidad neural.

Figura 8-3
La unión del neurotransmisor inhibitorio, ácido γ-aminobutírico (GABA), causa hiperpolarización de la neurona.

3. **Parkinsonismo secundario:** los fármacos como las fenotiacinas y *haloperidol,* cuya acción farmacológica principal es el bloqueo de los receptores de dopamina en el cerebro, pueden producir síntomas parkinsonianos (también llamado seudoparkinsonismo). Estos fármacos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson.

B. Estrategia de tratamiento

Además de la abundancia de neuronas dopaminérgicas inhibitorias, el neoestriado también es rico en neuronas colinérgicas excitatorias que se oponen a la acción de dopamina (figura 8-4). Muchos de los síntomas de parkinsonismo reflejan un desequilibrio entre las neuronas colinérgicas excitatorias y el número grandemente disminuido de las neuronas dopaminérgicas inhibitorias. El tratamiento se dirige a restaurar la dopamina en los ganglios basales y antagonizar el efecto excitatorio de las neuronas colinérgicas, con lo que se restablece el equilibrio correcto de dopamina/acetilcolina.

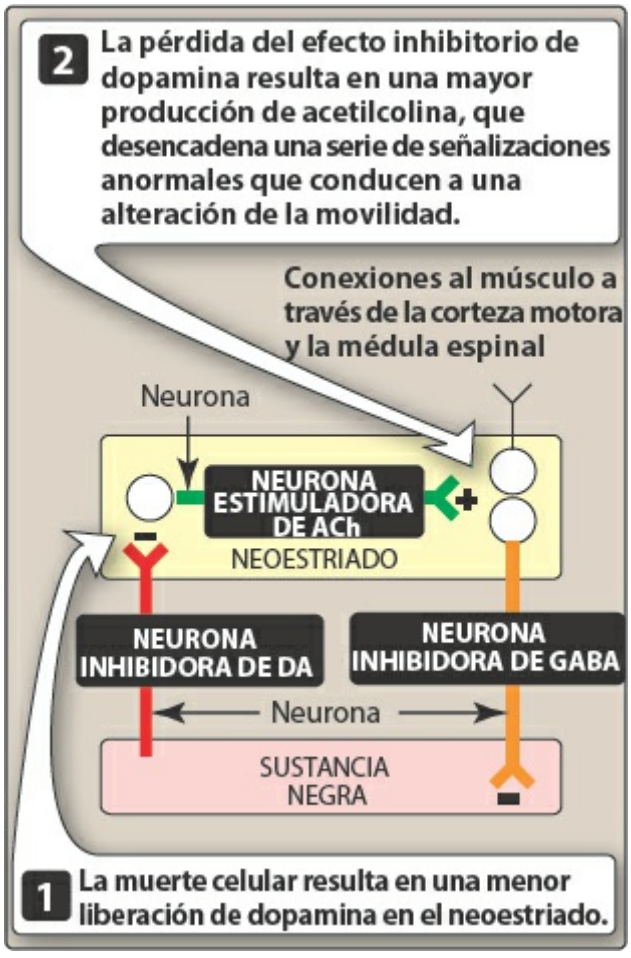


Figura 8-4
Función de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. ACh = acetilcolina; DA = dopamina; GABA = ácido γ-aminobutírico.

VI. FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Muchos de los fármacos disponibles en la actualidad buscan mantener las concentraciones de dopamina del SNC, o la señalización, tan constantes como sea posible. Estos agentes ofrecen alivio temporal de los síntomas del trastorno, pero no detienen o revierten la degeneración neuronal causada por la enfermedad.

A. Levodopa y carbidopa

Levodopa es un precursor metabólico de dopamina (figura 8-5). Restaura la neurotransmisión dopaminérgica en el neuroestriado al fomentar la síntesis de dopamina en las neuronas que sobreviven de la sustancia negra. En la enfermedad temprana, el número de neuronas dopaminérgicas residuales en la sustancia negra (por lo general alrededor de 20% de lo normal) es adecuado para la conversión de *levodopa* a dopamina. Así, en nuevos pacientes, la respuesta terapéutica a *levodopa* es consistente y el paciente rara vez se queja de que los efectos del fármaco "desaparecen". Infortunadamente, con el tiempo, el número de neuronas disminuye, y cada vez menos células son capaces de convertir *levodopa* administrada de forma endógena a dopamina. En consecuencia, se desarrolla una fluctuación del control motor. El alivio proporcionado por *levodopa* es solo sintomático y dura nada más mientras el fármaco esté presente en el cuerpo.

1. Mecanismo de acción

a. Levodopa: dopamina no cruza la barrera hematoencefálica, pero su precursor inmediato, *levodopa,* se transporta de forma activa al SNC y se convierte en dopamina (figura 8-5). *Levodopa* debe administrarse con *carbidopa.* Sin *carbidopa,* gran parte del fármaco se descarboxila a dopamina en la periferia, lo que resulta en un efecto disminuido, náusea, vómito, arritmias cardiacas e hipotensión.

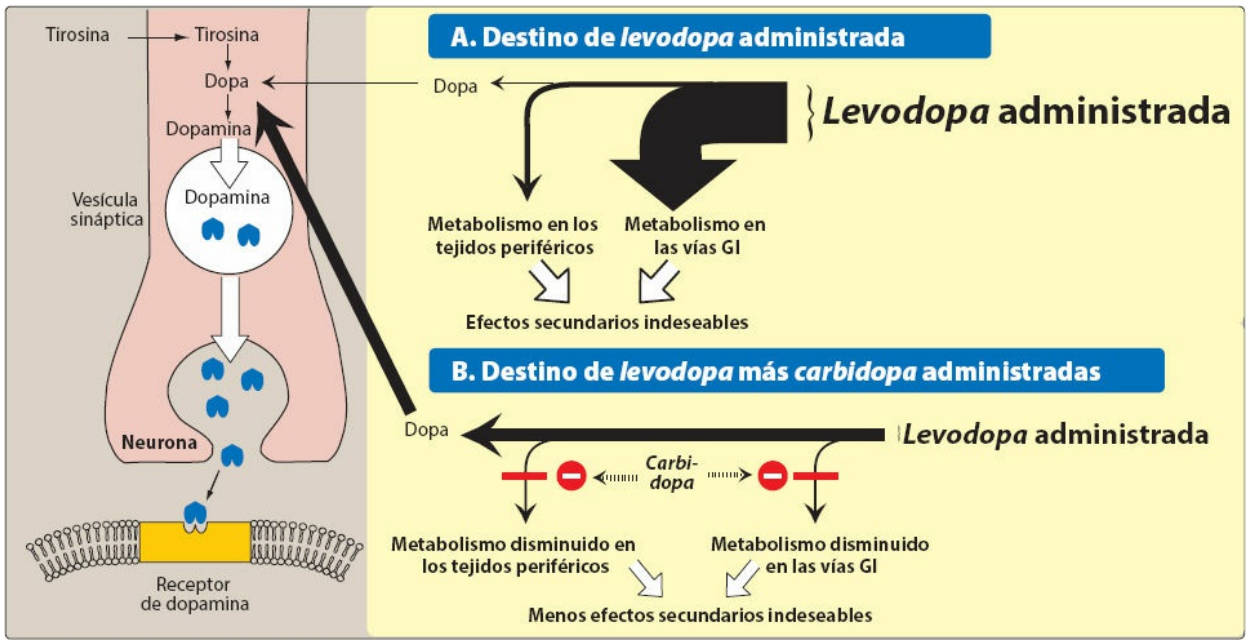


Figura 8-5

Síntesis de dopamina a partir de *levodopa* en ausencia y en presencia de *carbidopa,* un inhibidor de descarboxilasa de dopamina en los tejidos periféricos (GI = gastrointestinal.)

b. Carbidopa: *carbidopa,* un inhibidor de la descarboxilasa de dopamina, disminuye el metabolismo de *levodopa* en la periferia, con lo que aumenta la disponibilidad de *levodopa* para el SNC. La adición de *carbidopa* reduce la dosis de *levodopa* requerida en cuatro a cinco veces y, en consecuencia, disminuye la gravedad de los eventos adversos que surgen de la dopamina formada periféricamente.

2. Usos terapéuticos: *levodopa* en combinación con *carbidopa* es un esquema farmacológico eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Disminuye la rigidez, los temblores y otros síntomas de parkinsonismo. En aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad de Parkinson, *levodopa-carbidopa* reduce de forma sustancial la gravedad de los síntomas durante los primeros cuantos años de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar una declinación en la respuesta durante el tercero al quinto años de tratamiento. La retirada del fármaco debe ser gradual.

3. Absorción y metabolismo: el fármaco se absorbe rápidamente desde el intestino delgado (cuando no tiene comida). *Levodopa* tiene una vida media extremadamente breve (1 a 2 horas), lo que causa fluctuaciones en la respuesta motora, que generalmente se correlaciona con la concentración plasmática de *levodopa* o tal vez da origen al fenómeno más problemático de "encendido-apagado" en que las fluctuaciones motoras no se relacionan con las concentraciones plasmáticas de una forma sencilla. Las fluctuaciones motoras pueden causar que el paciente pierda la movilidad normal y experimente temblores, calambres e inmovilidad. La ingestión de alimentos, en especial si son ricos en proteínas, interfiere con el transporte de *levodopa* al SNC. Así, *levodopa* debe tomarse con el estómago vacío, por lo general 30 minutos antes de una comida.

4. Efectos adversos

a. Efectos periféricos: ocurren anorexia, náusea y vómito debido a la estimulación de la zona disparadora quimiorreceptora (figura 8-6). La taquicardia y la extrasístole ventricular resultan de la acción dopaminérgica sobre el corazón. También puede desarrollarse hipotensión. La acción adrenérgica en el iris causa midriasis. En algunos individuos se observan discrasias sanguíneas y una reacción positiva a la prueba de Coombs. La saliva y la orina pueden volverse parduzcas debido al pigmento melanina que se produce por la oxidación de catecolamina.

b. Efectos del SNC: pueden ocurrir alucinaciones visuales y auditivas y movimientos involuntarios anormales (discinesias). Estos efectos son opuestos a los síntomas parkinsonianos y reflejan hiperactividad de la dopamina en los ganglios basales. *Levodopa* también puede causar cambios en el estado de ánimo, depresión, psicosis y ansiedad.

5. Interacciones: la vitamina piridoxina (B_6) aumenta la degradación periférica de *levodopa* y disminuye su efectividad (figura 8-7). La administración concomitante de *levodopa* e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) no selectivos, como *fenelcina,* pueden producir una crisis hipertensiva causada por una mayor producción de catecolamina. Por lo tanto, la administración concomitante de estos agentes está contraindicada. En muchos pacientes psicóticos, *levodopa* exacerba los síntomas, posiblemente mediante la acumulación de catecolaminas centrales. Los pacientes cardiacos deben monitorizarse con cuidado por el posible desarrollo de arritmias. Los fármacos antipsicóticos por lo general están contraindicados en la enfermedad de Parkinson, debido a que bloquean los receptores de dopamina de forma potente y pueden aumentar los síntomas parkinsonianos. Sin embargo, las dosis bajas de antipsicóticos, como *quetiapina* o *clozapina,* en ocasiones se usan para tratar los síntomas psicóticos inducidos por *levodopa*.

B. Selegilina, rasagilina y safinamida

Selegilina, también llamada *deprenilo,* inhibe de forma selectiva la monoaminooxidasa (MAO) tipo B, la enzima que metaboliza dopamina. No inhibe la MAO tipo A (metaboliza norepinefrina y serotonina) a menos que se administre por arriba de las dosis recomendadas, a las que pierde su selectividad. Al disminuir el metabolismo de dopamina, *selegilina* aumenta las concentraciones de dopamina en el cerebro (figura 8-8). Cuando *selegilina* se administra con *levodopa,* aumenta las acciones de *levodopa* y reduce de forma sustancial la dosis requerida. A diferencia de los IMAO no selectivos, *selegilina* a las dosis recomendadas tiene poco potencial de causar crisis hipertensivas. Sin embargo, el fármaco pierde selectividad a dosis elevadas y existe el riesgo de hipertensión grave. *Selegilina* se metaboliza a *metanfetamina* y *anfetamina,* cuyas propiedades estimulantes pueden producir insomnio si el fármaco se administra más allá de la mitad de la tarde. *Rasagilina,* un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO tipo B cerebral, tiene cinco veces la potencia de *selegilina.* A diferencia de *selegilina, rasagilina* no se metaboliza a una sustancia similar a *anfetamina. Safinamida* también es un inhibidor selectivo de MAO tipo B indicada para usarse como adjunto de *levodopa-carbidopa*.

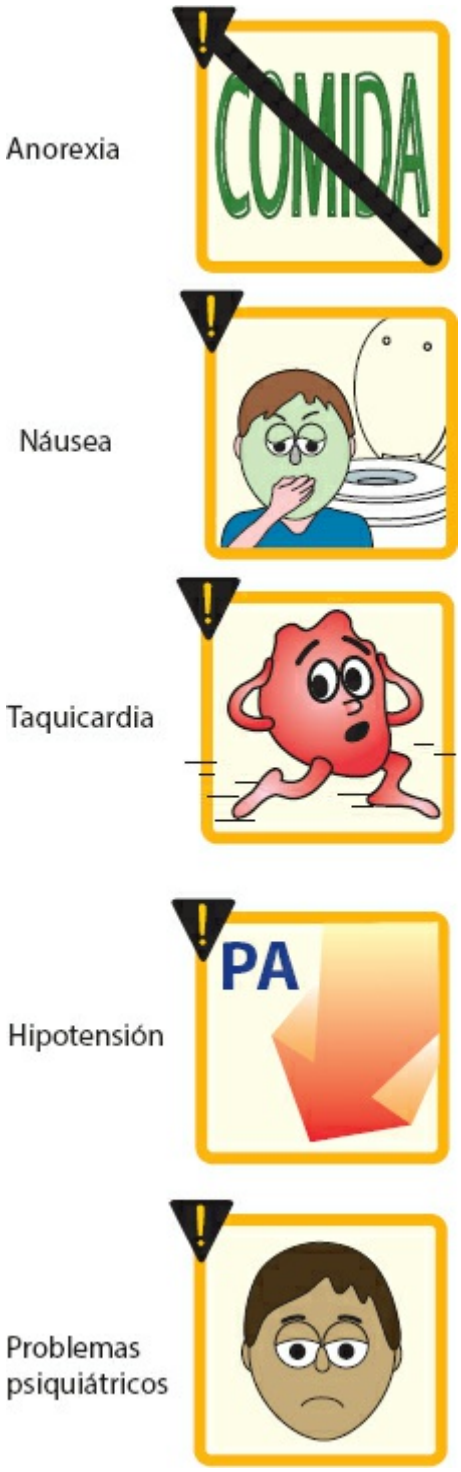


Figura 8-6
Efectos adversos de *levodopa*.

Figura 8-7
Algunas interacciones farmacológicas observadas con *levodopa.* MAO = monoaminooxidasa.

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

En condiciones normales, la metilación de *levodopa* por catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) a 3-*O*-metildopa es una vía menor para el metabolismo *levodopa.* Sin embargo, cuando la actividad de descarboxilasa de dopamina periférica es inhibida por *carbidopa,* se forma una concentración significativa de 3-*O*-metildopa que compite con *levodopa* para su transporte activo en el SNC (figura 8-9). *Entacapona* y *tolcapona* inhiben de forma selectiva y reversible el COMT. La inhibición de COMT por estos agentes conduce a menores concentraciones en plasma de 3-*O*-metildopa, mayor captación central de *levodopa* y mayores concentraciones de dopamina cerebral. Ambos agentes reducen los síntomas del fenómeno de "desgaste" que se observa en pacientes que toman *levodopa-carbidopa.* Los dos fármacos difieren sobre todo en sus perfiles farmacocinético y de efectos adversos.

1. **Farmacocinética:** la absorción oral de ambos fármacos ocurre con facilidad y no está influenciada por los alimentos. Se fijan de forma extensa a la albúmina plasmática, con un volumen de distribución limitado. *Tolcapona* tiene una duración relativamente prolongada (probablemente debido a su afinidad por la enzima) en comparación con *entacapona,* que requiere una dosificación más frecuente. Ambos fármacos se metabolizan de forma extensa y se eliminan en heces y orina. Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con cirrosis moderada o grave.
2. **Efectos adversos:** ambos fármacos presentan los efectos adversos que se observan en pacientes que toman *levodopa-carbidopa,* lo que incluye diarrea, hipotensión postural, náusea, anorexia, discinesias, alucinaciones y trastornos del sueño. Lo que resulta más grave, es que el uso de *tolcapona* se relaciona

con necrosis hepática fulminante. Por lo tanto, debe usarse, junto con una vigilancia hepática apropiada, solo en pacientes en quienes han fallado otras modalidades. *Entacapona* no exhibe esta toxicidad y ha reemplazado en gran medida a *tolcapona* en la práctica clínica.

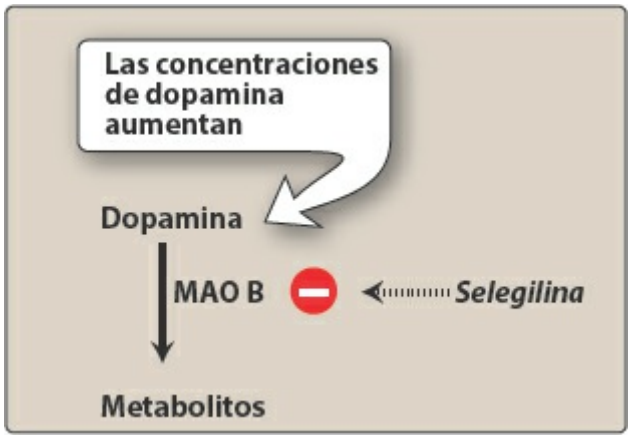


Figura 8-8
Acción de *selegilina (deprenilo)* en el metabolismo de la dopamina. (MAO B = monoaminooxidasa tipo B.)

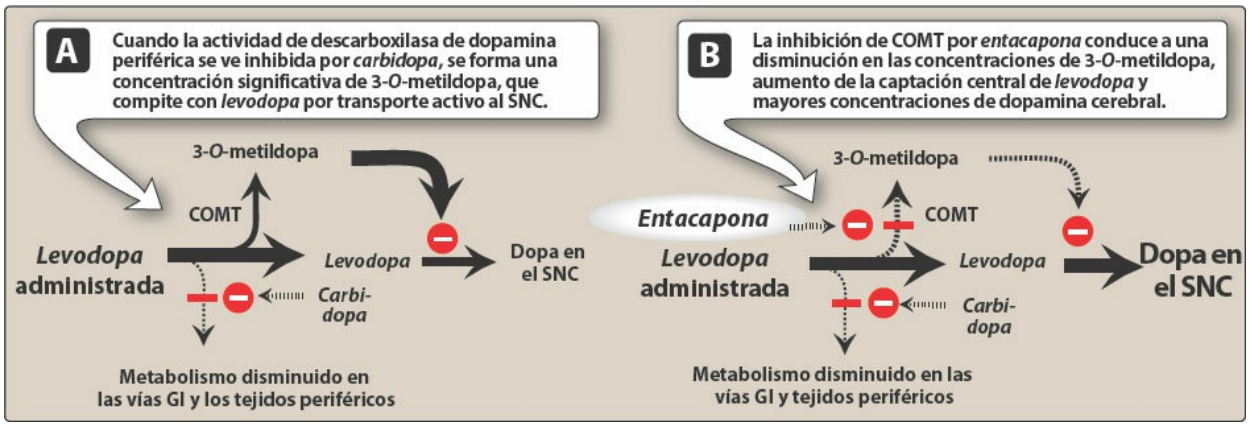


Figura 8-9
Efecto de *entacapona* en la concentración de dopa en el sistema nervioso central (SNC). COMT = catecol-*O*-metiltransferasa.

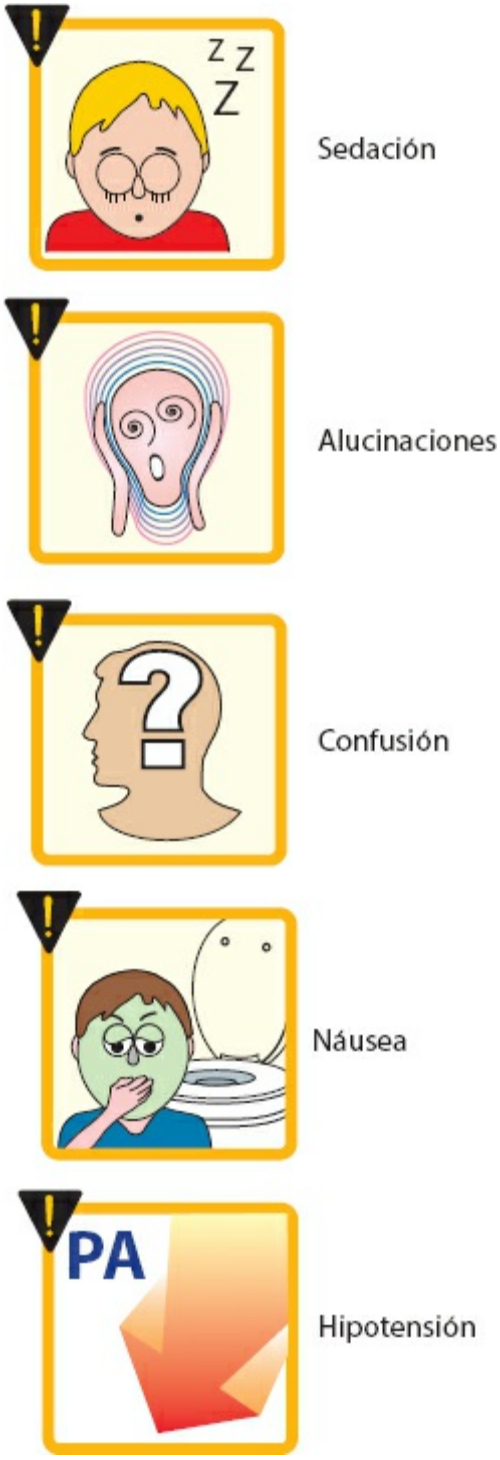


Figura 8-10
Algunos efectos adversos de los agonistas de dopamina.

D. Agonistas del receptor de dopamina

Este grupo de compuestos antiparkinsonianos incluye *bromocriptina,* un derivado de la ergotamina, y los fármacos no ergotamínicos *ropinirol, pramipexol, rotigotina* y *apomorfina.* Estos agentes tienen una mayor duración de acción que *levodopa* y son efectivos en pacientes que exhiben fluctuaciones en respuesta a *levodopa.* El tratamiento inicial con estos fármacos se relaciona con un menor riesgo de desarrollar discinesias y fluctuaciones motoras en comparación con

pacientes que empezaron con *levodopa. Bromocriptina, pramipexol* y *ropinirol* son efectivos en pacientes con enfermedad de Parkinson complicada por fluctuaciones motoras y discinesias. Sin embargo, estos fármacos son ineficaces en pacientes que no han respondido a *levodopa. Apomorfina* es un agonista dopamínico inyectable que se usa en etapas graves y avanzadas de la enfermedad para complementar los medicamentos orales. Los efectos adversos limitan en gran medida la utilidad de los agonistas de dopamina (figura 8-10).

1. **Bromocriptina:** las acciones del derivado de la ergotamina *bromocriptina* son similares a los de *levodopa,* excepto que son frecuentes alucinaciones, confusión, delirio, náusea e hipotensión ortostática, en tanto que la discinesia es menos prominente. En la enfermedad psiquiátrica, *bromocriptina* puede hacer que el trastorno mental empeore. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica debido al riesgo de vasoespasmo. Debido a que *bromocriptina* es un derivado de la ergotamina, tiene el potencial de causar fibrosis pulmonar y retroperitoneal.
2. **Apomorfina, pramipexol, ropinirol y rotigotina:** estos son agonistas dopamínicos no ergotamínicos que están aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Ropinirol* también está indicado para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. *Pramipexol* y *ropinirol* son agentes con actividad por vía oral. *Apomorfina* y *rotigotina* están disponibles en sistemas inyectables y de administración transdérmica, respectivamente. *Apomorfina* se usa para el manejo agudo del fenómeno de hipomovilidad "apagado" en la enfermedad de Parkinson avanzada. *Rotigotina* se administra como parche transdérmico una vez al día que proporciona incluso concentraciones farmacológicas a lo largo de 24 horas. Estos agentes alivian los déficits motores en pacientes que nunca han tomado *levodopa* y también en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que se tratan con *levodopa.* Los agonistas de dopamina pueden retrasar la necesidad de usar *levodopa* en la enfermedad de Parkinson temprana y pueden disminuir la dosis de *levodopa* en la enfermedad de Parkinson avanzada. A diferencia de los derivados de ergotamina, estos agentes no exacerban los trastornos vasculares periféricos o causan fibrosis. La náusea, alucinaciones, insomnio, mareo, estreñimiento e hipotensión ortostática son efectos adversos de estos fármacos, pero las discinesias son menos frecuentes que con *levodopa* (figura 8-11). *Pramipexol* se excreta sobre todo sin cambios en la orina y se requieren ajustes de la dosis en la disfunción renal. Los antibióticos fluoroquinolona y otros inhibidores de la enzima del citocromo P450 (CP450) 1A2 (p. ej., *fluvoxamina*) pueden inhibir el metabolismo de *ropinirol,* lo que requiere un ajuste en la dosificación de *ropinirol.* En la figura 8-12 se resumen algunas propiedades de los agonistas de dopamina.

E. Amantadina

Se descubrió de forma accidental que el fármaco antiviral *amantadina* tiene una acción antiparkinsoniana. *Amantadina* tiene varios efectos sobre una variedad de neurotransmisores implicados en el parkinsonismo, lo que incluye aumentar la

liberación de dopamina, bloquear los receptores colinérgicos e inhibir el tipo *N*-metilo-D-aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato. El fármaco puede causar inquietud, agitación, confusión y alucinaciones y, a dosis elevadas, puede inducir psicosis tóxica aguda. También pueden ocurrir hipotensión ortostática, retención urinaria, edema periférico y boca seca. *Amantadina* es menos eficaz que *levodopa* y se desarrolla tolerancia con mayor facilidad. Sin embargo, *amantadina* tiene menos efectos adversos.

F. Agentes antimuscarínicos

Los agentes antimuscarínicos son mucho menos eficaces que *levodopa* y desempeñan solo una función adyuvante en el tratamiento antiparkinsoniano. Las acciones de *benztropina* y *trihexifenidilo* son similares, aunque pacientes individuales pueden responder de forma más favorable a un fármaco o a otro. El bloqueo de la transmisión colinérgica produce efectos similares al aumento de la transmisión dopaminérgica, dado que ayuda a corregir el desequilibrio en la actividad de dopamina/acetilcolina (figura 8-4). Estos agentes pueden inducir cambios en el estado de ánimo y confusión y producen xerostomía, estreñimiento y problemas visuales típicos de los bloqueadores muscarínicos (*véase* el capítulo 5). Interfieren con la peristalsis gastrointestinal y están contraindicados en pacientes con glaucoma, hiperplasia prostática o estenosis pilórica.

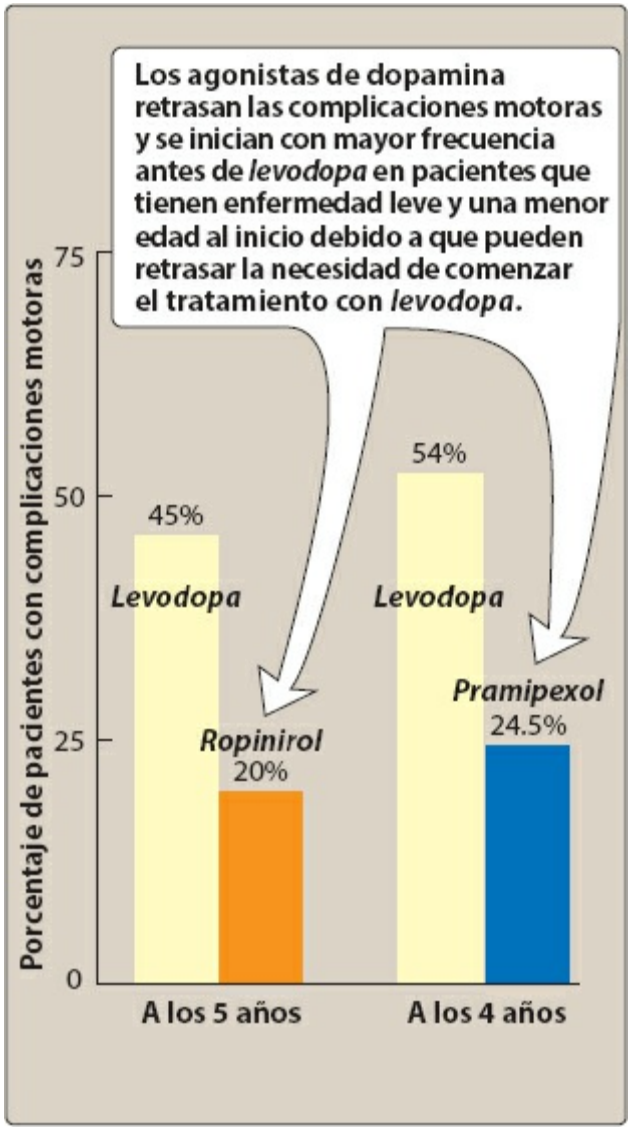


Figura 8-11
Complicaciones motoras en pacientes tratados con *levodopa* o agonistas de la dopamina.

VII. FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia de tipo Alzheimer tiene tres características distintivas: 1) acumulación de placas seniles (acumulaciones β-amiloide), 2) formación de numerosos haces neurofibrilares y 3) pérdida de neuronas corticales, en especial colinérgicas. Los tratamientos actuales buscan ya sea mejorar la transmisión colinérgica dentro del SNC o prevenir acciones excitotóxicas que resultan de la sobreestimulación de los receptores de NMDA-glutamato en áreas selectas del cerebro. La intervención farmacológica para la enfermedad de Alzheimer solo es paliativa y proporciona un modesto beneficio a corto plazo. Ninguno de los agentes terapéuticos disponibles altera el proceso neurodegenerativo subyacente.

Característica	*Pramipexol*	*Ropinirol*	*Rotigotina*
Biodisponibilidad	>90%	55%	45%
V_d	7 L/kg	7.5 L/kg	84 L/kg
Vida media	8 h[1]	6 h	7 h[3]
Metabolismo	Insignificante	Extenso	Extenso
Eliminación	Renal	Renal[2]	Renal[2]

Figura 8-12
Propiedades farmacocinéticas de los agonistas de dopamina *pramipexol, ropinirol* y *rotigotina*. V_d = volumen de distribución. [1] Aumenta a 12 horas en pacientes mayores de 65 años de edad. [2] Menos de 10% excretado sin cambios. [3] Administrado como parche transdérmico una vez al día.

A. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Numerosos estudios han relacionado la pérdida progresiva de neuronas colinérgicas y presumiblemente a transmisión colinérgica dentro de la corteza a la pérdida de memoria que es un síntoma característico de la enfermedad de Alzheimer. Se ha postulado que la inhibición de acetilcolinesterasa (AChE) dentro del SNC mejora la transmisión colinérgica al menos en aquellas neuronas que siguen funcionando. Los inhibidores reversibles de AChE aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluyen *donepezilo, galantamina* y *rivastigmina.* Estos agentes tienen cierta selectividad para AChE en el SNC, en comparación con la periferia. *Galantamina* también puede aumentar la acción de acetilcolina en los receptores nicotínicos en el SNC. En el mejor de los casos, estos compuestos pueden proporcionar una reducción modesta en la velocidad de pérdida de la función cognitiva en los pacientes con Alzheimer. *Rivastigmina* es el único agente aprobado para el manejo de la demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson y también el único inhibidor de AChE disponible como formulación transdérmica. *Rivastigmina* se hidroliza mediante AChE a un metabolito carbamilado y no tiene interacciones con fármacos que alteran la actividad de las enzimas CYP450. Los otros agentes son sustratos para CYP450 y tienen un potencial para estas interacciones. Los efectos adversos comunes incluyen náusea, diarrea, vómito, anorexia, temblores, bradicardia y calambres musculares (figura 8-13).

B. Antagonista del receptor de NMDA

La estimulación de los receptores de glutamato en el SNC al parecer es crítica para la formación de ciertas memorias. Sin embargo, la estimulación excesiva de los receptores de glutamato, en especial del tipo NMDA, puede resultar en efectos excitotóxicos de las neuronas y se sugiere como un mecanismo para procesos neurodegenerativos o apoptósicos (muerte celular programada). La unión de glutamato al receptor de NMDA ayuda en la abertura de un canal iónico que permite que el Ca^{2+} entre en la neurona. El Ca^{2+} intracelular en exceso puede activar una variedad de procesos que a la larga daña las neuronas y conduce a apoptosis. *Memantina* es un antagonista del receptor de NMDA indicado para enfermedad de Alzheimer moderada a grave. Actúa al bloquear el receptor NMDA y limitar la entrada de Ca^{2+} a la neurona, de modo que no se alcancen

concentraciones tóxicas. *Memantina* es bien tolerada, con pocos eventos adversos dependientes de la dosis. Los efectos adversos esperados, como confusión, agitación e inquietud, con frecuencia son indistinguibles de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Considerando su diferente mecanismo de acción y posibles efectos neuroprotectores, *memantina* a menudo se administra en combinación con un inhibidor de AChE.

Figura 8-13
Efectos adversos de los inhibidores de AChE.

VIII. FÁRMACOS USADOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmunitaria del SNC. El curso de la esclerosis múltiple es variable. Para algunos, la esclerosis múltiple puede consistir de uno o dos episodios neurológicos agudos. En otros, es una enfermedad crónica, con recaídas o progresiva que puede abarcar de 10 a 20 años. Históricamente, los corticosteroides (p. ej., *dexametasona* y *prednisona*) se han usado para tratar las exacerbaciones agudas de la enfermedad. También se han usado agentes quimioterapéuticos, como *ciclofosfamida* y *azatioprina*.

A. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Los fármacos aprobados en la actualidad para la esclerosis múltiple están indicados para disminuir las tasas de recaída o, en algunos casos, prevenir la acumulación de discapacidad. El principal objetivo de estos medicamentos es modificar la respuesta inmunitaria mediante la inhibición de procesos inflamatorios mediados por leucocitos que eventualmente pueden conducir a daño en la vaina de mielina y comunicación axonal disminuida o inapropiada entre las células.

1. **Interferón β_{1a} e interferón β_{1b}:** los efectos inmunomoduladores de *interferón* ayudan a disminuir las respuestas inflamatorias que conducen a la desmielinización de las vainas axonales. Los efectos adversos de estos medicamentos pueden incluir depresión, reacciones en el sitio de inyección local, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas similares a la gripe.
2. **Glatiramer:** *glatiramer* es un polipéptido sintético que se parece a la proteína mielina y puede actuar como un señuelo para el ataque a los linfocitos T. Algunos pacientes experimentan una reacción posterior a la inyección que incluye rubor, dolor torácico, ansiedad y prurito. Suele ser autolimitada.
3. **Fingolimod:** *fingolimod* es un fármaco oral que altera la migración de linfocitos, lo que resulta en menos linfocitos en el SNC. *Fingolimod* puede causar bradicardia de la primera dosis y se relaciona con un mayor riesgo de infección y edema macular.
4. **Teriflunomida:** *teriflunomida* es un inhibidor de la síntesis de pirimidina oral que conduce a una menor concentración de linfocitos activos en el SNC. *Teriflunomida* puede causar enzimas hepáticas elevadas. Debe evitarse en el embarazo.
5. **Fumarato de dimetilo:** *el fumarato de dimetilo* es un agente oral que puede alterar la respuesta celular al estrés oxidativo para reducir la progresión de la enfermedad. Los eventos adversos más frecuentes pueden ser rubor y dolor abdominal.
6. **Anticuerpos monoclonales:** *alemtuzumab, daclizumab, natalizumab* y *ocrelizumab* son anticuerpos monoclonales indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Ocrelizumab* es el primer agente en aprobarse para las formas progresivas primarias de la enfermedad. Estos agentes pueden

relacionarse con toxicidades significativas, como leucoencefalopatía multifocal progresiva con *natalizumab*, infecciones graves con *daclizumab* y *alemtuzumab,* y trastornos autoinmunitarios con *alemtuzumab.* Como tales, estos agentes pueden reservarse para pacientes en quienes han fallado otros tratamientos.

B. Tratamiento sintomático

Muchas clases diferentes de fármacos se usan para manejar los síntomas de esclerosis múltiples como espasticidad, estreñimiento, disfunción vesical y depresión. *Dalfampridina,* un bloqueador oral de los canales de potasio, mejora las velocidades para caminar en pacientes con esclerosis múltiple. Es el primer fármaco aprobado para este uso.

IX. FÁRMACOS USADOS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras, lo que resulta en la capacidad para iniciar o controlar el movimiento muscular. *Riluzol* y *edaravona* están indicados para el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica. Se cree que *riluzol,* un agonista oral del receptor de NMDA, actúa al inhibir la liberación de glutamato y bloquear los canales de sodio. *Riluzol* puede mejorar los tiempos de supervivencia en pacientes que sufren de esclerosis lateral amiotrófica. *Edaravona* es un eliminador intra veno so de radicales libres y un antioxidante que puede hacer más lenta la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

8.1 Un hombre de 75 años de edad con enfermedad de Parkinson moderada ya no está respondiendo al tratamiento anticolinérgico para sus temblores y bradicinesia. ¿Qué combinación de fármacos antiparkinsonianos es el plan de tratamiento apropiado?

A. Amantadina, carbidopa y entacapona
B. Levodopa, carbidopa y entacapona
C. Pramipexol, carbidopa y entacapona
D. Ropinirol, carbidopa y selegilina

Respuesta correcta = B. Para reducir la dosis de levodopa y sus efectos secundarios periféricos, se coadministra el inhibidor de descarboxilasa periférico con carbidopa. Como resultado de esta combinación, hay más levodopa disponible para el metabolismo mediante catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) a 3-*O*-metildopa que compite con levodopa por el proceso de transporte activo en el SNC. Al administrar entacapona (un inhibidor de COMT), el producto competidor no se forma y más levodopa entra al cerebro. Las otras opciones no son apropiadas debido a que ni la descarboxilasa periférica ni COMT o monoaminooxidasa metabolizan amantadina o el agonista de dopamina de acción directa ropinirol y pramipexol; así, carbidopa y entacapona solo deben administrase con levodopa, de otro modo no están contribuyendo a la respuesta clínica del paciente.

8.2 ¿Al incluir cuál de los siguientes fármacos en el tratamiento pueden disminuirse los efectos adversos

periféricos de levodopa, que incluyen náusea, hipotensión y arritmias cardiacas?

A. Amantadina
B. Ropinirol
C. Carbidopa
D. Entacapona

Respuesta correcta = C. Carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de levodopa a dopamina, con lo que disminuye los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares de levodopa. Los otros agentes enlistados no reducen los efectos adversos de levodopa.

8.3 ¿Qué fármaco antiparkinsoniano puede causar vasoespasmo?

A. Amantadina
B. Bromocriptina
C. Entacapona
D. Ropinirol

Respuesta correcta = B. Bromocriptina es un agonista del receptor de dopamina que puede causar vasoespasmo. Está contraindicado en pacientes con enfermedad vascular periférica. Ropinirol estimula directamente los receptores de dopamina, pero no causa vasoespasmo. Los otros fármacos no actúan directamente sobre los receptores de dopamina.

8.4 ¿Los fármacos que aumentan la transmisión en qué receptor pueden causar una mejoría modesta en la memoria de pacientes con enfermedad de Alzheimer?

A. Adrenérgico
B. Colinérgico
C. Dopaminérgico
D. Serotonérgico

Respuesta correcta = B. Los inhibidores de AChE, como galantamina, aumentan la transmisión colinérgica en el SNC y pueden causar un retraso modesto en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La mayor transmisión en los otros tipos de receptores enlistados no resulta en una mejoría de la memoria

8.5 Una mujer de 70 años de edad con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer se ha tratado con un inhibidor de la acetilcolinesterasa durante 6 meses a dosis máxima con un efecto mínimo. ¿Qué medicamento es un antagonista receptor de glutamato que puede proporcionar un beneficio añadido para el manejo de sus síntomas moderados a graves de enfermedad de Alzheimer?

A. Rivastigmina
B. Pramipexol
C. Memantina
D. Galantamina

Respuesta correcta = C. Cuando se combina con un inhibidor de acetilcolinesterasa, memantina tiene una eficacia modesta para mantener a los pacientes con Alzheimer en o por arriba de valores iniciales por al menos 6 meses y puede retrasar la progresión de la enfermedad. A la fecha no está aprobada para afección cognitiva leve o enfermedad de Alzheimer leve.

8.6 Un paciente del sexo masculino de 80 años de edad con enfermedad de Alzheimer moderada recibió un esquema breve de un medicamento oral para la enfermedad de Alzheimer y experimentó náusea frecuente, junto con dificultad para tragar el medicamento. ¿Cuál es el mejor agente para manejar la enfermedad de Alzheimer en este paciente?

A. Rivastigmina
B. Donepezilo
C. Memantina
D. Rotigotina

Respuesta correcta = A. Rivastigmina es el único agente disponible como sistema de administración

transdérmica (parche) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. También puede usarse para la demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson. El uso diario del parche de rivastigmina proporciona concentraciones estables del fár maco para tratar la enfermedad de Alzheimer, con una posible incidencia reducida de náusea. Rotigotina está disponible como un sistema de administración transdérmica; sin embargo, está indicada para la enfermedad de Parkinson y no para la enfermedad de Alzheimer.

8.7 ¿Qué medicamento beneficiaría a una paciente mujer de 55 años de edad recientemente diagnosticada con esclerosis lateral amiotrófica?

A. Pramipexol
B. Galantamina
C. Riluzol
D. Glatiramer

Respuesta correcta = C. Riluzol está aprobado para la enfermedad debilitante y letal que es la enfermedad lateral amiotrófica. Se usa para, en condiciones ideales, retrasar la progresión y necesidad de apoyo con respirador en pacientes graves. Se cree que funciona al disminuir la liberación de glutamato de la terminal presináptica.

8.8 Una mujer de 48 años de edad con recaída de esclerosis múltiple tiene reacciones adversas intolerables a interferón beta (depresión) y fumarato de dimetilo (angioedema) y ahora requiere una opción terapéutica alternativa. ¿Qué medicamento es más apropiado para esta paciente?

A. Riluzol
B. Rotigotina
C. Teriflunomida
D. Galantamina

Respuesta correcta = C. Se cree que teriflunomida ejerce sus efectos modificadores de la enfermedad y antiinflamatorios al inhibir la enzima deshidrogenasa de dihidroorotato para reducir la síntesis de pirimidina. Teriflunomida puede proporcionar una opción de tratamiento alternativa con un perfil diferente de efectos secundarios en comparación con los dos tratamientos previos que se intentaron. Los otros agentes no están indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

8.9 ¿Qué agente puede causar temblores como un efecto adverso y, por tanto, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar de que también está indicado para el tratamiento de la demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson?

A. Benztropina
B. Rotigotina
C. Rivastigmina
D. Fumarato de dimetilo

Respuesta correcta = C. Aunque rivastigmina es un inhibidor de acetilcolinesterasa que puede causar temblores como un efecto adverso, su uso no está contraindicado en pacientes con enfermedad de Parkinson, debido a que este agente es el único medicamento aprobado para la demencia por enfermedad de Parkinson. Debe usarse con precaución, ya que puede empeorar los temblores de relación parkinsoniana. Suele tener lugar una discusión sobre los riesgos y beneficios con el paciente y el cuidador antes de que se use rivastigmina.

8.10 Un paciente, hombre de 50 años de edad con esclerosis múltiple progresiva secundaria, presenta dificultad continuada para caminar antes de que lo domine la fatiga. ¿Qué agente puede ser benéfico para mejorar la velocidad con la que camina y la discapacidad en este paciente?

A. Dalfampridina
B. Donepezilo
C. Riluzol
D. Bromocriptina

Respuesta correcta = A. Dalfampridina es un bloqueador del canal de potasio que ejerce su efecto

terapéutico en la esclerosis múltiple mediante el bloqueo del canal de potasio y se ha demostrado que mejora la velocidad al caminar y la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple. Es el único agente que está indicado para mejorar la velocidad de caminata en pacientes con esclerosis múltiple. Los otros agentes no están indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

9

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

Los trastornos que se relacionan con la ansiedad están entre los trastornos mentales más frecuentes. La ansiedad es un estado de tensión desagradable, aprehensión o inquietud (un miedo que surge de una fuente ya sea conocida o desconocida). Los síntomas físicos de la ansiedad grave son similares a los del miedo (como taquicardia, sudoración, temblores y palpitaciones) e incluyen activación simpática. Los episodios de ansiedad leve son experiencias vitales frecuentes y su tratamiento no se justifica. Sin embargo, la ansiedad grave, crónica y debilitante puede tratarse con fármacos contra la ansiedad (en ocasiones llamados ansiolíticos) o alguna forma de psicoterapia. Debido a que muchos medicamentos contra la ansiedad también causan cierta sedación, pueden usarse en clínica como fármacos ansiolíticos y como hipnóticos (que inducen el sueño). La figura 9-1 resume los fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Algunos antidepresivos también están indicados para ciertos trastornos de ansiedad; sin embargo, se analizarán con los antidepresivos (*véase* el capítulo 10).

II. BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son fármacos ansiolíticos ampliamente usados. Han sustituido a los barbitúricos y a *meprobamato* en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, debido a que las benzodiazepinas por lo general se consideran más seguras y más efectivas (figura 9-2). Aunque las benzodiazepinas se usan con frecuencia, no necesariamente son la mejor opción para la ansiedad o el insomnio. Ciertos antidepresivos con acción ansiolítica, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se prefieren en muchos casos y los hipnóticos no benzodiazepínicos y los antihistamínicos pueden ser preferibles para el insomnio.

A. Mecanismo de acción

Los sitios para las acciones de las benzodiazepinas son los receptores de ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$). [Nota: GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central (SNC)]. Los receptores $GABA_A$ están compuestos

de una combinación de cinco subunidades α, β y γ que abarcan la membrana postsináptica (figura 9-3). Para cada subunidad existen muchos subtipos (p. ej., hay seis subtipos de la subunidad α). La unión de GABA a su receptor desencadena una abertura del canal iónico central, permitiendo el paso de cloro a través del poro. La entrada de los iones de cloro causa hiperpolarización de la neurona y disminuyen la neurotransmisión al inhibir la formación de potenciales de acción. Las benzodiazepinas modulan los efectos de GABA al unirse a un sitio de alta afinidad específico (distinto del sitio de unión de GABA) ubicado en la interfaz de la subunidad α y la subunidad γ en el receptor $GABA_A$ (figura 9-3). Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de las aberturas del canal producidas por GABA. Los efectos clínicos de las benzodiazepinas individuales se correlacionan bien con la afinidad de unión de cada fármaco para el complejo de receptor GABA-canales del ion cloro.

Figura 9-1
Resumen de los fármacos ansiolíticos e hipnóticos.

B. Acciones

Todas las benzodiazepinas exhiben las siguientes acciones a cierto grado:

1. Reducción de la ansiedad: a dosis bajas, las benzodiazepinas son ansiolíticos.

Se cree que reducen la ansiedad al aumentar de forma selectiva la transmisión GABAérgica en las neuronas que tienen la subunidad α_2 en sus receptores $GABA_A$, con lo que inhiben los circuitos neuronales en el sistema límbico del cerebro.

2. **Sedante/hipnótica:** todas las benzodiazepinas tienen propiedades sedantes y calmantes y algunas pueden producir hipnosis (sueño producido de forma artificial) a dosis mayores. Los efectos hipnóticos son mediados por los receptores α_1-$GABA_A$.

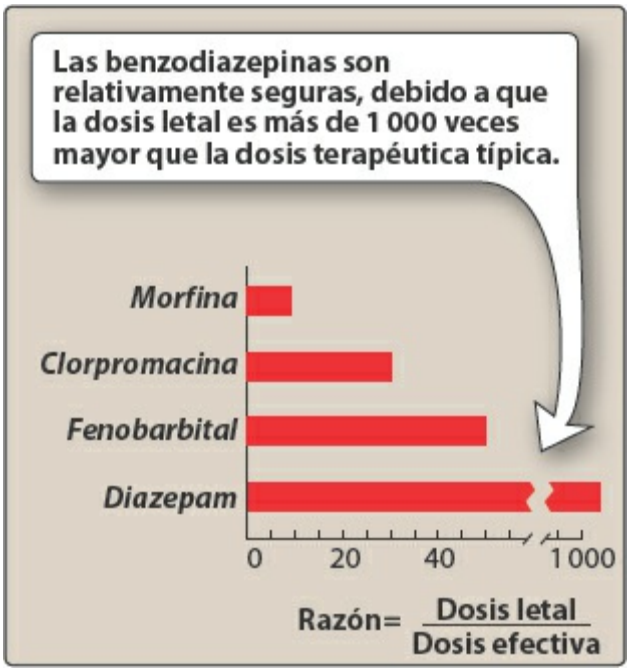


Figura 9-2
Razón de dosis letal a dosis efectiva para *morfina* (un opioide, *véase* el capítulo 14), *clorpromacina* (un antipsicótico, *véase* el capítulo 11), y los fármacos ansiolíticos, hipnóticos, *fenobarbital* y *diazepam*.

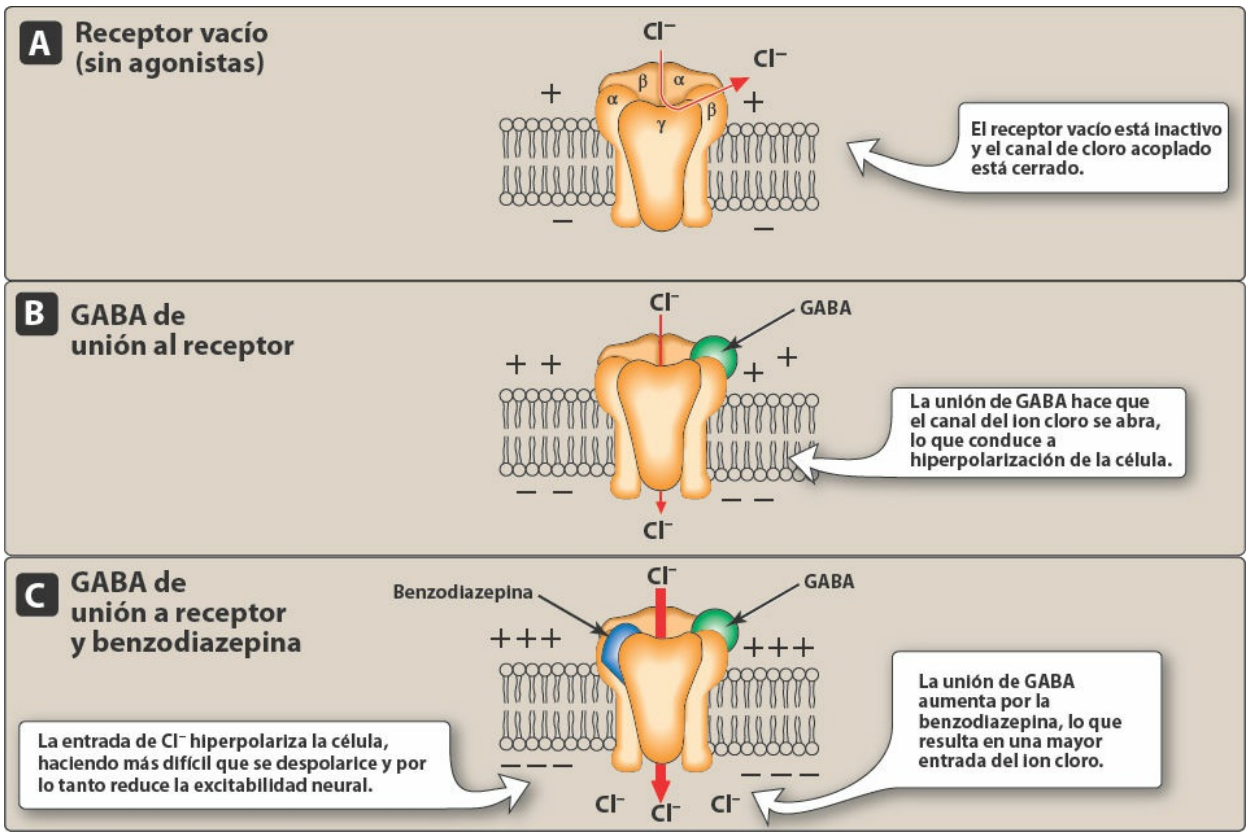


Figura 9-3
Diagrama esquemático del complejo benzodiazepina-GABA-canal de iones de cloro. GABA = γ-ácido butírico.

3. **Amnesia anterógrada:** la afección temporal de la memoria con el uso de benzodiazepinas también está mediada por los receptores α_1-$GABA_A$. La capacidad para aprender y formar nuevas memorias también está alterada.

4. **Anticonvulsivante:** este efecto está mediado de forma parcial, aunque no por completo, por los receptores α_1-$GABA_A$.

5. **Relajante muscular:** a dosis elevadas, las benzodiazepinas relajan la espasticidad de los músculos esqueléticos, probablemente al aumentar la inhibición presináptica en la médula espinal, donde los recep tores α_2-$GABA_A$ están ubicados en gran medida. [Nota: *baclofeno* es un relajante muscular que se cree afecta a los receptores GABA a nivel de la columna vertebral].

C. Usos terapéuticos

Las benzodiazepinas individuales muestran pocas diferencias en sus propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y sedantes. Sin embargo, las consideraciones farmacocinéticas con frecuencia son importantes al momento de elegir entre una y otra benzodiazepina.

1. **Trastornos de ansiedad:** las benzodiazepinas son efectivas para el tratamiento de la ansiedad relacionada con trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, ansiedad por desempeño y fobias extremas, como miedo a volar. Las benzodiazepinas también son útiles para

tratar la ansiedad relacionada con la depresión y la esquizofrenia. Estos fármacos deben reservarse para la ansiedad grave y no deben usarse en el manejo del estrés de la vida cotidiana. Debido a su potencial adictivo, solo deben reservarse durante periodos breves. Los agentes de acción más prolongada, como *clonazepam, lorazepam* y *diazepam* a menudo se prefieren en pacientes con ansiedad que requieren de un tratamiento prolongado. Los efectos antiansiedad de las benzodiazepinas están menos sujetos a tolerancia que los efectos sedantes e hipnóticos. [Nota: la tolerancia es una disminución de la respuesta a dosis repetidas del fármaco que ocurren cuando se usa por más de 1 a 2 semanas]. Para trastornos de pánico, *alprazolam* es efectivo para tratamiento a corto y largo plazos, aunque puede causar reacciones de abstinencia en aproximadamente 30% de los pacientes.

2. **Trastornos del sueño:** los hipnóticos benzodiacepínicos disminuyen la latencia al inicio del sueño y aumentan la etapa II del sueño de movimiento ocular no rápido. Tanto el sueño de movimiento ocular rápido (MOR) como el sueño de onda lenta disminuyen. En el tratamiento del insomnio, es importante equilibrar el efecto sedante requerido a la hora de ir a la cama con la sedación residual ("resaca o cruda") al despertar. *Triazolam* de acción breve es efectivo para tratar a individuos que tienen problemas para quedarse dormidos. El riesgo de abstinencia e insomnio de rebote es mayor con *triazolam* que con otros agentes. *Temazepam* de acción intermedia es útil para pacientes que experimentan despertares frecuentes y tienen dificultades para quedarse dormidos. *Temazepam* debe administrarse 1 a 2 horas antes de pretender acostarse. *Flurazepam* de acción prolongada se usa rara vez, debido a su vida media extendida, que puede resultar en una sedación diurna excesiva y acumulación del fármaco, en especial en adultos mayores. *Estazolam* y *quazepam* se consideran agentes de acción intermedia y prolongada, respectivamente. En general, los hipnóticos solo deben usarse por un tiempo limitado, por lo general 1 a 3 semanas.

3. **Amnesia:** los agentes de acción más breve a menudo se emplean como premedicación para procedimientos que provocan ansiedad y son desagradables, como endoscopia, procedimientos dentales y angioplastia. Causan una forma de sedación consciente, lo que permite que el paciente sea receptivo a las instrucciones durante estos procedimientos. *Midazolam* es una benzodiazepina usada para facilitar amnesia anterógrada al tiempo que se proporciona sedación antes de la anestesia.

4. **Convulsiones:** *clonazepam* se usa en ocasiones como tratamiento coadyuvante para ciertos tipos de convulsiones, en tanto que *lorazepam* y *diazepam* son los fármacos de elección para terminar el estado epiléptico (*véase* el capítulo 12). Debido a tolerancia cruzada, *clordiacepóxido, cloracepato, diazepam, lorazepam* y *oxazepam,* son útiles en el tratamiento agudo de la abstinencia alcohólica y para reducir el riesgo de convulsiones relacionadas con abstinencia.

5. **Trastornos moleculares:** *diazepam,* es útil en el tratamiento de los espasmos

de músculo esquelético y para tratar la espasticidad de trastornos degenerativos, como esclerosis múltiple y parálisis cerebral.

D. Farmacocinética

1. **Absorción y distribución:** las benzodiazepinas son lipofílicas. Se absorben con rapidez y por completo después de su administración oral, se distribuyen a lo largo del cuerpo y penetran en el sistema nervioso central.
2. **Duración de la acción:** las vidas medias de las benzodiazepinas son de importancia clínica debido a que la duración de la acción puede determinar la utilidad terapéutica. Las benzodiazepinas pueden dividirse a grandes rasgos en grupos de acción breve, intermedia y prolongada (figura 9-4). Los agentes de acción más prolongada forman metabolitos activos con vidas medias prolongadas. Sin embargo, ***con ciertas benzodiazepinas, la duración clínica de acción no se correlaciona con la vida media real*** (de lo contrario, una dosis de *diazepam* podría, concebiblemente, administrarse cada tercer día, considerando su vida media prolongada y sus metabolitos activos). Esto puede deberse a las tasas de disociación del receptor en el SNC y la redistribución subsecuente a los tejidos grasos y otras áreas.
3. **Destino:** la mayoría de las benzodiazepinas, incluyendo *clordiacepóxido* y *diazepam,* se metabolizan por el sistema microsómico hepático a compuestos que también son activos. Para estas benzodiazepinas, la vida media aparente del fármaco representa las acciones combinadas del fármaco de origen y sus metabolitos. Las benzodiazepinas se excretan en la orina en forma de glucurónido o metabolitos oxidados. Todas las benzodiazepinas cruzan la placenta y pueden deprimir el SNC del recién nacido si se administran antes del nacimiento. Las benzodiazepinas no se recomiendan para usarse durante el embarazo. Los lactantes también pueden estar expuestos a los fármacos al ingerir la leche materna.

DURACIÓN DE ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS

Acción prolongada

Cloracepato
Clordiacepóxido
Diazepam
Flurazepam
Quazepam

Vida media intermedia

10–20 horas

Estazolam
Lorazepam
Temazepam

Vida media breve

3–8 horas

Alprazolam
Midazolam
Oxazepam
Triazolam

Figura 9-4
Comparación de las duraciones de acción de las benzodiazepinas.

E. Dependencia

Puede desarrollarse dependencia psicológica y física si se administran dosis elevadas de benzodiazepinas por un periodo prolongado. Todas las benzodiazepinas son sustancias controladas. La descontinuación abrupta de estos agentes resulta en síntomas de abstinencia, lo que incluye confusión, ansiedad, agitación, inquietud, insomnio, tensión y (en casos raros) convulsiones. Las benzodiazepinas con una vida media de eliminación breve, como *triazolam,* inducen reacciones de abstinencia más abruptas y graves que aquellas que se observan con fármacos que se eliminan lentamente, como *flurazepam* (figura 9-5).

F. Efectos adversos

La somnolencia y la confusión son los eventos adversos más frecuentes de las benzodiazepinas. Ocurre ataxia a dosis elevadas y obstaculiza las actividades que requieren coordinación motora fina, como manejar un automóvil. Puede ocurrir afección cognitiva (disminución del recuerdo y retención de nuevos conocimientos) con el uso de benzodiazepinas. Las benzodiazepinas deben usarse con cautela en pacientes con enfermedad hepática. El alcohol y otros depresores del SNC potencian los efectos sedantes-hipnóticos de las benzodiazepinas. Sin embargo, las benzodiazepinas son considerablemente menos peligrosas que los fármacos ansiolíticos e hipnóticos más antiguos. Como resultado, una sobredosis del fármaco rara vez es letal a menos que se tomen al mismo tiempo otros depresores centrales, como el alcohol o los opioides.

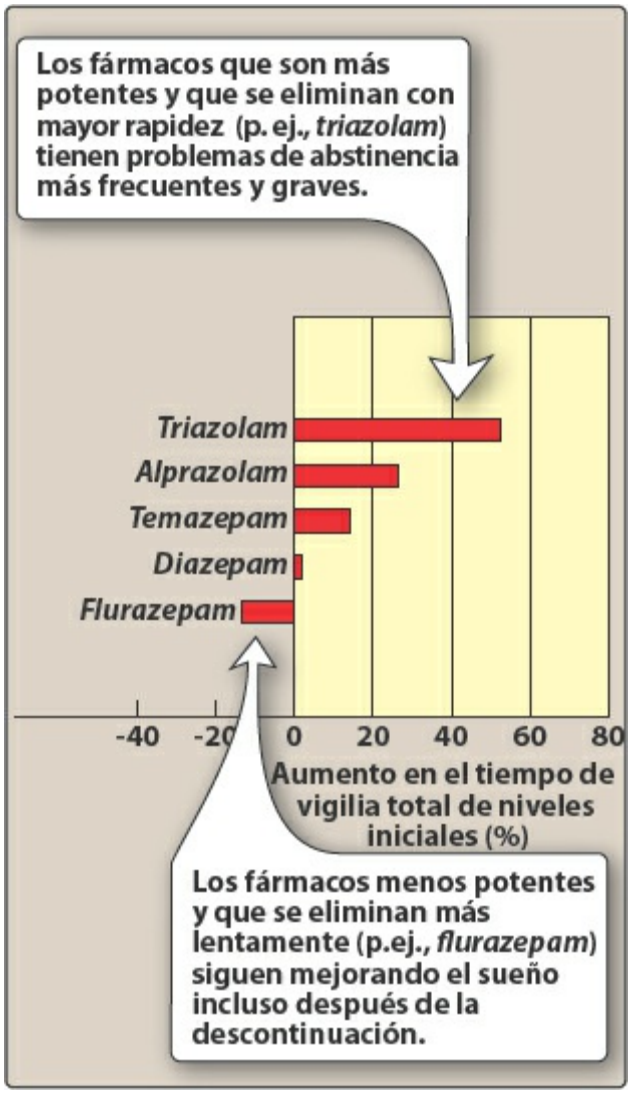


Figura 9-5
Frecuencia de insomnio de rebote resultante de la descontinuación del tratamiento con benzodiazepinas.

III. ANTAGONISTAS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Flumazenilo es el antagonista del receptor GABA que revierte rápidamente los efectos de las benzodiazepinas. El fármaco está disponible solo para administración intravenosa (IV). El inicio es rápido, pero la duración es breve, con una vida media de alrededor de 1 hora. La administración frecuente puede ser necesaria para mantener la reversión de una benzodiazepina de acción prolongada. La administración de *flumazenilo* puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes o causar convulsiones si las benzodiazepinas se usan para controlar actividad convulsiva. También pueden ocurrir convulsiones si el paciente tiene una ingestión mixta con antidepresivos tricíclicos o antipsicóticos. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, náusea, vómito y agitación.

IV. OTROS AGENTES ANSIOLÍTICOS

A. Antidepresivos

Muchos antidepresivos son efectivos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad crónica y deben considerarse como agentes de primera línea, en especial en pacientes con preocupaciones de adicción o dependencia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como *escitalopram* o *paroxetina)* o los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) pueden usarse solos o en combinación con una benzodiazepina durante la primera semana de tratamiento (figura 9-6). Después de 4 a 6 semanas, cuando el antidepresivo empieza a producir un efecto ansiolítico, la dosis de benzodiazepina puede reducirse de forma gradual. En tanto que solo ciertos inhibidores de la recaptación de serotonina o de la recaptación de serotonina/norepinefrina se han aprobado para el tratamiento de los trastornos de ansiedad como trastorno de ansiedad generalizado, la eficacia de estos fármacos probablemente sea más un efecto de clase. El uso a largo plazo de los antidepresivos y las benzodiazepinas para los trastornos de ansiedad a menudo es necesario para mantener un beneficio constante y evitar una recaída.

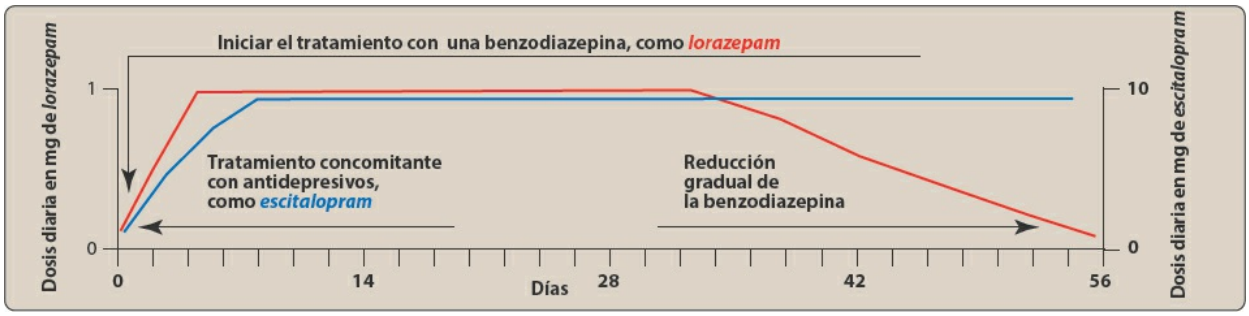


Figura 9-6
Guía de tratamiento para la ansiedad persistente.

B. Buspirona

Buspirona es útil para el tratamiento crónico del trastorno de ansiedad generalizado y tiene una eficacia comparable a la de las benzodiazepinas. Tiene un inicio de acción lento y no es efectiva para el tratamiento a corto plazo o "según se requiera" de la ansiedad aguda. Las acciones de *buspirona* parecen estar mediadas por receptores de serotonina (5-HT_{1A}), aunque también muestra cierta afinidad por los receptores de dopamina D_2 y los receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Así, el modo de acción difiere del de las benzodiazepinas. Además, *buspirona* carece de las propiedades anticonvulsivantes y relajantes musculares de las benzodiazepinas. La frecuencia de efectos adversos es baja, siendo los efectos más frecuentes cefalea, mareo, nerviosismo, náusea y aturdimiento. La sedación y la disfunción psicomotora y cognitiva son mínimas y la dependencia es poco probable. *Buspirona* no potencia la depresión del SNC del alcohol. En la figura 9-7 se comparan los efectos adversos comunes de *buspirona* y la benzodiazepina *alprazolam*.

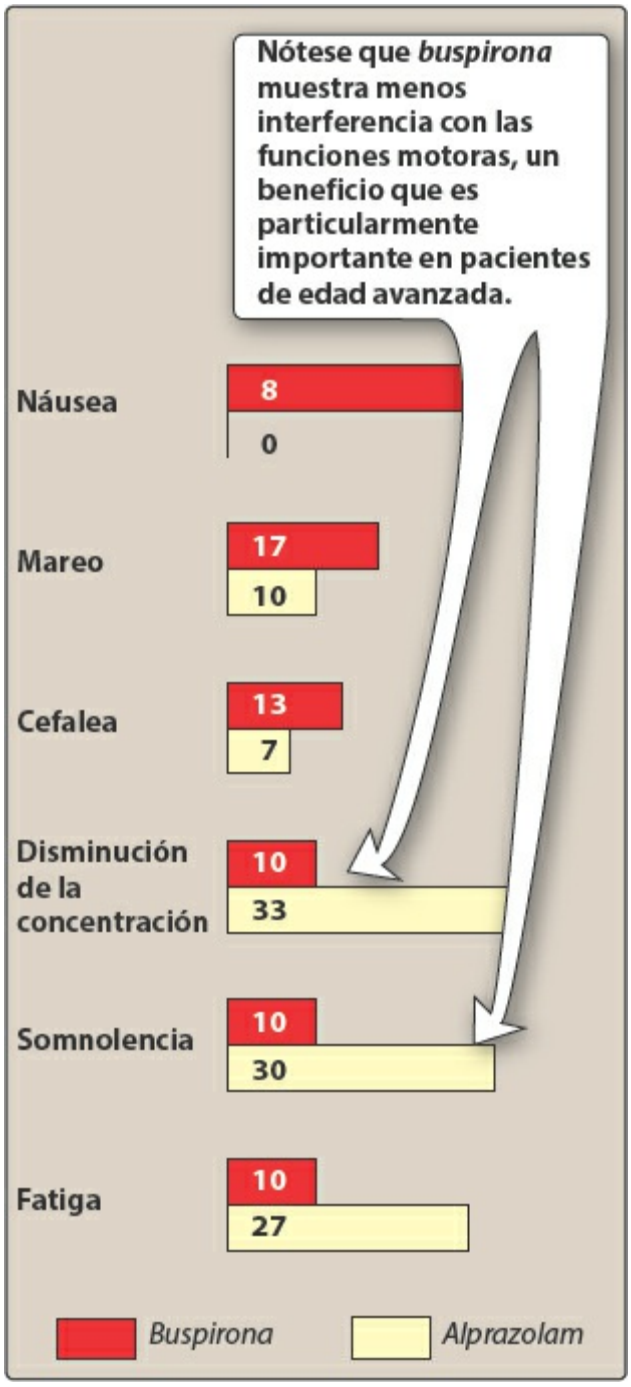


Figura 9-7
Comparación de efectos adversos comunes de *buspirona* y *alprazolam*. Los resultados se expresan como el porcentaje de pacientes que exhiben cada síntoma.

V. BARBITÚRICOS

Los barbitúricos eran anteriormente la base del tratamiento para sedar a los pacientes o para inducir y mantener el sueño. Han sido sustituidos en gran medida por las benzodiazepinas, sobre todo porque los barbitúricos inducen la tolerancia y la dependencia física, son letales en sobredosis y se relacionan con síntomas de abstinencia graves. Todos los barbitúricos son sustancias controladas.

A. Mecanismo de acción

La acción sedante-hipnótica de los barbitúricos se debe a su interacción con los receptores $GABA_A$, que aumentan la transmisión GABAérgica. El sitio de unión de los barbitúricos en el receptor GABA es distinto del de las benzodiazepinas. Los barbitúricos potencian la acción GABA en la entrada de cloro hacia la neurona al prolongar la duración de la abertura de los canales de cloro. Además, los barbitúricos pueden bloquear los receptores de glutamato excitatorios. Estas acciones moleculares conducen a una disminución de la actividad neuronal.

B. Acciones

Los barbitúricos se clasifican de acuerdo con su duración de acción (figura 9-8). *Fenobarbital* de acción prolongada tiene una duración mayor de un día. *Pentobarbital, secobarbital, amobarbital* y *butalbital* son barbitúricos de acción breve.

1. **Depresión del SNC:** a dosis bajas, los barbitúricos producen sedación (tienen un efecto calmante y reducen la excitación). A dosis más elevadas, los fármacos causan hipnosis, seguida de anestesia (pérdida de la sensibilidad o la sensación) y por último, coma y muerte. Así, cualquier grado de depresión del SNC es posible, dependiendo de la dosis. Los barbitúricos no aumentan el umbral de dolor y no tienen propiedades analgésicas. Pueden incluso exacerbar el dolor. El uso crónico conduce a tolerancia.
2. **Depresión respiratoria:** los barbitúricos suprimen la respuesta hipóxica y quimiorreceptora al CO_2 y la sobredosis va seguida de depresión respiratoria y la muerte.

Figura 9-8
Barbitúricos clasificados de acuerdo con sus duraciones de acción.

C. Usos terapéuticos

1. **Anestesia:** los barbitúricos de acción superbreve se han usado históricamente por vía intravenosa para inducir anestesia, pero se han sustituido con otros agentes.
2. **Anticonvulsivantes:** *fenobarbital* tiene actividad anticonvulsivante específica que se distingue de la depresión inespecífica del SNC. Sin embargo, *fenobarbital* puede deprimir el desarrollo cognitivo en niños y disminuir el desempeño cognitivo en adultos y debe usarse para convulsiones solo si otros

tratamientos han fallado. De forma similar, *fenobarbital* puede usarse para el tratamiento del estado epiléptico refractario.

3. **Sedantes/hipnóticos:** los barbitúricos se han usado como sedantes leves para aliviar la ansiedad, la tensión nerviosa y el insomnio. Cuando se usan como hipnóticos, suprimen el sueño MOR más que otras etapas. Sin embargo, el uso de barbitúricos para insomnio ya no se acepta de forma general, dados sus efectos adversos y potencial para tolerancia. *Butalbital* suele usarse en productos en combinación (con *acetaminofén* y *cafeína* o *aspirina* y *cafeína*) como sedante para ayudar en el manejo de las cefaleas por tensión o migraña.

D. Farmacocinética

Los barbitúricos se absorben bien después de su administración oral y se distribuyen en todo el cuerpo. Todos los barbitúricos se redistribuyen del cerebro a las áreas esplácnicas, al músculo esquelético y, finalmente, al tejido adiposo. Los barbitúricos cruzan la placenta con facilidad y pueden deprimir al feto. Estos agentes se metabolizan en el hígado y los metabolitos inactivos se excretan en la orina.

E. Efectos adversos

Los barbitúricos causan somnolencia, alteración de la concentración y afección mental y psicomotora (figura 9-9). Los efectos depresores del SNC de los barbitúricos hacen sinergia con aquellos del *etanol*.

Las dosis hipnóticas de los barbitúricos producen una "resaca o cruda" farmacológica que puede conducir a una capacidad alterada para funcionar normalmente durante varias horas después de despertar. En ocasiones ocurren náusea y mareo. Los barbitúricos inducen enzimas microsómicas del citocromo P450 (CYP450) en el hígado. Por lo tanto, la administración crónica de barbitúricos disminuye la acción de muchos fármacos que son metabolizados por el sistema CYP450. Los barbitúricos están contraindicados en pacientes con porfiria intermitente aguda. La abstinencia abrupta de los barbitúricos puede causar temblores, ansiedad, debilidad, inquietud, náusea y vómito, convulsiones, delirio y paro cardiaco. La abstinencia es mucho más grave que la relacionada con opioides y puede resultar en la muerte. La muerte también puede resultar de sobredosis. La depresión grave de la respiración y la depresión cardiovascular central resultan en un trastorno similar al choque con respiraciones superficiales e infrecuentes. El tratamiento incluye cuidados de apoyo y descontaminación gástrica para ingestiones recientes.

VI. OTROS AGENTES HIPNÓTICOS

A. Zolpidem

El hipnótico *zolpidem* no está estructuralmente relacionado con las benzodiazepinas, pero se une a los receptores $GABA_A$ con relativa selectividad para aquellos con la subunidad α_1. *Zolpidem* no tiene propiedades

anticonvulsivantes o relajantes musculares a dosis hipnóticas. Muestra pocos efectos de abstinencia, exhibe un insomnio por rebote mínimo y ocurre poca tolerancia con el uso prolongado. *Zolpidem* se absorbe rápidamente después de su administración oral. Tiene un inicio de acción rápido y una vida media de eliminación breve (alrededor de 2 a 3 horas). El fármaco proporciona un efecto hipnótico durante aproximadamente 5 horas (figura 9-10). [Nota: también están disponibles un aerosol sublingual y una formulación de liberación extendida. Puede usarse una formulación de tableta sublingual para despertares a mitad de la noche]. *Zolpidem* pasa por oxidación hepática por el sistema CYP450 a productos inactivos. Así, los fármacos como *rifampicina,* que inducen este sistema de encimas, acortan la vida media de *zolpidem,* y los fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4 pueden aumentar la vida media. Los efectos adversos de *zolpidem* incluyen cefalea, mareo, amnesia anterógrada y afección a la mañana siguiente (en particular con las formulaciones de liberación extendida). Se ha reportado sonambulismo, conducir dormido y realizar otras actividades sin estar totalmente despiertos. A diferencia de las benzodiazepinas, a dosis hipnóticas habituales los fármacos no benzodia zepínicos *zolpidem, zaleplón* y *eszopiclona* no alteran de forma significativa las diferentes etapas del sueño y, por lo tanto, a menudo son los hipnóticos preferidos. Los tres agentes son sustancias controladas.

B. Zaleplón

Zaleplón es un hipnótico no benzodiazepínico similar a *zolpidem;* sin embargo, *zaleplón* causa menos efectos residuales sobre la función psicomotora y cognitiva en comparación con *zolpidem* o las benzodiazepinas. Esto puede deberse a su rápida eliminación, con una vida media de aproximadamente 1 hora. El fármaco se metaboliza por CYP3A4.

C. Eszopiclona

Eszopiclona es un hipnótico no benzodiacepínico oral que ha mostrado ser efectivo para el insomnio hasta por 6 meses. *Eszopiclona* se absorbe rápidamente (tiempo para alcanzar el pico máximo, 1 hora), se metaboliza extensivamente por oxidación y desmetilación a través del sistema CYP450 y se excreta sobre todo en la orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas. Los eventos adversos con *eszopiclona* incluyen ansiedad, boca seca, cefalea, edema periférico, somnolencia y gusto desagradable.

Potencial
de adicción

Somnolencia

Náusea

Vértigo

Temblores

Inducción
de enzimas

Figura 9-9
Efectos adversos de los barbitúricos.

Figura 9-10
Inicio y duración de acción de los agentes hipnóticos no benzodiacepínicos usados con frecuencia.

D. Agonistas receptores de melatonina

Ramelteón y *tasimelteón* son agonistas selectivos en los subtipos MT_1 y MT_2 de los receptores de melatonina. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal que ayuda a mantener el ritmo circadiano que subyace al ciclo normal de sueño-vigilia. Se cree que la estimulación de los receptores MT_1 y MT_2 por *ramelteón* y *tasimelteón* induce y promueve el sueño. Tienen un potencial de abuso mínimo y no se ha observado evidencia de dependencia o abstinencia. Por lo tanto, *ramelteón* y *tasimelteón* pueden administrarse a largo plazo. *Ramelteón* está indicado para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para quedarse dormido (aumento de la latencia del sueño). Los efectos adversos frecuentes de *ramelteón* incluyen mareo, fatiga y somnolencia. *Ramelteón* también puede aumentar las concentraciones de prolactina. *Tasimelteón* está indicado para un trastorno de sueño-vigilia distinto a 24 horas, a menudo experimentado por pacientes que están ciegos. Los efectos adversos más frecuentes de *tasimelteón* son cefalea, sueños anormales, aumento en las pruebas de función hepática y posibles infecciones de las vías respiratorias superiores. CYP450 1A2 y 3A4 son las principales isoenzimas requeridas para el metabolismo de *ramelteón* y

tasimelteón, y, así las interacciones fármaco-fármaco son posibles con inductores o inhibidores de estas enzimas.

E. *Antihistamínicos*

Los antihistamínicos con propiedades sedantes, como difenhidramina, *hidroxicina* y *doxilamina* son efectivas para tratar el insomnio situacional leve (véase el capítulo 37). Sin embargo, tienen efectos adversos indeseables (como efectos anticolinérgicos) que las hacen menos útiles que las benzodiazepinas y los no benzodiacepínicos. Los antihistamínicos sedantes se comercializan en numerosos productos de venta libre.

F. Antidepresivos

El uso de antidepresivos sedantes con perfiles antihistamínicos fuertes se mantienen desde hace décadas. *Doxepina,* un agente tricíclico más viejo con mecanismos de inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina de acción antidepresiva y ansiolítica, está aprobada a dosis bajas para el manejo del insomnio. Los antidepresivos, como *trazodona, mirtazapina* y otros antidepresivos tricíclicos anteriores con fuertes propiedades antihistamínicas se usan fuera de su indicación habitual para el tratamiento del insomnio (*véase* el capítulo 10).

G. Suvorexant

Suvorexant es un antagonista del receptor de orexina. La orexina es un neuropéptido que promueve el estar despierto. El antagonismo de los efectos de orexina suprime el impulso de estar despierto de este neuropéptido. Este antagonismo también puede explicar los eventos adversos que son similares a signos de narcolepsia y cataplexia. Se cree que la pérdida de neuronas productoras de orexina es una patología subyacente de la narcolepsia. La somnolencia diurna y el aumento de la ideación suicida son otros eventos adversos informados. *Suvorexant* se metaboliza sobre todo por CYP450 3A4, y, por tanto, puede tener interacciones farmacológicas con inductores o inhibidores de CYP3A4.

La figura 9-11 resume las desventajas y ventajas terapéuticas de algunos fármacos ansiolíticos e hipnóticos.

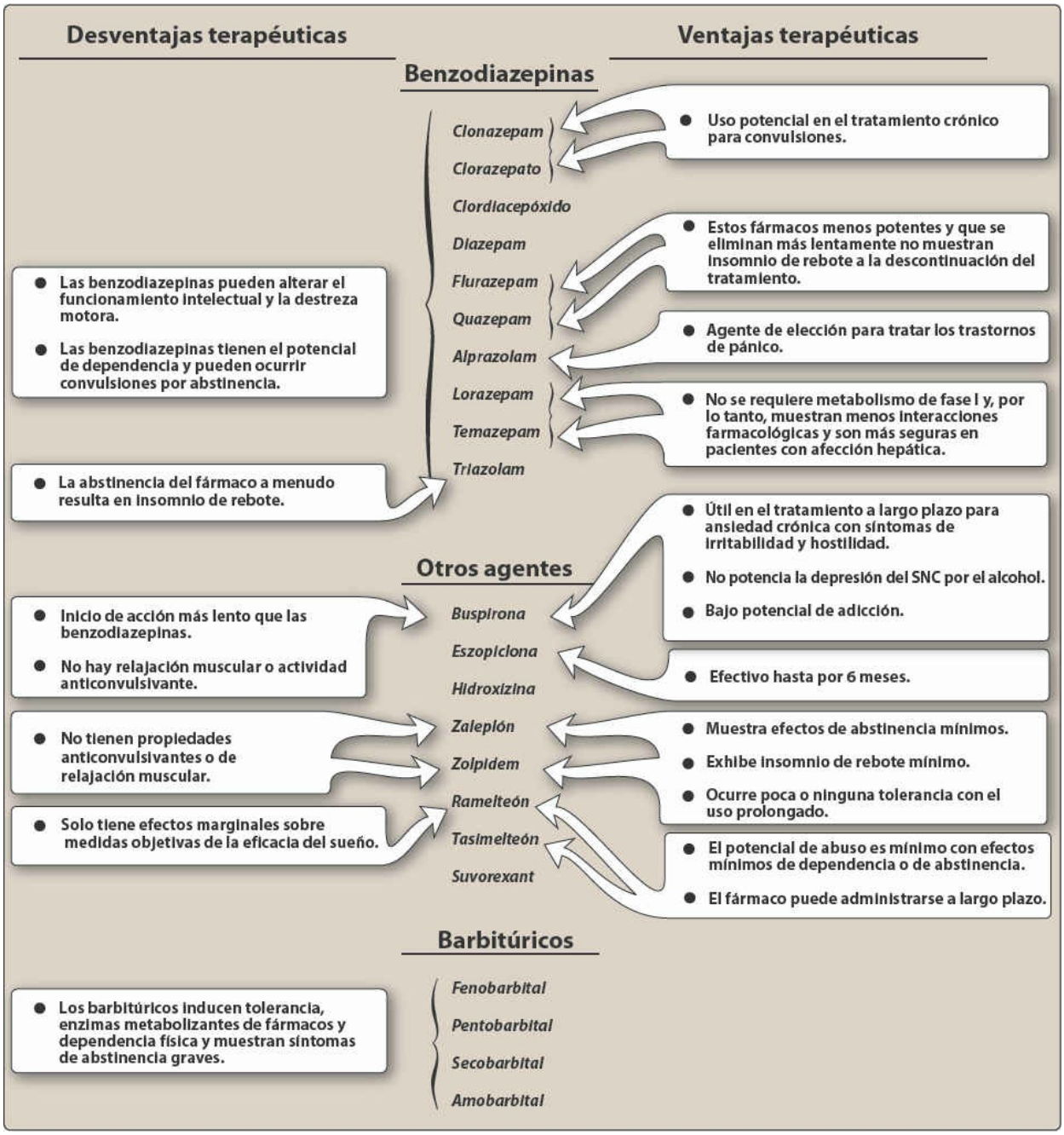


Figura 9-11
Desventajas y ventajas terapéuticas de algunos agentes ansiolíticos e hipnóticos. SNC = sistema nervioso central.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

9.1 ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con las benzodiazepinas?

A. Las benzodiazepinas abren directamente los canales de cloro.
B. Las benzodiazepinas exhiben acciones analgésicas.
C. La mejoría clínica de la ansiedad requiere de 2 a 4 semanas de tratamiento con benzodiazepinas.
D. Todas las benzodiazepinas tienen ciertos efectos sedantes.

Respuesta correcta = D. Aunque todas las benzodiazepinas pueden causar sedación, los fármacos denominados "benzodiazepinas" en la figura 9-1 se promueven para el tratamiento de los trastornos del sueño. Las benzodiazepinas aumentan la unión de $GABA_A$ a su receptor, lo que aumenta la permeabilidad del cloro. Las benzodiazepinas no alivian el dolor, pero pueden reducir la ansiedad relacionada con el dolor. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa, las benzodiazepinas son efectivas en un lapso de horas después de su administración. Las benzodiazepinas no producen anestesia general y por lo tanto son fármacos relativamente seguros con un índice terapéutico elevado.

9.2 ¿Cuál de los siguientes es un hipnótico de acción breve?

A. Fenobarbital
B. Diazepam
C. Clordiacepóxido
D. Triazolam

Respuesta correcta = D. Triazolam es un agente hipnótico de acción breve. Causa poca sedación diurna. Los otros medicamentos enlistados tienen una acción más prolongada con vidas medias más largas.

9.3 ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con los agentes ansiolíticos e hipnóticos?

A. Diazepam y fenobarbital inducen el sistema de la enzima del citocromo P450.
B. Fenobarbital es útil en el tratamiento de la porfiria intermitente aguda.
C. Fenobarbital induce depresión respiratoria, que aumenta por el consumo de etanol.
D. Buspirona tiene acciones similares a las de las benzodiazepinas.

Respuesta correcta = C. Los barbitúricos y el etanol son una combinación potencialmente letal debido al riesgo elevado de depresión respiratoria. Solo fenobarbital induce fuertemente la síntesis del sistema de citocromo P450 hepático-metabolización de fármacos. Fenobarbital está contraindicado en el tratamiento de la porfiria intermitente aguda. Buspirona carece de las propiedades anticonvulsivantes y relajantes musculares de las benzodiazepinas y solo causa sedación mínima.

9.4 Un hombre de 45 años de edad que se ha lastimado en un accidente automovilístico llega a la sala de urgencias. Sus concentraciones de alcohol en sangre al ingreso son de 275 mg/dL. Los registros del hospital muestran una hospitalización previa por convulsiones relacionadas con alcohol. Su esposa confirma que ha estado bebiendo en abundancia durante 3 semanas. ¿Qué tratamiento debe proporcionársele al paciente si presenta abstinencia?

A. No se requiere de tratamiento farmacológico.
B. Lorazepam
C. Fenitoína
D. Buspirona

Respuesta correcta = B. Es importante tratar las convulsiones relacionadas con la abstinencia de alcohol. Las benzodiazepinas como clordiacepóxido, diazepam, o lorazepam de acción más breve son efectivas para controlar este problema. Son menos sedantes que fenitoína, tienen menos efectos adversos y tienen tolerancia cruzada con el alcohol. Buspirona no prevendrá las convulsiones relacionadas con la abstinencia por alcohol.

9.5 Un paciente hombre de 36 años de edad refiere dificultad para quedarse dormido durante las 2 últimas semanas, pero necesita poder despertar a las 6 a. m. para trabajar y no quiere ningún tipo de sedación diurna. ¿Qué medicamento es mejor recomendarle para el tratamiento de su insomnio?

A. Temazepam
B. Flurazepam
C. Zaleplón
D. Buspirona

Respuesta correcta = C. Zaleplón tiene la vida media y la duración de acción más breves. Buspirona no es efectiva como agente hipnótico. Temazepam y flurazepam tienen una mayor duración de acción y reducen

los despertares durante la noche, pero tienen un mayor riesgo de sedación diurna o efecto de resaca en comparación con zaleplón.

9.6 Una mujer de 45 años de edad informa ansiedad constante durante el día debido a problemas en el trabajo y con la familia. Esto le está causando dificultades para funcionar y participar en las actividades diurnas necesarias. ¿Cuál de los siguientes agentes tiene un efecto ansiolítico rápido y es mejor para el manejo agudo de su ansiedad?

A. Buspirona
B. Venlafaxina
C. Lorazepam
D. Escitalopram

Respuesta correcta = C. Las benzodiazepinas tienen eficacia de la primera dosis para el mismo día para ansiedad, en tanto que otros agentes requieren de 2 a 8 semanas para que ocurra una mejoría clínicamente significativa en la ansiedad.

9.7 ¿Cuál de los siguientes agentes sedantes-hipnóticos utiliza un agonista receptor de melatonina como el mecanismo de acción para inducir el sueño?

A. Zolpidem
B. Eszopiclona
C. Estazolam
D. Tasimelteón

Respuesta correcta = D. Tasimelteón es un agonista del receptor de melatonina para promover el sueño, en especial en aquellos individuos con un trastorno del sueño-vigila distinto a 24 horas. Zolpidem, eszopiclona y estazolam utilizan el receptor benzodiacepínico.

9.8 Un hombre de 50 años de edad se presenta con insomnio que no responde a intervenciones de higiene del sueño. Tiene antecedentes prolongados de abuso de alcohol y opioides. Ha estado sobrio exitosamente durante 10 años, pero le preocupan mucho la adicción y la dependencia futuras. ¿Qué es más apropiado para atender su insomnio y minimizar el riesgo de dependencia en este paciente?

A. Zaleplón
B. Flurazepam
C. Doxepina
D. Zolpidem

Respuesta correcta = C. Solo doxepina, un agente tricíclico con propiedades antihistaminérgicas significativas, se considera como sin riesgo de adicción o dependencia. Los otros agentes son todas sustancias controladas con cierto riesgo de adicción o dependencia, especialmente cuando se usan por periodos prolongados.

9.9 Una paciente de 69 años, mujer, está exhibiendo signos y síntomas de insomnio, en especial dificultad para quedarse dormida. Tiene miedo de tomar un medicamento que afecte negativamente su memoria y su concentración, debido a que sigue trabajando como bibliotecaria. Ha estado tomando temazepam durante los últimos 4 días y ha notado un problema de memoria y quisiera descontinuar este medicamento. ¿Qué medicamento es más apropiado para tratar el insomnio y minimizar el riesgo de afección cognitiva?

A. Difenhidramina
B. Zolpidem
C. Alprazolam
D. Ramelteón

Respuesta correcta = D. Todos estos agentes, excepto por ramelteón, se han relacionado con afecciones cognitivas, lo que incluye alteración de la memoria. Difenhidramina probablemente esté causando sus problemas cognitivos por sus efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos. Zolpidem y alprazolam son causas buen conocidas de afección cognitiva, lo que incluye amnesia anterógrada. Ramelteón es un agente

hipnótico no controlado que actúa como un agonista del receptor de melatonina. No se considera que tenga un riesgo de afección cognitiva comparado con los otros agentes enlistados.

9.10 Una mujer de 18 años de edad es ingresada a la sala de urgencias después de una sobredosis accidental de alprazolam. Está inconsciente y no se considera una usuaria regular de ningún medicamento o fármaco ilícito. ¿Qué tratamiento podría usarse para revertir el efecto de la sobredosis de alprazolam?

A. Diazepam
B. Ramelteón
C. Flumazenilo
D. Naloxona

Respuesta correcta = C. Flumazenilo solo está indicado para revertir los efectos de las benzodiazepinas mediante el antagonismo del receptor de benzodiazepinas. Debe usarse con precaución debido al riesgo de convulsiones si el paciente ha sido un receptor a largo plazo de benzodiazepinas o si el intento de sobredosis fue con fármacos mezclados. Naloxona es un antagonista del receptor de opioides. Los otros agentes no son eficaces para revertir los efectos de las benzodiazepinas.

Antidepresivos

10

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

Los síntomas de depresión son sentimientos de tristeza y desesperanza, así como la incapacidad para experimentar placer en las actividades habituales, cambios en los patrones de sueño y apetito, pérdida de energía y pensamientos suicidas. La manía se caracteriza por la conducta opuesta: entusiasmo, ira, patrones de pensamiento y habla rápidos, autoconfianza extrema y juicio alterado. Este capítulo proporciona una revisión general de los fármacos usados para el tratamiento de depresión y manía.

II. MECANISMO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

La mayoría de los fármacos antidepresivos (figura 10-1) potencian, ya sea de forma directa o indirecta, las acciones de noradrenalina o serotonina (5-HT) o ambas en el cerebro. Esto, junto con otra evidencia, condujo a la teoría de las aminas biógenas, que propone que la depresión se debe a una deficiencia de las monoaminas, como norepinefrina y serotonina, en ciertos sitios clave del cerebro. A la inversa, la teoría propone que la manía es causada por una producción excesiva de estos neurotransmisores. Sin embargo, la teoría de las aminas biógenas de la depresión y la manía es excesivamente simplista. No consigue explicar la evolución de la respuesta terapéutica, que suele ocurrir a lo largo de varias semanas en comparación con los efectos farmacodinámicos inmediatos de los agentes, que suelen ser rápidos. Esto sugiere que la recaptación disminuida de los neurotransmisores es solo un efecto inicial de los fármacos, que puede no ser directamente responsable de los efectos antidepresivos.

III. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son un grupo de fármacos antidepresivos que inhiben específicamente la recaptación de serotonina, teniendo una selectividad 300 a 3 000 veces mayor para el transportador de serotonina, en comparación con el transportador de norepinefrina. Esto contrasta con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) que inhiben de forma no selectiva la recaptación de norepinefrina y serotonina (figura 10-2). Asimismo, los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina tienen poca actividad bloqueadora en los receptores muscarínicos, α-adrenérgicos e histamínicos H_1. Debido a que tienen diferentes efectos adversos y son relativamente seguros en una sobredosis, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sustituido en gran medida a los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa como los fármacos de elección para tratar la depresión. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluyen *fluoxetina* (el fármaco prototípico), *citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina* y *sertralina. Escitalopram* es el S-enantiómero puro de *citalopram.*

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Citalopram CELEXA
Escitalopram LEXAPRO
Fluoxetina PROZAC
Fluvoxamina LUVOX
Paroxetina PAXIL
Sertralina ZOLOFT

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA

Desvenlafaxina PRISTIQ
Duloxetina CYMBALTA
Levomilnaciprán FETZIMA
Venlafaxina EFFEXOR

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Bupropión WELLBUTRIN, ZYBAN
Mirtazapina REMERON
Nefazodona SOLO GENÉRICO
Trazodona SOLO GENÉRICO
Vilazodona VIIBRYD
Vortioxetina TRINTELLIX

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Amitriptilina SOLO GENÉRICO
Amoxapina SOLO GENÉRICO
Clomipramina ANAFRANIL
Desipramina NORPRAMIN
Doxepina SILENOR
Imipramina TOFRANIL
Maprotilina SOLO GENÉRICO
Nortriptilina PAMELOR
Protriptilina VIVACTIL
Trimipramina SURMONTIL

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Isocarboxázido MARPLAN
Fenelzina NARDIL
Selegilina EMSAM
Tranilcipromina PARNATE

Figura 10-1
Resumen de antidepresivos (la figura continúa en la siguiente página)

A. Acciones

Los inhibidores selectivos en la recaptación de serotonina bloquean la recaptación de serotonina, lo que conduce a mayores concentraciones del neurotransmisor en la hendidura sináptica. Los antidepresivos, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, suelen tomar al menos 2 semanas para producir una mejoría significativa en el estado de ánimo y un beneficio máximo puede requerir hasta 12 semanas o más (figura 10-3).

B. Usos terapéuticos

La indicación primaria para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina es la depresión. Una variedad de otros trastornos psiquiátricos también responden favorablemente a estos medicamentos, lo que incluye trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, trastorno disfórico premenstrual y bulimia nerviosa (solo *fluoxetina* está aprobada para bulimia).

FÁRMACO	INHIBICIÓN DE LA RECAPTACIÓN	
	Norepinefrina	Serotonina
Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina		
Fluoxetina	0	++++
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina		
*Venlaflaxina**	++	++++
Duloxetina	++++	++++
Antidepresivos tricíclicos		
Imipramina	++++	+++
Nortriptilina	++++	++

Figura 10-2
Especificidad relativa del receptor de algunos fármacos antidepresivos.

**Venlafaxina* inhibe solo la recaptación de norepinefrina a dosis elevadas. ++++ = afinidad muy fuerte; +++ = afinidad fuerte; ++ = afinidad moderada; + = afinidad débil: 0 = poca o ninguna actividad.

C. Farmacocinética

Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se absorben bien tras la administración oral. Las concentraciones máximas se observan en aproximadamente 2 a 8 horas en promedio. Los alimentos tienen poco efecto sobre la absorción (excepto con *sertralina,* en la cual los alimentos aumentan la absorción). La mayoría de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen vidas medias plasmáticas que van de 16 a 36 horas. El metabolismo por enzimas dependientes del citocromo P450 (CYP450) y glucurónido o conjugación de sulfato ocurren de forma extensa. *Fluoxetina* difiere de otros miembros de la clase al tener una vida media mucho más prolongada (50 horas) y la vida media de su metabolito activo *S*-norfluoxetina es bastante prolongada, promediando 10 días. *Fluoxetina* y *paroxetina* son potentes inhibidores de la isoenzima CYP450 (CYP2D6). Otras isoenzimas CYP450 (CYP2C9/19, CYP3A4, y CYP1A2) están involucradas con el metabolismo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y también pueden inhibirse en grados variables por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

D. Efectos adversos

Aunque se considera que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen menos efectos adversos y son menos graves que los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa, como cefalea, sudoración, ansiedad y agitación, hiponatremia, efectos gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), debilidad y fatiga, disfunción sexual, cambios en el peso, alteraciones del sueño (insomnio y somnolencia) y el potencial antes mencionado para interacciones fármaco-fármaco (figura 10-4).

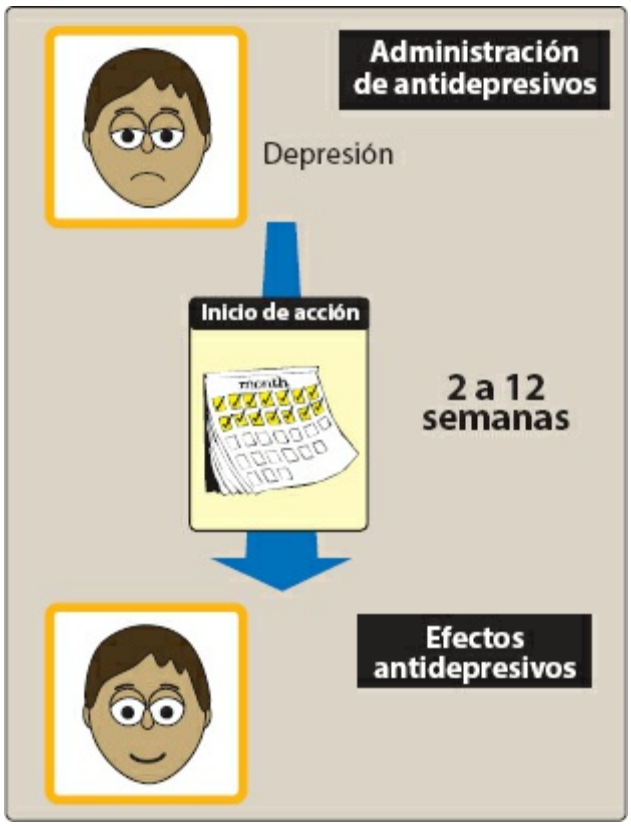


Figura 10-3
El inicio de los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos mayores requiere varias semanas.

1. **Alteraciones del sueño:** *paroxetina* y *fluvoxamina* por lo general son más sedantes que activantes y pueden ser útiles en pacientes que tienen dificultades para dormir. A la inversa, los pacientes que están fatigados o que se quejan de somnolencia excesiva pueden beneficiarse de uno de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina más activantes, como *fluoxetina* o *sertralina.*

2. **Disfunción sexual:** la disfunción sexual, que puede incluir pérdida de la libido, eyaculación retrasada y anorgasmia, es frecuente con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

3. **Uso en niños y adolescentes:** los antidepresivos deben usarse con precaución en niños y adolescentes debido a informes de ideación suicida como resultado del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los pacientes pediátricos deben ser observados por empeoramiento de la depresión y pensamientos suicidas con el inicio o el cambio de la dosis de cualquier antidepresivo. *Fluoxetina, sertralina* y *fluvoxamina* están aprobados para usarse en niños para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo y *fluoxetina* y *escitalopram* están aprobados para tratar la depresión en la infancia.

4. **Sobredosis:** la sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no suele causar arritmias cardiacas, con excepción de *citalopram* que puede causar prolongación de QT. Las convulsiones son una posibilidad debido a que todos los antidepresivos pueden reducir el umbral convulsivo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen el potencial de

causar síndrome de serotonina, en especial cuando se usan en presencia de un inhibidor de la monoaminooxidasa u otro fármaco altamente serotoninérgico. El síndrome de serotonina puede incluir los síntomas de hipertermia, rigidez muscular, sudoración, mioclono (contracciones de músculo clónico) y cambios en el estado mental y los signos vitales.

5. **Síndrome de descontinuación:** los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen el potencial de causar síndrome de descontinuación después de su suspensión abrupta, en especial los agentes con vidas medias más breves y metabolitos inactivos. *Fluoxetina* tiene el menor riesgo de causar una descontinuación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina debido a su vida media más prolongada y metabolito activo. Los posibles signos y síntomas de síndrome de descontinuación de inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina incluyen cefalea, malestar y síntomas similares a la gripe, agitación e irritabilidad, nerviosismo y cambios en el patrón de sueño.

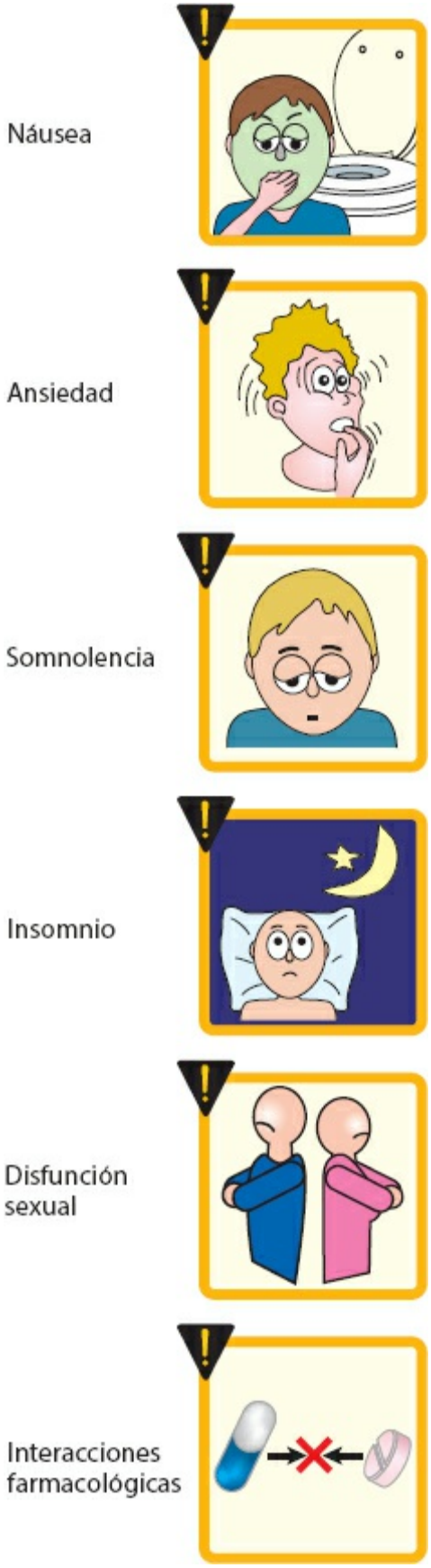


Figura 10-4
Algunos efectos adversos observados con frecuencia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

IV. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA

Venlafaxina, desvenlafaxina, levomilnaciprán y *duloxetina* inhiben la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina (figura 10-5) y, por lo tanto, se conocen como inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina. La depresión suele acompañarse de dolor crónico, como dorsalgia y dolores musculares, para lo cual los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son relativamente ineficaces. El dolor está modulado en parte por las vías de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central. Con la inhibición dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina, tanto los inhibidores selectivos de serotonina-norepinefrina como los antidepresivos tricíclicos pueden ser efectivos para aliviar el dolor. Estos agentes también se usan en el tratamiento de los síndromes de dolor, como neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética, fibromialgia y lumbalgia. Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, tienen poca actividad en los receptores α-adrenérgicos, muscarínicos o histamínicos y por lo tanto tienen menos efectos adversos mediados por receptor que los antidepresivos tricíclicos. Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina pueden precipitar un síndrome de descontinuación si el tratamiento se interrumpe abruptamente.

A. Venlafaxina y desvenlafaxina

Venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y, a dosis medias o elevadas, es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. *Venlafaxina* tiene inhibición mínima de las isoenzimas CYP450 y es un sustrato de la isoenzima CYP2D6. *Desvenlafaxina* es un metabolito activo desmetilado de *venlafaxina.* Los efectos secundarios más frecuentes de *venlafaxina* son náusea, cefalea, disfunción sexual, mareo, insomnio sedación y estreñimiento. A dosis elevadas, puede haber un aumento en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Las actividades clínicas y el perfil de eventos adversos de *desvenlafaxina* son similares al de *venlafaxina.*

B. Duloxetina

Duloxetina inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina a todas las dosis. Se metaboliza extensamente en el hígado para inactivar metabolitos y debe evitarse en pacientes con disfunción hepática. Los efectos secundarios gastrointestinales son frecuentes con *duloxetina,* incluyendo náusea, boca seca y estreñimiento. También se observan insomnio, mareo, somnolencia, sudoración y disfunción sexual. *Duloxetina* puede aumentar la presión arterial o la frecuencia cardiaca. *Duloxetina* es un inhibidor mode-rado de las isoenzimas CYP2D6 y pueden aumentar las concentraciones de los fármacos metabolizados por esta vía, como los antipsicóticos.

C. Levomilnaciprán

Levomilnaciprán es un enantiómero de *milnacipán* (un inhibidor más antiguo de la recaptación de serotonina-norepinefrina usado para el tratamiento de la depresión en Europa y fibromialgia en Estados Unidos). El perfil de efectos adversos de

levomilnacipán es similar al de otros inhibidores selectivos de las serotonina-norepinefrina. Se metaboliza de forma primaria por CYP3A4 y, por lo tanto, la actividad puede alterarse por inductores o inhibidores de este sistema enzimático.

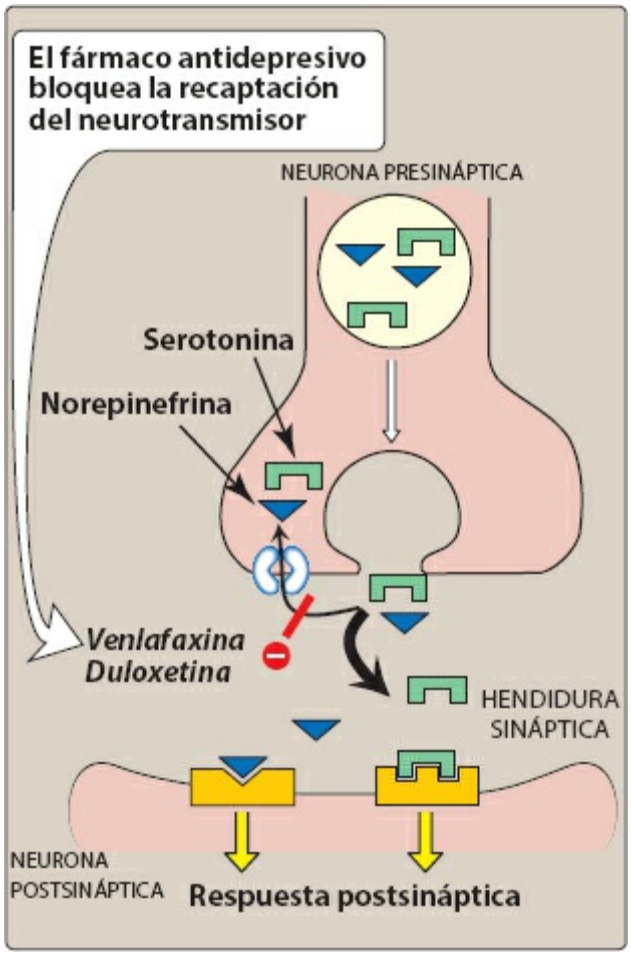


Figura 10-5
Mecanismo de acción propuesto para los fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina.

V. ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Los antidepresivos atípicos son un grupo mixto de agentes que tienen acciones en diferentes sitios. Este grupo incluye *bupropión, mirtazapina, nefazodona, trazodona, vilazodona* y *vortioxetina.*

A. Bupropión

Bupropión es un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y norepinefrina que se usa para aliviar los síntomas de depresión. *Bupropión* también es útil para disminuir los antojos y atenuar los síntomas de abstinencia de nicotina en pacientes que tratan de dejar de fumar. Los efectos secundarios pueden incluir boca seca, sudoración, nerviosismo, temblor y un aumento del riesgo de convulsiones dependientes de la dosis. Tiene una incidencia muy baja de disfunción sexual. *Bupropión* es metabolizado por la vía de CYP2B6 y tiene un riesgo relativamente bajo de

interacciones fármaco-fármaco, considerando los pocos agentes que inhiben/inducen esta enzima. El uso de *bupropión* debe evitarse en pacientes en riesgo de convulsiones o aquellos que tienen trastornos de la alimentación como bulimia.

B. Mirtazapina

Mirtazapina aumenta la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina al servir como un antagonista en los receptores presinápticos centrales α_2. Además, parte de la actividad antidepresiva puede relacionarse con antagonismo en los receptores 5-HT_2. Es sedante debido a su potente actividad antihistamínica, pero no causa los efectos secundarios antimuscarínicos de los antidepresivos tricíclicos o interfiere con la función sexual como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Ocurren sedación, aumento del apetito y por consecuencia aumento de peso (figura 10-6).

C. Nefazodona y trazodona

Estos fármacos son inhibidores débiles de la recaptación de serotonina y también son antagonistas en el receptor postsináptico 5-HT_{2a}. Ambos agentes son sedantes, probablemente debido a su potente actividad de bloqueo de histamina H_1. *Trazodona* suele usarse fuera de indicación para el manejo del insomnio. *Trazodona* se ha relacionado con priapismo y *nefazodona* se ha relacionado con un riesgo de hepatotoxicidad. Ambos agentes tienen también antagonismo leve a moderado del receptor α_1, que contribuye a ortostasis y mareo.

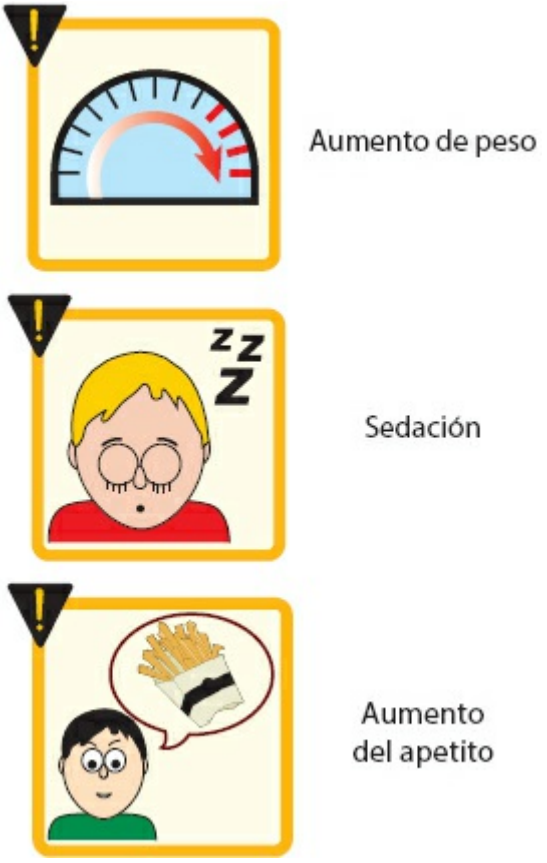


Figura 10-6

Algunos efectos adversos observados con frecuencia de *mirtazapina*.

D. Vilazodona

Vilazodona es un inhibidor de la recaptación de serotonina y un agonista parcial del receptor 5-HT_{1a}. Aunque el grado al cual la actividad del receptor 5-HT_{1a} contribuye a sus efectos terapéuticos se desconoce, este posible mecanismo de acción lo hace único frente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo que incluye un riesgo de síndrome de descontinuación si se suspende forma abrupta.

E. Vortioxetina

Vortioxetina utiliza una combinación de inhibición de la recaptación de serotonina, agonismo 5-HT_{1a} y antagonismo 5-HT_3 y 5-HT_7 como sus mecanismos de acción sugeridos para tratar la depresión. No está claro a qué grado las actividades distintas a la inhibición de la recaptación de serotonina influyen sobre los efectos generales de *vortioxetina.* Los efectos adversos frecuentes incluyen náusea, estreñimiento y disfunción sexual, que pueden esperarse debido a sus mecanismos serotoninérgicos.

VI. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de norepinefrina y serotonina en la neurona presináptica y, por lo tanto, si se hubieran descubierto hoy en día, podrían haberse denominado como un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, excepto por sus diferencias en los efectos adversos relativos a esta clase más nueva de antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos incluyen las aminas terciarias *imipramina* (el fármaco prototípico), *amitriptilina, clomipramina, doxepina* y *trimipramina* y las aminas secundarias *desipramina* y *nortriptilina* (los metabolitos *N*-desmetilados de *imipramina* y *amitriptilina*, respectivamente) y *protriptilina. Maprotilina* y *amoxapina* son agentes antidepresivos "tetracíclicos" relacionados y se incluyen con frecuencia en la clase general de antidepresivos tricíclicos.

A. Mecanismo de acción

1. **Inhibición de la recaptación de neurotransmisores:** los antidepresivos tricíclicos y *amoxapina* son inhibidores potentes de la recaptación neuronal de norepinefrina y serotonina en las terminales nerviosas presinápticas. *Maprotilina* y *desipramina* son inhibidores relativamente selectivos de la recaptación de norepinefrina.

2. **Bloqueo de los receptores:** los antidepresivos tricíclicos también bloquean los receptores serotoninérgicos, α-adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos. No se sabe si cualquiera de estas acciones produce el beneficio terapéutico de los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, las acciones en estos receptores son probablemente responsables de muchos de sus efectos adversos. *Amoxapina* también bloquea los receptores 5-HT_2 y de dopamina D_2.

B. Acciones

Los antidepresivos tricíclicos mejoran el estado de ánimo, en 50 a 70% de los individuos con depresión mayor. El inicio de la elevación del estado de ánimo es lento y requiere 2 semanas o más (figura 10-3). La respuesta del paciente puede usarse para ajustar la dosis. La reducción gradual de estos agentes se recomienda para minimizar los síndromes de descontinuación y los efectos de rebote colinérgico.

C. Usos terapéuticos

Los antidepresivos tricíclicos son efectivos para tratar la depresión mode-rada a grave. Algunos pacientes con trastorno de pánico también responden a los antidepresivos tricíclicos. *Imipramina* se usa como una alternativa a *desmopresina* o a los tratamientos no farmacológicos (alarmas de enuresis) en el tratamiento de la enuresis en niños. Los antidepresivos tricíclicos, en particular *amitriptilina,* se han usado para ayudar a prevenir la cefalea por migraña y tratar los síndromes de dolor crónico (p. ej., dolor neuropático) en un número de trastornos para los cuales la causa del dolor no está clara. Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos, en especial *doxepina,* pueden usarse para tratar el insomnio.

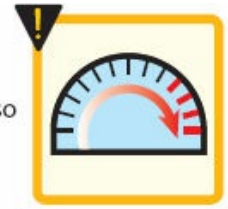
D. Farmacocinética

Los antidepresivos tricíclicos se absorben bien con la administración oral. Como resultado de su metabolismo variable de primer paso en el hígado, los antidepresivos tricíclicos tienen una biodisponibilidad baja e inconsistente. Estos fármacos se metabolizan por el sistema microsómico hepático (y, por lo tanto, pueden ser sensibles a los agentes que inducen o inhiben las isoenzimas CYP450) y se conjugan con el ácido glucurónico. Por último, los antidepresivos tricíclicos se excretan como metabolitos inactivos a través del riñón.

E. Efectos adversos

El bloqueo de los receptores muscarínicos conduce a visión borrosa, xerostomía, retención urinaria, taquicardia sinusal, estreñimiento y agravamiento del glaucoma de ángulo cerrado (figura 10-7). Estos agentes afectan la conducción cardiaca de forma similar a quinidina y pueden precipitar arritmias que ponen en riesgo la vida en una situación de sobredosis. Los antidepresivos tricíclicos también bloquean los receptores α-adrenérgicos, causando hipotensión ortostática, mareo y taquicardia refleja. La sedación se relaciona con la capacidad de estos fármacos para bloquear los receptores de histamina H_1. El aumento de peso es un efecto adverso frecuente de los antidepresivos tricíclicos. Ocurre disfunción sexual en una minoría de los pacientes y la incidencia es más baja que la que se relaciona con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Aumento de peso



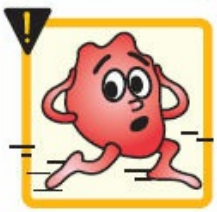
Boca seca

Estreñimiento

Retención urinaria

Visión borrosa

Taquicardia



Arritmias

Náusea

Somnolencia

Figura 10-7
Algunos efectos adversos observados con frecuencia de los antidepresivos tricíclicos.

Todos los antidepresivos, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, deben usarse con precaución en pacientes con trastorno bipolar, incluso durante su estado deprimido, debido a que los antidepresivos pueden causar un cambio a la conducta maniaca. Los antidepresivos tricíclicos tienen un índice terapéutico estrecho (p. ej., cinco a seis veces la dosis diaria máxima de *imipramina* puede ser letal). Los pacientes deprimidos que son suicidas deben recibir sólo cantidades limitadas de estos fármacos y vigilarse de cerca. Las interacciones farmacológicas con los antidepresivos tricíclicos se muestran en la figura 10-8. Los antidepresivos tricíclicos pueden exacerbar ciertos trastornos médicos, como hiperplasia prostática benigna, epilepsia y arritmias preexistentes.

VII. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

La monoaminooxidasa (MAO) es una enzima mitocondrial encontrada en los nervios y otros tejidos, como el intestino y el hígado. En la neurona, la MAO funciona como una "válvula de seguridad" para desaminar de forma oxidativa e inactivar cualquier exceso de neurotransmisores (p. ej., norepinefrina, dopamina y serotonina) que pueden filtrarse de las vesículas sinápticas cuando la neurona está en reposo. Los inhibidores de la MAO pueden inactivar de forma irreversible o reversible la enzima, permitiendo que los neurotransmisores escapen a la degradación y, por lo tanto, se acumulen dentro de la neurona presináptica y se filtren hacia el espacio sináptico. Los cuatro inhibidores de la MAO disponibles en la actualidad para el tratamiento de la depresión incluyen *fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida* y *selegilina.* [Nota: *selegilina* también se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Es el único antidepresivo disponible en un sistema de administración transdérmica]. El uso de los inhibidores de la MAO está limitado debido a las complicadas restricciones alimentarias requeridas mientras se toman estos agentes.

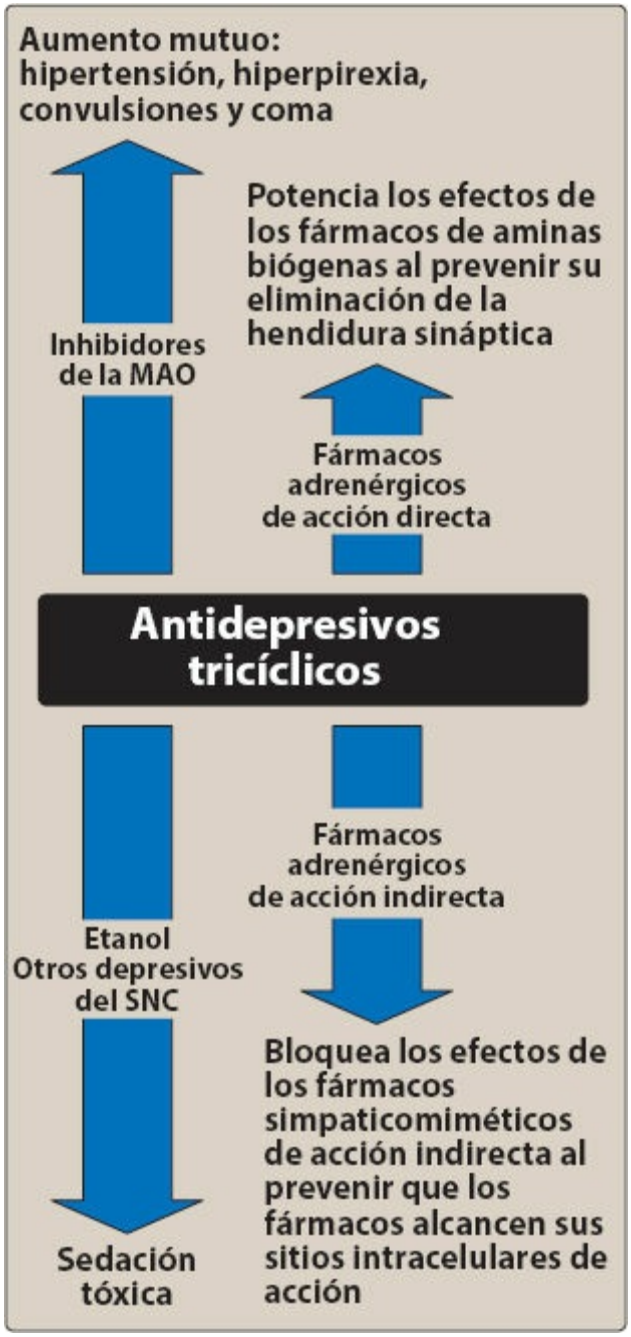


Figura 10-8
Fármacos que interactúan con los antidepresivos tricíclicos.
MAO = monoaminooxidasa;
SNC = sistema nervioso central.

A. Mecanismo de acción

La mayoría de los inhibidores de la MAO, como *fenelzina* forman complejos estables con la enzima, causando inactivación irreversible. Esto resulta en un aumento de las reservas de norepinefrina, serotonina y dopamina dentro de la neurona y la difusión subsecuente del exceso de neurotransmisor en el espacio sináptico (figura 10-9). Estos fármacos inhiben no solo la MAO en el cerebro, sino también la MAO en el hígado y el intestino que catalizan la desaminación oxidativa de los fármacos y las sustancias potencialmente tóxicas, como tiramina,

que se encuentra en ciertos alimentos. Los inhibidores de la MAO, por lo tanto, muestran una incidencia elevada de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento. *Selegilina* administrada como parche transdérmico puede producir menos inhibición de la MAO intestinal y hepática a dosis bajas debido a que evita el metabolismo de primer paso.

B. Acciones

Aunque la MAO es inhibida por completo después de varios días de tratamiento, la acción antidepresiva de los inhibidores de la MAO, como la de los inhibidores de la recaptación de serotonina, de la recaptación de serotonina-norepinefrina y antidepresivos tricíclicos, se retrasa varias semanas. *Selegilina* y *tranilcipromina* tienen un efecto estimulante similar a anfetamina que puede producir agitación o insomnio.

C. Usos terapéuticos

Los inhibidores de la MAO están indicados para pacientes deprimidos que no responden o son intolerantes a otros antidepresivos. Debido a su riesgo para interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimentos, los inhibidores de la MAO se consideran agentes de última línea en muchos ámbitos terapéuticos.

D. Farmacocinética

Estos fármacos se absorben bien después de su administración oral. La regeneración enzimática, cuando se activa de forma irreversible, varía, pero suele ocurrir varias semanas después de suspender el fármaco. Así, cuando se cambian agentes antidepresivos, debe permitirse un mínimo de 2 semanas de retraso después de la terminación del tratamiento con inhibidores de la MAO y el inicio de otro antidepresivo de cualquier otra clase. Los inhibidores de la MAO se metabolizan a nivel hepático y se excretan sin demora en la orina.

E. Efectos adversos

Los efectos secundarios graves y a menudo impredecibles, debido a las interacciones fármaco-alimentos y fármaco-fármaco, limitan el amplio uso de los inhibidores de la MAO. Por ejemplo, tiramina, que está presente en los alimentos, como algunos quesos y carnes añejados, hígado, pescado ahumado o en salmuera y vinos tintos, normalmente es inactivado por la MAO en el intestino. Los individuos que reciben inhibidores de la MAO son incapaces de degradar tiramina obtenida de la dieta. Tiramina causa la liberación de grandes cantidades de catecolaminas almacenadas de terminales nerviosas, lo que resulta en una crisis hipertensiva, con signos y síntomas como cefalea occipital, rigidez del cuello, taquicardia, náusea, arritmias cardiacas, convulsiones y, posiblemente, accidente vascular cerebral. Los pacientes, por lo tanto, deben instruirse sobre qué alimentos contienen tiramina para evitarlos. Otros posibles efectos adversos del tratamiento con inhibidores de la MAO incluyen somnolencia, hipotensión ortostática, visión borrosa, boca seca y estreñimiento. Los inhibidores de la recaptación de serotonina no deben coadministrarse con inhibidores de la MAO debido al riesgo de síndrome de serotonina. Tanto los inhibidores de la recaptación de serotonina como los

inhibidores de la MAO requieren un periodo de reposo farmacológico de al menos 2 semanas antes de que se administre otro tipo, excepto con *fluoxetina,* que debe descontinuarse al menos 6 semanas antes de iniciar los inhibidores de la MAO. Además, los inhibidores de la MAO tienen muchas otras interacciones farmacológicas críticas y se requiere tener cuidado al administrar estos agentes de forma concurrente con otros fármacos. En la figura 10-10 se resumen los efectos secundarios de los fármacos antidepresivos.

VIII. ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA-DOPAMINA

Si bien 60 a 80% de los pacientes responden favorablemente a los antidepresivos, 20 a 40% experimenta una respuesta parcial o deficiente a la monoterapia. Los antagonistas de la serotonina–dopamina, o antipsicóticos atípicos, se utilizan en ocasiones como tratamientos coadyuvantes a los antidepresivos en los pacientes que responden parcialmente. *Aripiprazol, brexpiprazol, quetiapina* y la combinación de *fluoxetina* y *olanzapina* están aprobados para usarse como coadyuvantes en el trastorno depresivo mayor.

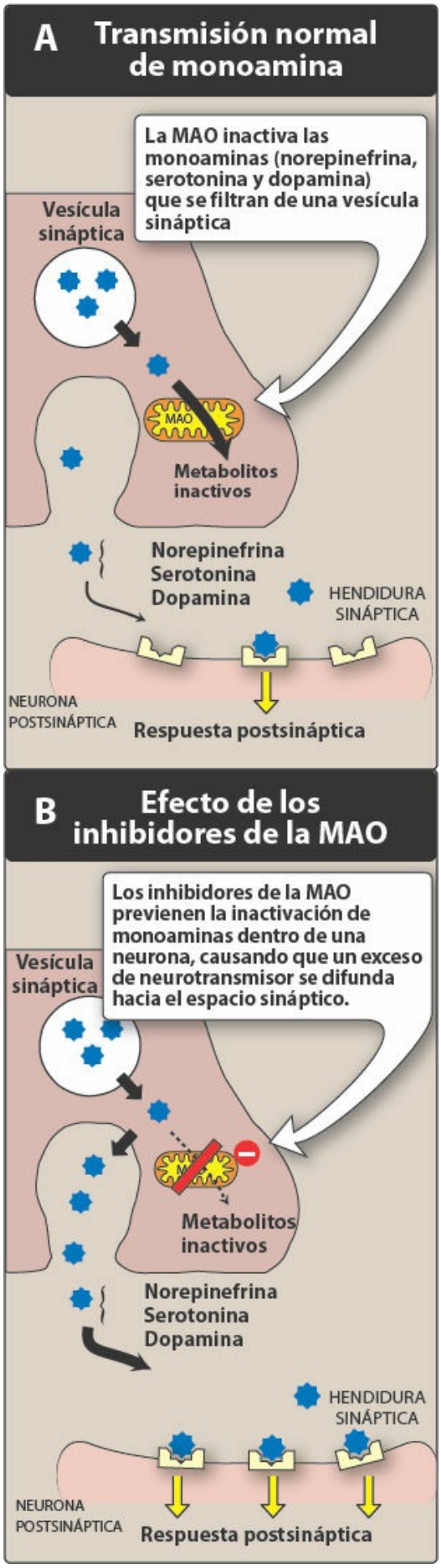

A Transmisión normal de monoamina
La MAO inactiva las monoaminas (norepinefrina, serotonina y dopamina) que se filtran de una vesícula sináptica
Vesícula sináptica
MAO
Metabolitos inactivos
Norepinefrina
Serotonina
Dopamina
HENDIDURA SINÁPTICA
NEURONA POSTSINÁPTICA
Respuesta postsináptica
B Efecto de los inhibidores de la MAO
Los inhibidores de la MAO previenen la inactivación de monoaminas dentro de una neurona, causando que un exceso de neurotransmisor se difunda hacia el espacio sináptico.
Vesícula sináptica
Metabolitos inactivos
Norepinefrina
Serotonina
Dopamina
HENDIDURA SINÁPTICA
NEURONA POSTSINÁPTICA
Respuesta postsináptica

Figura 10-9
Mecanismo de acción de los inhibidores de la monoaminooxidasa.

IX. TRATAMIENTO DE LA MANÍA Y EL TRASTORNO BIPOLAR

El tratamiento del trastorno bipolar ha aumentado en años recientes debido a que cada vez se reconoce más el trastorno y también por un aumento en el número de medicamentos disponibles para el tratamiento de la manía.

A. Litio

Las *sales de litio* se usan de forma aguda y profiláctica para el manejo de los pacientes bipolares. El *litio* es efectivo para tratar de 60 a 80% de los pacientes que exhiben manía e hipomanía. Aunque muchos procesos celulares se alteran por el tratamiento con *litio,* se desconoce el modo de acción. El índice terapéutico del *litio* es extremadamente bajo y el *litio* puede ser tóxico. Los efectos adversos frecuentes pueden incluir cefalea, boca seca, polidipsia, poliuria, polifagia, molestias gastrointestinales, temblor fino de las manos, mareo, fatiga, reacciones dermatológicas y sedación. Los efectos adversos debido a concentraciones plasmáticas más elevadas pueden indicar toxicidad e incluir ataxia, habla farfullada, temblores gruesos, confusión y convulsiones. La función tiroidea puede estar disminuida y debe vigilarse. El *litio* se elimina por vía renal y aunque debe tenerse cuidado al dosificar este fármaco en pacientes con afección renal, puede ser la mejor opción en pacientes con alteraciones hepáticas.

B. Otros fármacos

Varios fármacos antiepilépticos, incluyendo *carbamazepina, ácido valproico* y *lamotrigina* (*véase* el capítulo 12) están aprobados como estabilizadores del estado de ánimo para el trastorno bipolar. Otros agentes que pueden mejorar los síntomas maniacos incluyen antipsicóticos más antiguos (*clorpromacina* y *haloperidol*) y otros más nuevos. Los antipsicóticos atípicos *risperidona, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, caripracina* y *quetiapina* (*véase* el capítulo 11) también se usan para el manejo de la manía. *Quetiapina, lurasidona* y la combinación de *olanzapina* y *fluoxetina* se han aprobado para la depresión bipolar.

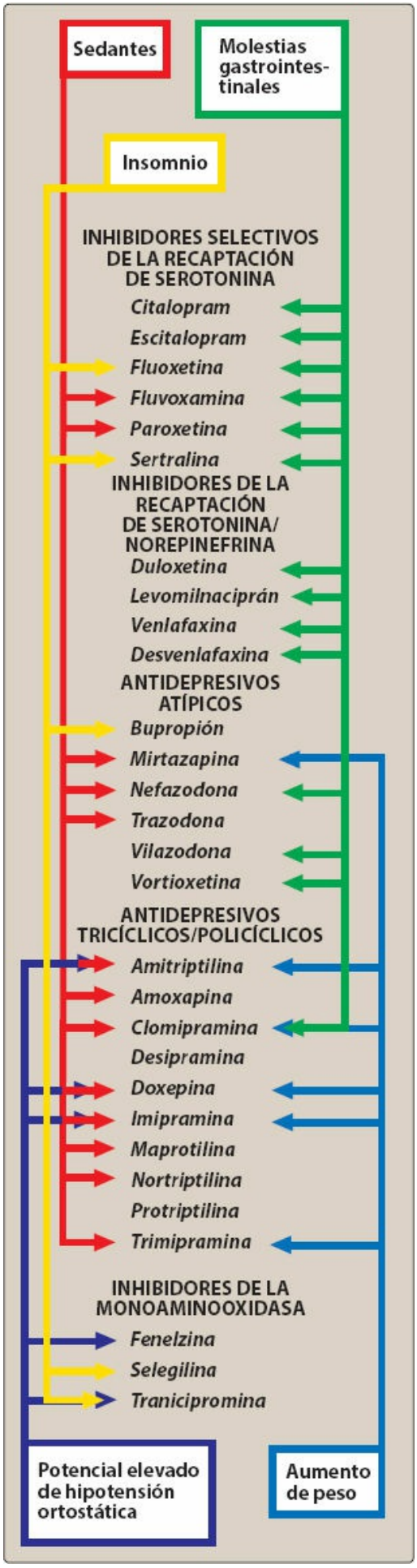

Sedantes
Molestias gastrointes-tinales
Insomnio
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
Citalopram
Escitalopram
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA/ NOREPINEFRINA
Duloxetina
Levomilnaciprán
Venlafaxina
Desvenlafaxina
ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS
Bupropión
Mirtazapina
Nefazodona
Trazodona
Vilazodona
Vortioxetina
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS/POLICÍCLICOS
Amitriptilina
Amoxapina
Clomipramina
Desipramina
Doxepina
Imipramina
Maprotilina
Nortriptilina
Protriptilina
Trimipramina
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA
Fenelzina
Selegilina
Tranicipromina
Potencial elevado de hipotensión ortostática
Aumento de peso

Figura 10-10
Efectos secundarios de algunos fármacos usados para tratar la depresión.

Preguntas de estudio

Elija la mejor respuesta

10.1 Un maestro de 55 años de edad fue diagnosticado con depresión. Después de 6 semanas de tratamiento con fluoxetina, sus síntomas mejoraron, pero se queja de disfunción sexual. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede ser útil para manejar la depresión de este paciente?

A. Sertralina
B. Citalopram
C. Mirtazapina
D. Litio

Respuesta correcta = C. Mirtazapina está en gran medida libre de efectos secundarios sexuales. Sin embargo suele ocurrir disfunción sexual con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina y citalopram), así como con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina. El litio se usa para el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar.

10.2 Una mujer de 25 años de edad tiene antecedentes prolongados de síntomas depresivos acompañados de molestias en el cuerpo y dolor secundario a un accidente automovilístico. ¿Cuál de los siguientes fármacos podría ser útil para esta paciente?

A. Fluoxetina
B. Sertralina
C. Fenelzina
D. Duloxetina

Respuesta correcta = D. Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina que puede usarse para la depresión acompañada de síntomas de dolor. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina y sertralina) y los inhibidores de la MAO (fenelzina) tienen poca actividad contra los síndromes de dolor.

10.3 Una mujer de 51 años de edad con síntomas de depresión mayor también tiene glaucoma de ángulo cerrado. ¿Qué antidepresivo deben evitarse en este paciente?

A. Amitriptilina
B. Bupropión
C. Mirtazapina
D. Fluvoxamina

Respuesta correcta = A. Debido a su potente actividad antimuscarínica, amitriptilina no debe administrarse a pacientes con glaucoma debido al riesgo de aumento agudos en la presión intraocular. Todos los demás antidepresivos carecen de la actividad antagonista en el receptor muscarínico.

10.4 Un hombre de 36 años se presenta con síntomas de conducta compulsiva. Se da cuenta de que su conducta está interfiriendo con su capacidad para completar sus tareas diarias pero siente que no puede detenerse. ¿Qué fármaco sería más útil para este paciente?

A. Desipramina
B. Paroxetina
C. Amitriptilina
D. Selegilina

Respuesta correcta = B. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son particularmente efectivos para tratar trastornos obsesivos-compulsivos y paroxetina está aprobada para este trastorno. Los

otros fármacos son menos efectivos en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

10.5 ¿Qué antidepresivo tiene, como sus dos principales mecanismos de acción propuestos, agonismo parcial del receptor 5-HT_{1a} e inhibición de la recaptación de 5-HT?

A. Fluoxetina
B. Aripiprazol
C. Maprotilina
D. Vilazodona

Respuesta correcta = D. Además de la inhibición de la recaptación de serotonina, la actividad antidepresiva de vilazodona puede relacionarse con su agonismo del receptor 5-HT_{1a}. Aunque también se ha propuesto que aripiprazol tiene agonismo parcial 5-HT_{1a}, no es un inhibidor de la recaptación de serotonina.

10.6 ¿Qué antidepresivo es más sedante?

A. Bupropión
B. Duloxetina
C. Doxepina
D. Venlafaxina

Respuesta correcta = C. Doxepina es el más sedante de la lista debido a su actividad bloqueadora de histamina.

10.7 ¿Qué estabilizador del estado de ánimo se elimina por completo por vía renal y puede ser benéfico para pacientes con afección hepática?

A. Ácido valproico
B. Carbamazepina
C. Litio
D. Risperidona

Respuesta correcta = C. El litio es el único agente para el trastorno bipolar que no requiere de metabolismo hepático y, por lo tanto, puede dosificarse sin problema en un paciente con afección hepática. Sin embargo, si el paciente tiene afección renal, la dosificación de litio tendría que ajustarse.

10.8 ¿Qué antidepresivo tiene, como sus dos mecanismos de acción principales, antagonismo del receptor 5-HT_{2A} y antagonismo del receptor α_2?

A. Fluoxetina
B. Doxepina
C. Maprotilina
D. Mirtazapina

Respuesta correcta = D. Mirtazapina es el único antidepresivo con esta combinación de mecanismos de acción que se cree que contribuyen a sus efectos terapéuticos.

10.9 ¿Qué agente estabilizador del estado de ánimo tiene mayores probabilidades de disminuir la función tiroidea?

A. Carbamazepina
B. Litio
C. Ácido valproico
D. Clorpromacina

Respuesta correcta = B. El litio se conoce mejor por causar un hipotiroidismo inducido por fármacos en pacientes después de su uso a largo plazo. Aunque es posible con otros estabilizadores del estado de ánimo, el litio tiene la mayor cantidad de casos reportados y, por lo tanto, deben realizarse pruebas de función tiroidea al inicio y durante el seguimiento para vigilar este posible efecto.

10.10 ¿Qué agente antidepresivo tiene un antagonismo significativo del receptor α_1 y, por lo tanto, es una mala opción en una mujer de edad avanzada con síntomas depresivos debido a un mayor riesgo de caídas relacionado con hipotensión ortostática?

A. Venlafaxina
B. Bupropión
C. Escitalopram
D. Amitriptilina

Respuesta correcta = D. Venlafaxina, bupropión y escitalopram tienen muy poco efecto para disminuir la presión arterial (no hay antagonismo del receptor α_1) y se consideran opciones aceptables para el tratamiento de la depresión en las personas de edad avanzada. Amitriptilina se relaciona con un riesgo elevado de ortostasis en las personas de edad avanzada y debe evitarse debido a su perfil de efectos adversos y riesgo de caídas.

Fármacos antipsicóticos

11

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

Los fármacos antipsicóticos se usan sobre todo para tratar la esquizofrenia, pero también son efectivos en otros estados psicóticos y maniacos. El uso de medicamentos antipsicóticos implica hacer un intercambio difícil entre los beneficios de aliviar los síntomas psicóticos y el riesgo de una amplia variedad de efectos adversos. Los fármacos antipsicóticos (figura 11-1) no son curativos y no eliminan los trastornos crónicos del pensamiento, pero sí reducen la intensidad de las alucinaciones y los delirios y permiten a la persona con esquizofrenia desenvolverse en un ambiente de apoyo.

II. ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un tipo de psicosis crónica caracterizada por delirios, alucinaciones (a menudo en forma de voces) y alteraciones en el pensamiento. El inicio de la enfermedad suele ser ya avanzada la adolescencia o al inicio de la edad adulta. Ocurren en cerca de 1% de la población y es un trastorno crónico e incapacitante. La esquizofrenia tiene un fuerte componente genético y probablemente refleja alguna anormalidad fundamental del desarrollo y bioquímica, posiblemente una disfunción de las vías neuronales dopaminérgicas mesolímbicas o mesocorticales.

III. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos suelen dividirse en agentes de primera y segunda generaciones. Los fármacos de primera generación se subdividen en “baja potencia” y “alta potencia”. Esta clasificación no indica la efectividad clínica de los fármacos, sino que especifica la afinidad por el receptor de dopamina D_2, que, a su vez, puede influir sobre el perfil de efectos adversos del fármaco.

A. Antipsicóticos de primera generación

Los fármacos antipsicóticos de primera generación (también llamados convencionales) son inhibidores competitivos de una variedad de receptores, pero sus efectos antipsicóticos reflejan el bloqueo competitivo de los receptores de dopamina D_2. Los antipsicóticos de primera generación tienen mayores probabilidades de relacionarse con trastornos del movimiento conocidos como síntomas extrapiramidales, en especial fármacos que forman una unión estrecha

con los neurorreceptores dopaminérgicos, como *haloperidol.* Los trastornos del movimiento son un tanto menos probables con medicamentos que se unen de una forma menos potente, como *clorpromazina.* Ningún fármaco es clínicamente más efectivo que otro.

Figura 11-1
Resumen de agentes antipsicóticos.

B. Fármacos antipsicóticos de segunda generación

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación (también llamados antipsicóticos "atípicos") tienen una menor incidencia de síntomas extrapiramidales que en los agentes de primera generación, pero se relacionan con un mayor riesgo de efectos adversos metabólicos, como diabetes,

hipercolesterolemia y aumento de peso. Los fármacos de segunda generación deben su actividad única al bloqueo de los receptores tanto de serotonina como de dopamina.

1. **Selección de fármacos:** los agentes de segunda generación por lo general se usan como tratamiento de primera línea para esquizofrenia con la finalidad de minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales debilitantes relacionados con los fármacos de primera generación que actúan sobre todo en el receptor de dopamina D_2. Los antipsicóticos de segunda generación exhiben una eficacia que es equivalente a, y en ocasiones excede, la de los agentes antipsicóticos de primera generación. Las diferencias en la eficacia terapéutica entre los fármacos de segunda generación no se ha establecido y la respuesta del paciente individual, así como lo trastornos comórbidos, deben usarse con frecuencia para guiar la selección del fármaco.
2. **Pacientes refractarios:** aproximadamente 10 a 20% de los pacientes con esquizofrenia tienen una respuesta insuficiente a los antipsicóticos de primera y segunda generaciones. Para estos pacientes, *clozapina* ha mostrado ser un antipsicótico efectivo con un riesgo mínimo de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, su uso clínico se limita a pacientes refractarios debido a eventos adversos graves. *Clozapina* puede producir supresión de la médula ósea, convulsiones y efectos secundarios cardiovasculares, como ortostasis. El riesgo de agranulocitosis grave requiere de vigilancia frecuente de los recuentos leucocíticos.

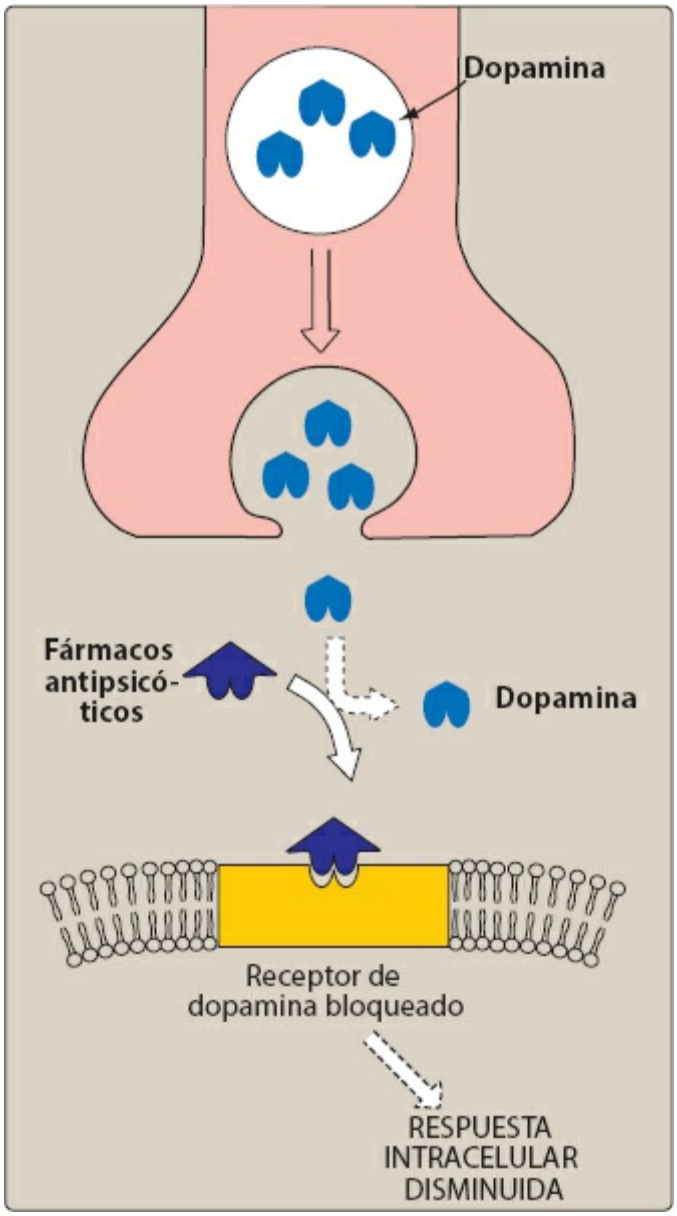


Figura 11-2
Acciones de bloqueo de dopamina de los fármacos antipsicóticos.

C. Mecanismo de acción

1. **Antagonismo de dopamina:** todos los fármacos antipsicóticos de primera generación y la mayoría de los de segunda generación bloquean los receptores de dopamina D_2 en el cerebro y en la periferia (figura 11-2).

2. **Actividad de bloqueo del receptor de serotonina:** la mayoría de los agentes de segunda generación ejercen parte de su acción a través de la inhibición de los receptores de serotonina (5-HT), en particular los receptores 5-HT_{2A}. *Clozapina* tiene una alta afinidad por los receptores D_1, D_4, 5-HT_2, muscarínicos y α-adrenérgicos, pero también es un débil antagonista del receptor de dopamina D_2 (figura 11-3). *Risperidona* bloquea los receptores 5-HT_{2A} en un mayor grado que los receptores D_2, al igual que *olanzapina.* Los antipsicóticos de segunda generación *aripiprazol, brexpiprazol* y *cariprazina*

son agonistas parciales en los receptores D_2 y 5-HT_{1A}, así como antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}. *Quetiapina* es relativamente débil en el bloqueo de los receptores D_2 y 5-HT_{2A}. Su bajo riesgo de síntomas extrapiramidales también puede relacionarse con el periodo relativamente breve que se une al receptor D_2. *Pimavanserina* parece actuar como un agonista y antagonista inverso en el receptor 5-HT_{2A} y el receptor 5-HT_{2C}, sin afinidad apreciable para los receptores de dopamina. *Pimavanserina* está indicado para psicosis relacionada con enfermedad de Parkinson.

D. Acciones

Los efectos clínicos de los fármacos antipsicóticos reflejan un bloqueo en los receptores de dopamina o serotonina o de ambas. Sin embargo, muchos agentes antipsicóticos también bloquean los receptores colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos (figura 11-4). Se desconoce cuál es el papel, si hay alguno, que tienen estas acciones para aliviar los síntomas de psicosis. Sin embargo, los efectos adversos indeseables de los fármacos antipsicóticos a menudo resultan de las acciones farmacológicas en estos otros receptores.

1. **Efectos antipsicóticos:** todos los fármacos antipsicóticos pueden reducir las alucinaciones y los delirios relacionados con esquizofrenia (conocidos como síntomas "positivos") al bloquear los receptores D_2 en el sistema mesolímbico del cerebro. Los síntomas "negativos", como afecto embotado, apatía y alteración de la atención, así como afección cognitiva, no responden tan bien al tratamiento, en particular con los antipsicóticos de primera generación. Muchos agentes de segunda generación, como *clozapina,* pueden reducir los síntomas negativos en cierto grado.
2. **Efectos extrapiramidales:** las distonías (contracción sostenida de los músculos que conducen a posturas distorsionadas con giros), síntomas similares a Parkinson, acatisia (inquietud motora) y discinesia tardía (movimientos involuntarios, por lo general de la lengua, labios, cuello, tronco y extremidades) pueden ocurrir con el tratamiento tanto agudo como crónico. Se cree que el bloqueo de los receptores de dopamina en la vía nigroestriada causa estos síntomas indeseados del movimiento. Los antipsicóticos de segunda generación exhiben una menor incidencia de síntomas extrapiramidales.

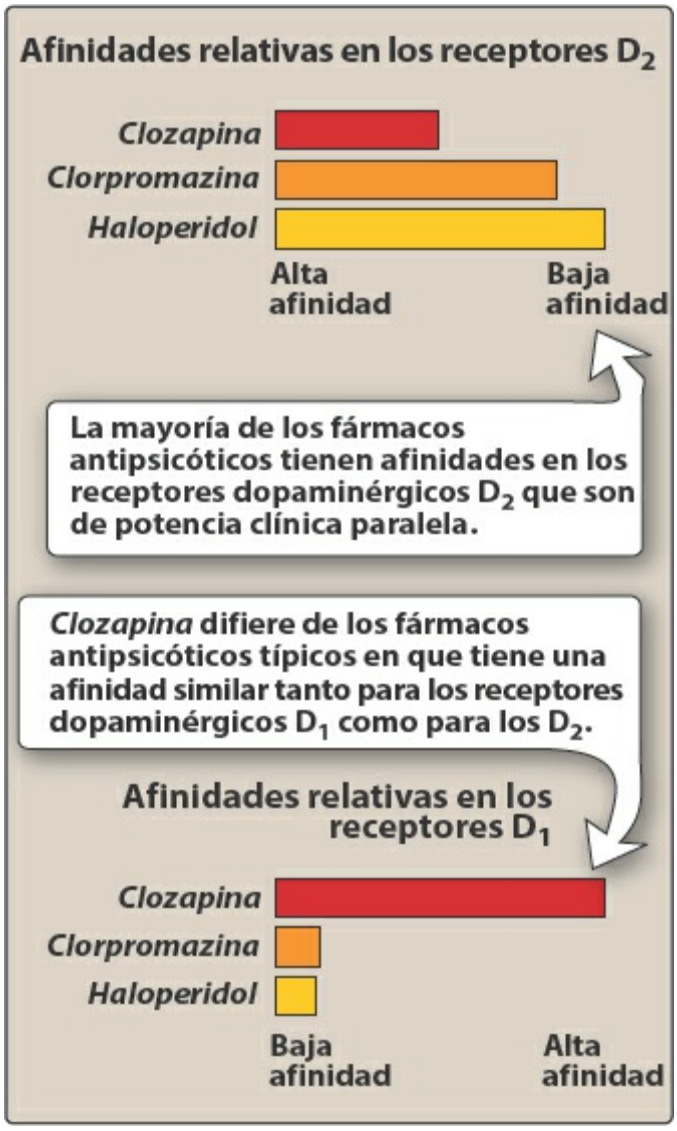


Figura 11-3
Afinidades relativas de *clozapina, clorpromazina* y *haloperidol* en los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2.

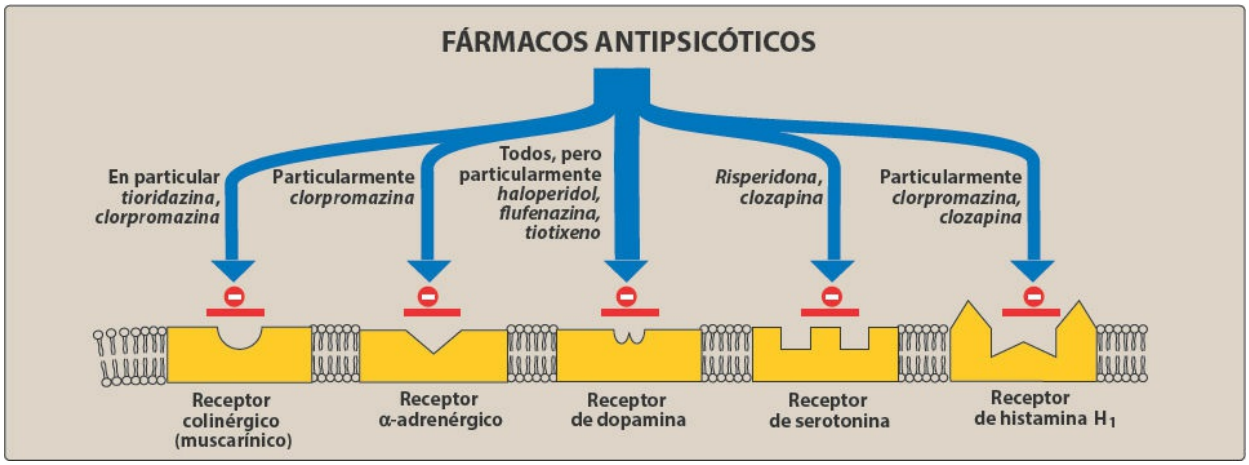


Figura 11-4
Los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, así como los receptores adrenérgicos, colinérgicos y de unión a histamina.

3. **Efectos antieméticos:** los fármacos antipsicóticos tienen efectos antieméticos que están mediados por el bloqueo de los receptores D_2 de la zona disparadora quimiorreceptora de la médula (*véase* el capítulo 40). La figura 11-5 resume los usos antieméticos de los fármacos antipsicóticos, así como otros fármacos que combaten la náusea.

4. **Efectos anticolinérgicos:** algunos de los antipsicóticos, particularmente *tioridazina*, *clorpromazina, clozapina,* y *olanzapina*, producen efectos anticolinérgicos. Estos efectos incluyen visión borrosa, boca seca (la excepción es *clozapina,* que aumenta la salivación), confusión e inhibición del músculo liso gastrointestinal y de las vías urinarias, lo que conduce a estreñimiento y retención urinaria. Los efectos anticolinérgicos pueden de hecho ayudar a reducir el riesgo de síntomas extrapiramidales con estos agentes.

5. **Otros efectos:** el bloqueo de los receptores α-adrenérgicos causa hipotensión ortostática y aturdimiento. Los antipsicóticos también alteran los mecanismos de regulación de la temperatura y pueden producir poiquilotermia (trastorno en que la temperatura corporal varía con el ambiente). En la hipófisis, los antipsicóticos que bloquean los receptores D_2 pueden causar un aumento en la liberación de prolactina. Ocurre sedación con aquellos fármacos que son antagonistas potentes del receptor de histamina H_1, lo que incluye *clorpromazina, olanzapina* y *clozapina*. También puede ocurrir disfunción sexual con los antipsicóticos debido a varias características de unión a receptor. El aumento de peso también es un efecto adverso frecuente de los antipsicóticos y es más significativo con los agentes de segunda generación.

E. Usos terapéuticos

1. **Tratamiento de la esquizofrenia:** los antipsicóticos son el único tratamiento farmacológico eficaz para la esquizofrenia. Los antipsicóticos de primera generación por lo general son más efectivos para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos con actividad de bloqueo del receptor 5-HT_{2A} pueden ser efectivos en muchos pacientes que son resistentes a los agentes tradicionales, en especial para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

2. **Prevención de la náusea y el vómito:** los antipsicóticos más antiguos (más a menudo *proclorperazina*), son útiles en el tratamiento de la náusea inducida por fármacos.

3. **Otros usos:** los fármacos antipsicóticos pueden usarse como tranquilizantes para manejar la conducta agitada e intrusiva secundaria a otros trastornos. *Clorpromazina* se usa para tratar el hipo intratable. *Pimozida* está indicada sobre todo para el tratamiento de los tics motores y fónicos del trastorno de Tourette. Sin embargo, risperidona y haloperidol también suelen prescribirse para este trastorno de tics. Asimismo, *risperidona* y *aripiprazol* están aprobados para el manejo de la conducta intrusiva y la irritabilidad secundaria a autismo. Muchos agentes antipsicóticos están aprobados para el manejo de los

síntomas maniacos y mixtos relacionados con el trastorno bipolar. *Lurasidona* y *quetiapina* están indicados para el tratamiento de la depresión bipolar. *Paliperidona* está aprobada para el tratamiento del trastorno esquizoafectivo. Algunos antipsicóticos (*aripiprazol*, *brexpiprazol* y *quetiapina*) se usan como agentes adjuntos con antidepresivos para el tratamiento de la depresión refractaria al tratamiento

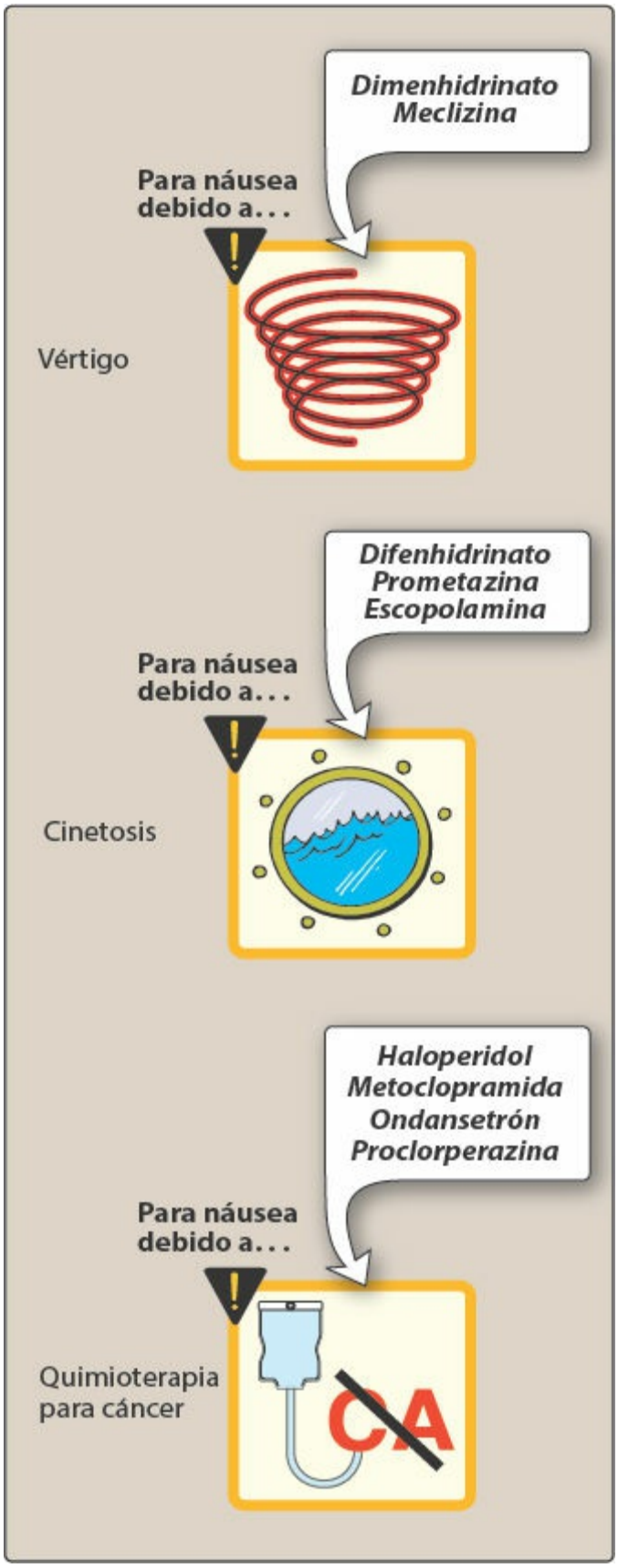


Figura 11-5
Aplicación terapéutica de agentes antieméticos.

F. Absorción y metabolismo

Después de su administración oral, los antipsicóticos muestran una absorción variable que no está afectada por los alimentos (excepto *ziprasidona, lurasidona* y *paliperidona,* cuya absorción aumenta con los alimentos). Estos agentes pasan sin problema al cerebro y tienen un gran volumen de distribución. Se metabolizan en varios metabolitos, generalmente por el sistema del citocromo P-450 en el hígado, en especial las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2, y CYP3A4. Algunos metabolitos son activos y han desarrollado agentes farmacológicos por sí mismos (p. ej., *paliperidona* es el metabolito activo de *risperidona,* y el antidepresivo *amoxapina* es el metabolito activo de *loxapina*). *Decanoato de flufenazina, decanoato de haloperidol,* las microesferas de *risperidona, palmitato de paliperidona, monohidrato de aripiprazol, lauroxil de aripiprazol y pamoato de olanzapina* son formulaciones inyectables de acción prolongada de los antipsicóticos. Estas formulaciones suelen tener una duración terapéutica de 2 a 4 semanas, teniendo algunos una duración de 6 a 12 semanas. Por lo tanto, estas formulaciones inyectables de acción prolongada a menudo se usan para tratar pacientes ambulatorios e individuos que no cumplen con los medicamentos orales.

G. Efectos adversos

Pueden ocurrir efectos adversos de los fármacos antipsicóticos en casi todos los pacientes y son significativos en alrededor de 80% (figura 11-6).

1. **Efectos extrapiramidales:** los efectos inhibitorios de las neuronas dopaminérgicas normalmente son equilibrados por las acciones excitativas de las neuronas colinérgicas en el estriado. El bloquear los receptores de dopamina altera este equilibrio, lo que provoca un exceso relativo de la influencia colinérgica, que resulta en efectos motores extrapiramidales. El aspecto de los trastornos del movimiento por lo general depende de la hora y de la dosis, ocurriendo distonía en unas cuantas horas a días del tratamiento, seguida por acatisias que ocurren en un lapso de días a semanas. Síntomas similares a Parkinson de bradicinesia, rigidez y temblor que usualmente ocurren en un lapso de semanas a meses de iniciar el tratamiento. También puede ocurrir discinesia tardía (*véase* más adelante), que puede ser irreversible, luego de meses a años de tratamiento.

   Si la actividad colinérgica también está bloqueada, se restaura un nuevo equilibrio casi normal y los efectos extrapiramidales se minimizan. Esto puede lograrse mediante la administración de un fármaco anticolinérgico como *benzatropina.* La compensación terapéutica es una menor incidencia de síntomas extrapiramidales a cambio del efecto adverso de bloqueo del receptor muscarínico. La acatisia puede responder mejor a los β-bloqueadores (p. ej., *propranolol*) o benzodiazepinas, más que a los medicamentos anticolinérgicos.

2. **Discinesia tardía:** el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos puede causar este trastorno motor. Los pacientes exhiben movimientos involuntarios, incluyendo movimientos bilaterales y faciales de la mandíbula y movimientos de "atrapar moscas" con la lengua. Un descanso prolongado de los antipsicóticos puede hacer que los síntomas disminuyan o desaparezcan en

unos cuantos meses. Sin embargo, en muchos individuos, la discinesia tardía es irreversible y persiste después de la descontinuación del tratamiento. Se ha postulado que la discinesia tardía es el resultado de un número cada vez mayor de receptores de dopamina que se sintetizan como una respuesta compensatoria al bloqueo a largo plazo del receptor de dopamina. Esto hace que las neuronas sean hipersensibles a las acciones de la dopamina y permite la entrada dopaminérgica a esta estructura para dominar la entrada colinérgica, causando un exceso de movimiento en el paciente. Los medicamentos tradicionales contra síntomas extrapiramidales pueden en realidad empeorar esta condición. *Valbenazina* y *deutetrabenazina* son inhibidores del transportador de monoamina vesicular y están indicadas para el manejo de la discinesia tardía. Estos agentes causan una disminución en la captación de monoaminas en las vesículas sinápticas y agotamiento de las reservas de monoamina, idealmente enfocados en la dopamina, para atender a los síntomas de la discinesia tardía.

Retención urinaria

Aumento de peso

Convulsiones

Sedación

Síntomas extrapiramidales

Hipotensión postural

Disfunción sexual

Arritmias y muerte cardiaca intempestiva

Boca seca

Figura 11-6
Efectos adversos observados en individuos tratados con fármacos antipsicóticos.

3. **Síndrome neuroléptico maligno:** esta reacción potencialmente letal a los fármacos antipsicóticos se caracteriza por rigidez muscular, fiebre, estado mental alterado y estupor, presión arterial inestable y mioglobinemia. El tratamiento requiere la descontinuación del agente antipsicótico y tratamiento de apoyo. La administración de *dantroleno* o *bromocriptina* puede ser de ayuda.

4. **Otros efectos:** ocurre somnolencia durante las primeras semanas del tratamiento. Estos agentes también pueden causar confusión. Aquellos antipsicóticos con actividad antimuscarínica potente a menudo producen boca seca, retención urinaria, estreñimiento y pérdida de la acomodación visual. Otros pueden bloquear los receptores α-adrenérgicos, lo que resulta en una disminución de la presión arterial e hipotensión ortostática. Los antipsicóticos deprimen el hipotálamo, con lo que afectan la termorregulación y causan amenorrea, galactorrea, ginecomastia, infecundidad y disfunción eréctil. El aumento de peso importante suele ser un motivo para la falta de cumplimiento del tratamiento. Los perfiles de lípidos y glucosa deben vigilarse en pacientes que toman antipsicóticos, debido a que los agentes de segunda generación pueden aumentar estos parámetros de laboratorio y posiblemente exacerbar la diabetes o hiperlipidemia existente. Algunos antipsicóticos se han relacionado con prolongación leve a significativa del intervalo QT. *Tioridazina* tiene el mayor riesgo, y *ziprasidona* e *iloperidona* también tienen advertencias con su uso debido a este efecto. Otros antipsicóticos tienen una advertencia general relacionada con la prolongación de QT, incluso si el riesgo es relativamente bajo.

5. **Precauciones y contraindicaciones:** todos los antipsicóticos pueden reducir el umbral convulsivo y deben usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o en aquellos con un mayor riesgo de convulsiones, como en la abstinencia del alcohol. Estos agentes también se acompañan de la advertencia de un mayor riesgo de mortalidad cuando se usan en pacientes en edad avanzada con alteraciones de la conducta relacionadas con demencia y psicosis. Los antipsicóticos usados en pacientes con alteraciones del estado de ánimo también deben vigilarse debido a empeoramiento del estado de ánimo e ideación o conductas suicidas.

H. Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que han tenido dos o más episodios psicóticos secundarios a esquizofrenia deben recibir tratamiento de mantenimiento por al menos 5 años y algunos expertos prefieren el tratamiento indefinido. La tasa de recaída puede ser menor con los fármacos de segunda generación (figura 11-7). En la figura 11-8 se resumen los usos terapéuticos de algunos de los fármacos antipsicóticos.

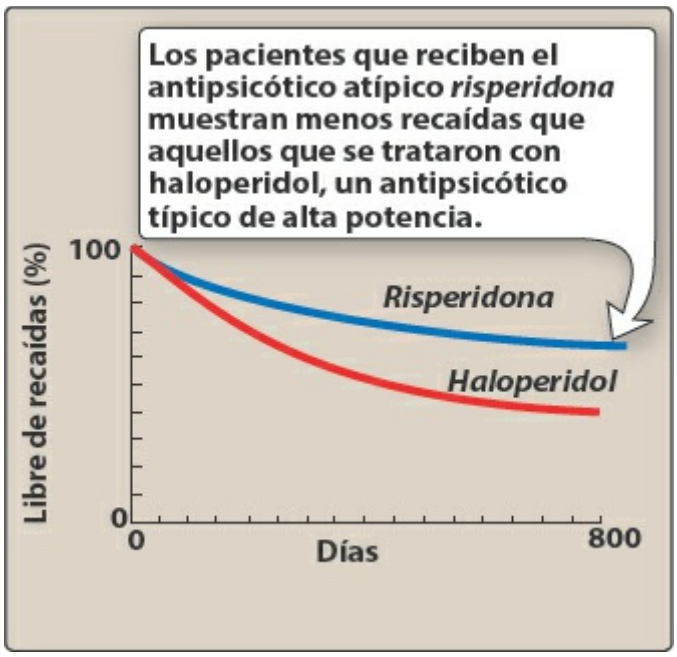


Figura 11-7
Porcentajes de recaída entre pacientes con esquizofrenia después de tratamiento de mantenimiento ya sea con *risperidona* o *haloperidol*.

FÁRMACO	NOTAS TERAPÉUTICAS
Primera generación	
Clorpromazina	Potencial moderado a alto de SEP; potencial moderado a alto de aumento de peso, ortostasis, sedación, efectos antimuscarínicos.
Flufenazina	La formulación oral tiene un elevado potencial para SEP; bajo potencial para aumento de peso, sedación y ortostasis; potencial moderado a bajo para efectos antimuscarínicos; uso frecuente en formulación IAP administrado cada 2 a 3 semanas en pacientes con esquizofrenia y antecedentes de falta de cumplimiento con los esquemas de antipsicóticos orales.
Haloperidol	Elevado potencial de SEP; bajo potencial para eventos adversos antiadrenérgicos (ortostasis) o antimuscarínicos; bajo potencial para aumento de peso o sedación; disponible en formulación IAP administrada cada 4 semanas.
Segunda generación	
Aripiprazol	Bajo potencial para SEP; bajo potencial para aumento de peso; bajo potencial para sedación y efectos antimuscarínicos; también está aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar; también está aprobado para el trastorno autista en niños y como un tratamiento coadyuvante para la depresión mayor; están disponibles dos formulaciones IAP.
Asenapina	Bajo potencial para SEP; bajo potencial para aumento de peso; potencial bajo a moderado para sedación; bajo potencial para ortostasis; también está aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar; disponible en formulaciones sublinguales.
Brexpiprazol	Bajo potencial para SEP; bajo potencial para aumento de peso; bajo potencial para sedación; también aprobado como tratamiento coadyuvante para la respuesta parcial o en depresión mayor refractaria con un antidepresivo.
Cariprazina	Bajo potencial para SEP; bajo potencial para aumento de peso; posible náusea y molestias gastrointestinales; también aprobado para episodios maniacos/mixtos asociados con trastorno bipolar.
Clozapina	Muy bajo potencial para SEP; riesgo de discrasias sanguíneas (p. e., agranulocitosis = ~1%); riesgo de convulsiones; riesgo de miocarditis; potencial elevado para los siguientes: sialorrea, aumento de peso, efectos antimuscarínicos, ortostasis y sedación.
Lurasidona	Bajo potencial para SEP; aumento de peso mínimo; también aprobado para usarse en el tratamiento de la depresión relacionada con trastorno bipolar; los alimentos aumentan la absorción.
Olanzapina	Bajo potencial para SEP; potencial moderado a elevado para aumento de peso y sedación; bajo potencial para ortostasis; también aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar; disponible como formulación IAP administrada cada 2 a 4 semanas.
Paliperidona	Potencial bajo a moderado de SEP; bajo potencial para aumento de peso; bajo potencial para sedación; disponible como formulación IAP administrada cada 4 semanas y como una formulación IAP alternativa administrada cada 12 semanas; también aprobada para el uso de trastorno esquizoafectivo.
Quetiapina	Bajo potencial para SEP; potencial moderado para aumento de peso; potencial moderado para ortostasis; potencial moderado a alto para sedación; también aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar y como tratamiento coadyuvante para depresión mayor.
Risperidona	Potencial bajo a moderado para SEP; potencial bajo a moderado para aumento de peso; potencial bajo a moderado para ortostasis; potencial bajo a moderado para sedación; también aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar; también aprobado para el tratamiento del trastorno autista en niños; disponible como una formulación IAP administrada cada 2 semanas.
Ziprasidona	Bajo potencial para efectos extrapiramidales; contraindicado en pacientes con antecedentes de arritmias cardiacas; aumento de peso mínimo. Se usa en el tratamiento de la depresión bipolar.

Figura 11-8
Resumen de agentes antipsicóticos que suelen usarse para tratar esquizofrenia. SEP = síntomas extrapiramidales; IAP = inyectable de acción prolongada.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

11.1 Un adolescente del sexo masculino se ha diagnosticado recientemente con esquizofrenia. ¿Qué agente antipsicótico puede tener la mejor oportunidad de mejorar su apatía y afecto embotado?

A. Clorpromazina
B. Flufenazina
C. Haloperidol
D. Risperidona

Respuesta correcta = D. Risperidona es el único antipsicótico de la lista que tiene cierto beneficio informado para mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia. Todos los agentes tienen el potencial de disminuir las alucinaciones y los procesos de pensamiento delirantes (síntomas positivos).

11.2 ¿Cuál de los siguientes antipsicóticos es un agonista parcial en el receptor de dopamina D_2?

A. Brexpiprazol
B. Clozapina
C. Haloperidol
D. Risperidona

Respuesta correcta = A. Brexpiprazol es el único agente enlistado que actúa como un agonista parcial en los receptores D_2. En teoría, el fármaco aumenta la acción de estos receptores bajo condiciones de dopamina baja y bloquea la activación cuando las concentraciones de dopamina son elevadas. Todos los demás fármacos son antagonistas en los receptores D_2.

11.3 Un hombre de 21 años de edad ha comenzado recientemente a tratarse con pimozida para su enfermedad de Tourette. Ha estado experimentando la "aparición de diferentes tics" como la contracción prolongada de los músculos faciales y experimenta opistótonos (espasmo extrapiramidal del cuerpo en que la cabeza y los talones se apuntan hacia atrás y el cuerpo se flexiona hacia adelante). ¿Cuál de los siguientes fármacos sería benéfico para reducir estos síntomas?

A. Benzatropina
B. Bromocriptina
C. Proclorperazina
D. Risperidona

Respuesta correcta = A. El paciente está experimentando síntomas extrapiramidales debido a pimozida y un agonista muscarínico como benzatropina sería efectivo para reducir los síntomas. Los otros fármacos no tendrían efectos o, en el caso de proclorperazina y risperidona puede aumentarlos síntomas adversos.

11.4 A Una mujer de 28 años de edad con trastorno esquizoafectivo (combinación de síntomas del estado de ánimo y psicóticos) informa dificultad para quedarse dormida. ¿Cuál de los siguientes sería más benéfico en esta paciente?

A. Olanzapina
B. Haloperidol
C. Paliperidona
D. Ziprasidona

Respuesta correcta = C. Paliperidona es el único agente que está aprobado para el trastorno esquizoafectivo. Olanzapina tiene una actividad sedante importante, además de propiedades antipsicóticas y es el fármaco con mayores probabilidades de aliviar el insomnio que informa esta paciente. Aunque otros antipsicóticos

pueden ser benéficos para el trastorno de esta paciente, paliperidona tiene la indicación para este trastorno y si el padecimiento subyacente mejora, entonces el síntoma de insomnio también puede mejorar sin arriesgarse a otros efectos adversos indeseables, como aumento de peso relacionado con olanzapina.

11.5 ¿Cuál de los siguientes agentes antipsicóticos se considera como el más potente y por tanto tiene el riesgo más elevado de síntomas extrapiramidales?

A. Tioridazina
B. Haloperidol
C. Quetiapina
D. Clorpromazina

Respuesta correcta = B. Entre los antipsicóticos más antiguos y convencionales de esta lista, haloperidol es el más potente y por tanto se esperaría que tuviera la mayor incidencia de síntomas extrapiramidales. Los antipsicóticos atípicos enlistados (quetiapina) podrían considerarse de baja potencia con base en su posología frecuente y se considera que tienen el riesgo más bajo de síntomas extrapiramidales.

11.6 ¿Qué antipsicótico tiene el mayor potencial sedante y en ocasiones, cuestionablemente, se utiliza como un agente hipnótico en ciertos ámbitos clínicos?

A. Flufenazina
B. Tiotixeno
C. Quetiapina
D. Haloperidol

Respuesta correcta = C. Quetiapina tiene fuertes efectos antihistaminérgicos que causan sedación y en ocasiones se usan en dosis bajas como un sedante-hipnótico, a pesar de que este uso se considera como fuera de especificación. Los otros agentes antipsicóticos aquí enlistados son más débiles para bloquear el receptor de histamina y por lo tanto no son tan sedantes.

11.7 Un paciente del sexo masculino de 30 años de edad es tratado con haloperidol para esquizofrenia. Sus síntomas psicóticos se manejan bien con haloperidol; sin embargo, ha estado informando inquietud, la incapacidad de permanecer quieto al estar sentado a la mesa y su familia nota que con frecuencia anda caminando por los pasillos. ¿Cuál es el mejor agente para tratar esta acatisia inducida por antipsicóticos?

A. Benzatropina
B. Dantroleno
C. Bromocriptina
D. Propranolol

Respuesta correcta = D. Propranolol, un β-bloqueador, se considera el fármaco de elección para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos. Benzatropina es más efectiva para el seudoparkinsonismo y las distonías agudas. Bromocriptima es más efectiva para los síntomas tipo Parkinson y dantroleno es un relajante muscular que es mejor reservarlo para el manejo de algunos síntomas del síndrome neuroléptico maligno.

11.8 ¿Qué agente antipsicótico está disponible en una formulación inyectable de acción prolongada que puede ser útil para pacientes con dificultad para cumplir con el tratamiento?

A. Asenapina
B. Clorpromazina
C. Clozapina
D. Aripiprazol

Respuesta correcta = D. Aripiprazol está disponible en dos formulaciones inyectables de acción prolongada diferentes. Los otros agentes enlistados no están disponibles en esta presentación. Risperidona, flufenazina, haloperidol, olanzapina, y paliperidona son otros antipsicóticos que están disponibles en formulación inyectable de acción prolongada.

11.9 ¿Qué agente antipsicótico se asocia más con la probabilidad de una discrasia hematológica, como agranulocitosis en un paciente que se está tratando para esquizofrenia?

A. Clorpromazina
B. Buspirona
C. Litio
D. Clozapina

Respuesta correcta = D. Clozapina es el único medicamento antipsicótico disponible que tiene una advertencia de caja negra y un riesgo de agranulocitosis en aproximadamente 1% de los pacientes tratados. Esto requiere vigilancia regular de los recuentos leucocíticos. Aunque otros antipsicóticos tienen informes de casos de discrasias sanguíneas, clozapina se considera como el que tiene el mayor riesgo.

11.10 ¿Qué agente antipsicótico se ha relacionado más con una prolongación significativa del intervalo QT y debe usarse con precaución en pacientes con arritmias preexistentes o pacientes que toman otros fármacos relacionados con prolongación de QT?

A. Tioridazina
B. Risperidona
C. Asenapina
D. Lurasidona

Respuesta correcta = A. De los fármacos antipsicóticos enlistados, tioridazina tiene el mayor riesgo de causar prolongación del intervalo QT. Aunque esta es una advertencia general para muchos antipsicóticos, tioridazina ha recibido una “advertencia de caja negra” que sugiere que se relaciona con el mayor riesgo.

Fármacos antipsicóticos

11

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

Aproximadamente 10% de la población tiene al menos una convulsión en su vida. A nivel global, la epilepsia es el cuarto trastorno neurológico más frecuente después de la migraña, enfermedad vascular cerebral (accidente vascular cerebral) y enfermedad de Alzheimer. La epilepsia no es una entidad única, sino una variedad de mecanismos diversos que tienen en común la descarga repentina, excesiva y sincrónica de neuronas cerebrales. Esta actividad eléctrica anormal puede resultar en una variedad de eventos, incluyendo pérdida de la consciencia, movimientos anormales, conducta anormal o atípica, y percepciones distorsionadas que tienen una duración limitada pero que recurren si no se tratan. El sitio de origen de los disparos neuronales anormales determina los síntomas que ocurren. Por ejemplo, si está involucrada la corteza motora, el paciente puede experimentar movimientos anormales o una convulsión generalizada. Las convulsiones que se originan en el lóbulo parietal u occipital pueden incluir alucinaciones visuales, auditivas u olfatorias. Los medicamentos son el modo de tratamiento que se usan más ampliamente para los pacientes con epilepsia. En general, las convulsiones pueden controlarse con un medicamento en aproximadamente 75% de los pacientes. Los pacientes pueden requerir más de un medicamento para poder optimizar el control de sus convulsiones y algunos pacientes pueden no obtener jamás un control total de las convulsiones. En la figura 12-1 se muestra un resumen de los medicamentos anticonvulsivos.

Figura 12-1
Resumen de los agentes usados en el tratamiento de la epilepsia.

II. ETIOLOGÍA DE LAS CONVULSIONES

La epilepsia puede deberse a una causa genética, estructural o metabólica subyacente o a una etiología desconocida. En la mayoría de los casos, la epilepsia no tiene una causa identificable. La descarga neuronal en la epilepsia resulta del disparo de una pequeña población de neuronas en un área específica del cerebro que se denomina "foco primario". Las áreas focales que son funcionalmente anormales pueden dispararse para activarse debido a cambios en factores fisiológicos, como una alteración en la gasometría arterial, pH, electrólitos, glucosa sanguínea y cambios en factores ambientales, como privación del sueño, ingesta de alcohol y estrés. Una variedad de causas, como uso de drogas ilícitas, tumor, lesión cefálica, hipoglucemia, infección meníngea y abstinencia rápida de alcohol en un alcohólico, puede precipitar las convulsiones. En casos en que la fuente de una convulsión puede determinarse y

corregirse, los medicamentos pueden no ser necesarios. Por ejemplo, una convulsión que se debe a una reacción farmacológica no es epilepsia y no requiere de tratamiento crónico. En otras situaciones, pueden requerirse medicamentos anticonvulsivos cuando la causa primaria de las convulsiones no puede corregirse. Aunque se han clasificado múltiples síndromes de epilepsia específicos que incluyen síntomas distintos a las convulsiones, una discusión de estos síndromes está más allá del alcance de este capítulo.

III. CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

Es importante clasificar correctamente las convulsiones para determinar el tratamiento apropiado. Las convulsiones se han clasificado por sitio de origen, etiología, correlación electrofisiológica y presentación clínica. La nomenclatura desarrollada por la International League Against Epilepsy se considera la clasificación estándar para convulsiones y los síndromes de epilepsia (figura 12-2). Las convulsiones se han clasificado en dos grupos amplios: focales y generalizadas.

A. Focal

Las convulsiones focales implican solo una porción de un hemisferio del cerebro. Los síntomas de cada tipo de convulsión dependen del sitio de descarga neuronal y del grado al que la actividad eléctrica se extiende a otras neuronas del cerebro. Las convulsiones focales pueden evolucionar para convertirse en convulsiones tónico-clónicas bilaterales. Los pacientes pueden perder la consciencia o el estado de alerta. Este tipo de convulsión puede comenzar con una actividad motora o no motora.

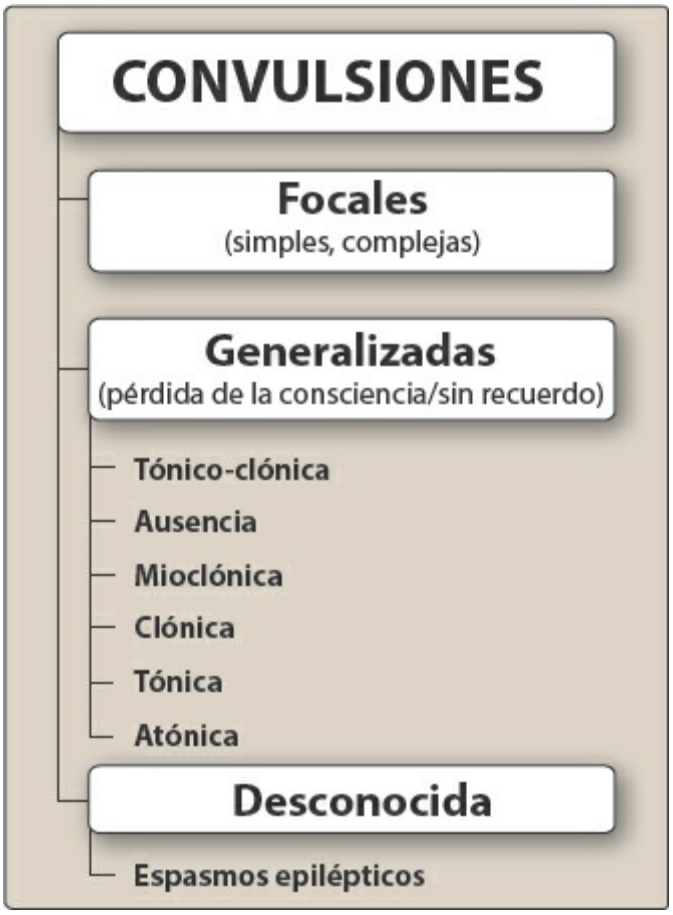


Figura 12-2
Clasificación de la epilepsia.

B. Generalizada

Las convulsiones generalizadas pueden comenzar a nivel local y después evolucionar para incluir descargas eléctricas anormales a lo largo de ambos hemisferios del cerebro. Las convulsiones primarias generalizadas pueden ser convulsivas o no convulsivas y el paciente suele tener una pérdida de la consciencia intermedia.

1. **Tónico-clónicas:** estas convulsiones resultan en la pérdida de la consciencia, seguida por fases tónica (contracción continua) y clónica (contracción y relajación rápidas). La convulsión puede ir seguida por un periodo de confusión y extenuación debido al agotamiento de las reservas de glucosa y energía.
2. **Ausencia:** estas convulsiones se acompañan de una pérdida de la consciencia breve, abrupta y autolimitada de la consciencia. El inicio por lo general ocurre en pacientes a los 3 a 5 años de edad y dura hasta la pubertad o más allá. El paciente se queda mirando fijamente y exhibe un parpadeo rápido, que dura de 3 a 5 segundos. Una convulsión de ausencia tiene una espiga de tres segundos y una descarga en onda muy distintivas en el electroencefalograma.
3. **Mioclónicas:** estas convulsiones consisten de episodios breves de contracciones musculares que pueden recurrir por varios minutos. Por lo general ocurren después de despertar y se observan como sacudidas breves de las extremidades.

Las convulsiones mioclónicas ocurren a cualquier edad, pero por lo general comienzan alrededor de la pubertad o el inicio de la edad adulta.

4. **Clónicas:** estas convulsiones consisten de episodios breves de contracciones musculares que se pueden asemejar muy de cerca a las convulsiones mioclónicas. La consciencia se ve más afectada con las convulsiones clínicas en comparación con las mioclónicas.
5. **Tónicas:** estas convulsiones implican un mayor tono en la extensión de los músculos y por lo general duran menos de 60 segundos.
6. **Atónicas:** estas convulsiones también se conocen como ataques de caídas y se caracterizan por una pérdida repentina del tono muscular.

C. Mecanismos de acción de los medicamentos anticonvulsivos

Los fármacos reducen las convulsiones a través de mecanismos como bloqueo de los canales con compuertas de voltaje (Na^+ o Ca^{2+}), que aumentan los impulsos inhibitorios de ácido γ-aminobutírico (GABA)érgico e interfiere con la transmisión de glutamato excitatorio. Algunos medicamentos anticonvulsivos parecen tener múltiples blancos dentro del sistema nervioso central (SNC), en tanto que el mecanismo de acción para algunos agentes está mal definido. Los medicamentos anticonvulsivos suprimen, pero no "curan" o "previenen" la epilepsia.

IV. SELECCIÓN DE FÁRMACOS

La elección de un tratamiento farmacológico se basa en la clasificación de las convulsiones, variables específicas del paciente (p. ej., edad, trastornos médicos concurrentes, estilo de vida y preferencia personal) y las características del fármaco (como costo e interacciones farmacológicas). Por ejemplo, las convulsiones de inicio focal se tratan con una serie diferente de medicamentos que las convulsiones primarias generalizadas, aunque la lista de agentes efectivos se superpone. La toxicidad del agente y las características del paciente son consideraciones mayores en la selección del fármaco. En pacientes recién diagnosticados, se instituye monoterapia con un solo agente hasta que las convulsiones se controlan u ocurre toxicidad (figura 12-3). En comparación con quienes reciben tratamiento de combinación, los pacientes que reciben monoterapia exhiben mejor cumplimiento con el tratamiento y menos efectos secundarios. Si las convulsiones no se controlan con el primer medicamento, debe considerarse monoterapia con un medicamento alternativo o la adición de otros medicamentos (figura 12-4). Si esto no funciona, debe considerarse otro manejo médico (estimulación del nervio vago, cirugía, etc.). El estar al tanto de los medicamentos anticonvulsivos disponibles y sus mecanismos de acción, farmacocinética, potencial de interacciones fármaco-fármaco y efectos adversos es esencial para el tratamiento exitoso del paciente.

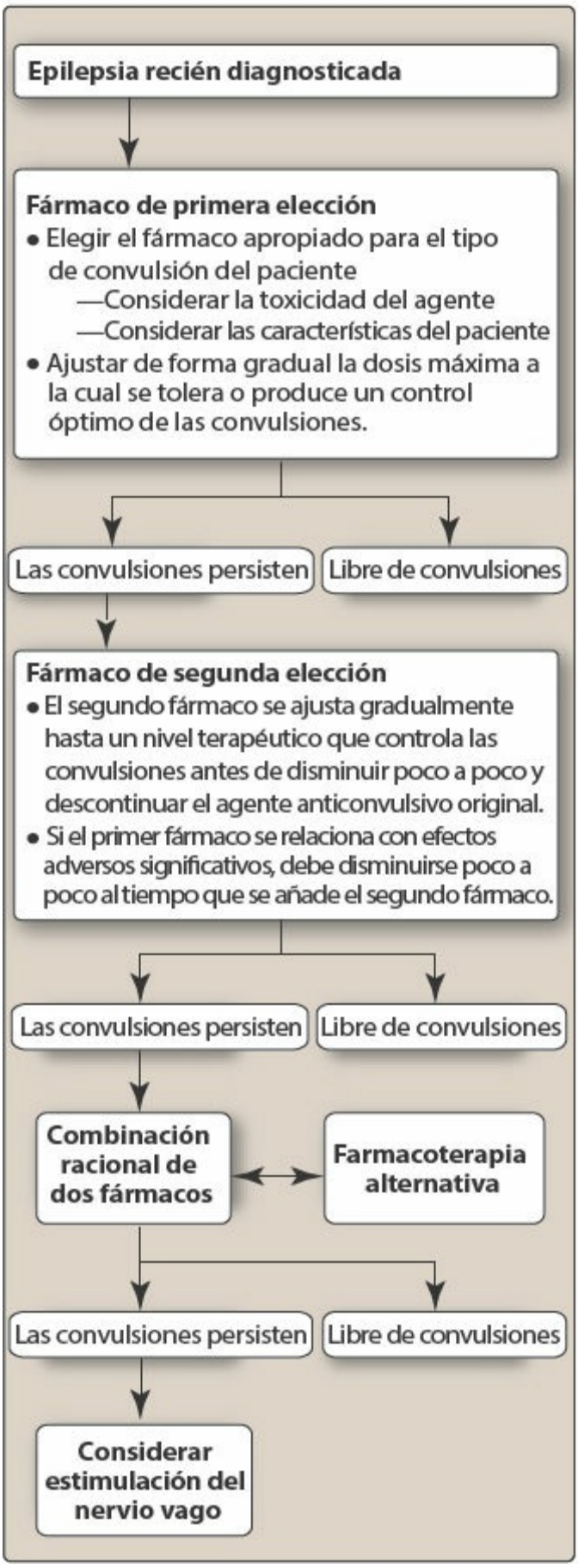

Epilepsia recién diagnosticada
Fármaco de primera elección
• Elegir el fármaco apropiado para el tipo de convulsión del paciente
—Considerar la toxicidad del agente
—Considerar las características del paciente
• Ajustar de forma gradual la dosis máxima a la cual se tolera o produce un control óptimo de las convulsiones.
Las convulsiones persisten
Libre de convulsiones
Fármaco de segunda elección
• El segundo fármaco se ajusta gradualmente hasta un nivel terapéutico que controla las convulsiones antes de disminuir poco a poco y descontinuar el agente anticonvulsivo original.
• Si el primer fármaco se relaciona con efectos adversos significativos, debe disminuirse poco a poco al tiempo que se añade el segundo fármaco.
Las convulsiones persisten
Libre de convulsiones
Combinación racional de dos fármacos
Farmacoterapia alternativa
Las convulsiones persisten
Libre de convulsiones
Considerar estimulación del nervio vago

Figura 12-3

V. MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS

La Food and Drug Administration ha aprobado muchos nuevos medicamentos anticonvulsivos en las últimas décadas. Se cree que algunos de estos agentes tienen ventajas potenciales sobre medicamentos más antiguos en términos de farmacocinética, tolerabilidad y reducción del riesgo de interacciones fármaco-fármaco. Sin embargo, los estudios no han logrado demostrar que los fármacos más nuevos son significativamente más eficaces que los agentes más antiguos. En la figura 12-5 se resumen las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos anticonvulsivo y en la figura 12-6 se muestran sus efectos adversos frecuentes. Se han identificado a la conducta suicida y a la ideación suicida como un riesgo con los medicamentos anticonvulsivos. Además, prácticamente todos los medicamentos anticonvulsivos se han relacionado con reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, una rara reacción idiosincrática caracterizada por exantema, fiebre y afección de órganos sistémicos.

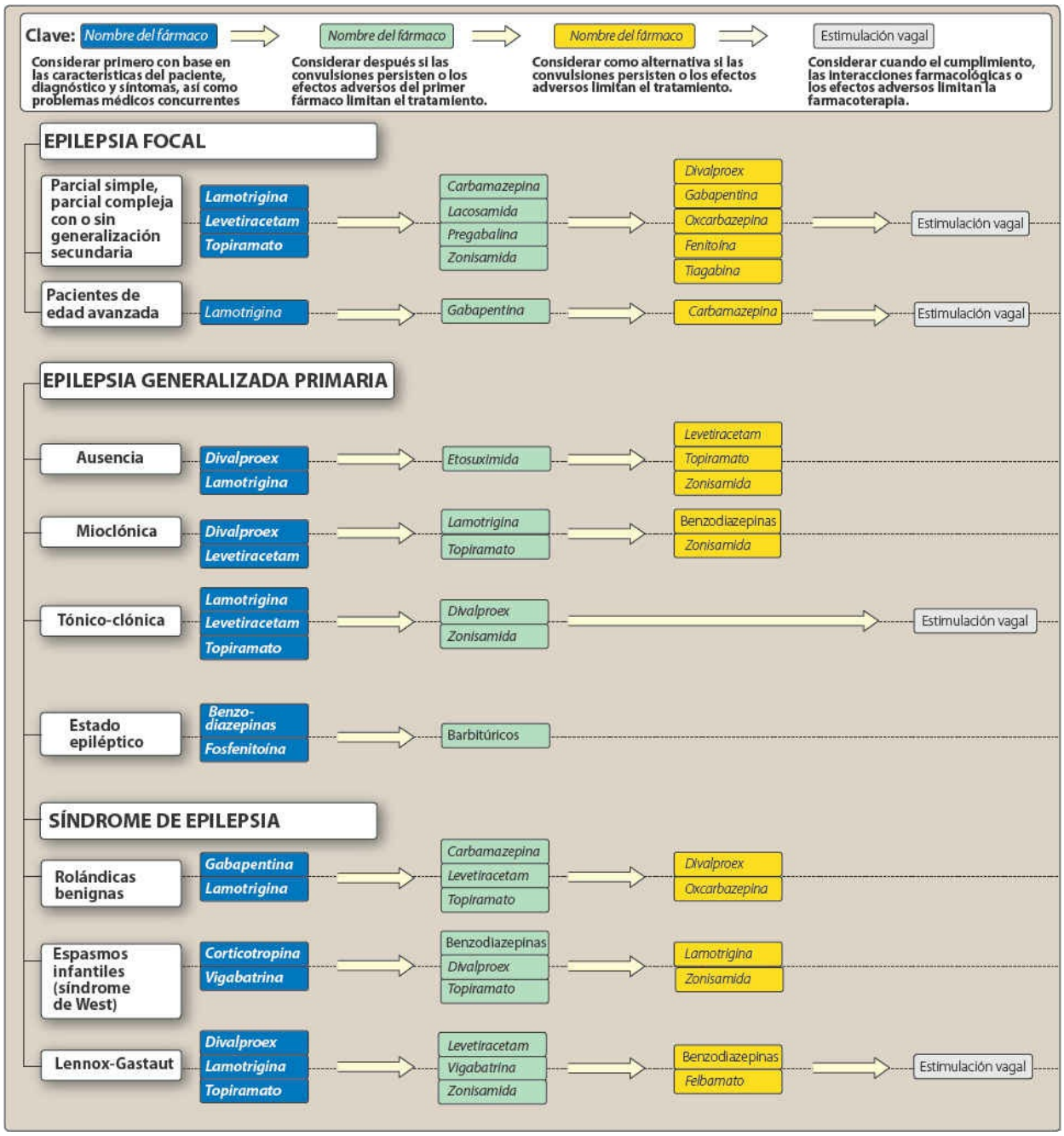


Figura 12-4
Indicaciones terapéuticas para los agentes anticonvulsivantes. Benzodiazepinas = *diazepam* y *lorazepam*.

MEDICAMENTO ANTICONVULSIVO	UNIÓN A PROTEÍNAS*	VIDA MEDIA**	METABOLITO ACTIVO	ÓRGANO PRINCIPAL DE ELIMINACIÓN	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Brivaracetam	Baja	9		Hígado	✔
Carbamazepina	Moderada	6-15	CBZ-10,11-epóxido	Hígado	✔
*Acetato de eslicarbazepina^*	Baja	8-24	Eslicarbazepina (S-licabazepina)	Riñón	✔
Etosuximida	Baja	25-26		Hígado	✔
Felbamato	Baja	20-23		Riñón/hígado	✔
*Fosfenitoína^*	Alta	12-60	fenitoína	Hígado	✔
Gabapentina	Baja	5-9		Riñón	
Lacosamida	Baja	13		Varias	
Lamotrigina	Baja	25-32		Hígado	✔
Levetiracetam	Baja	6-8		Hidrólisis	
*Oxcarbazepina^*	Baja	5-13	Metabolito monohidroxi (MHD)	Hígado	✔
Perampanel	Alto	105		Hígado	✔
Fenobarbital	Baja	72-124		Hígado	✔
Fenitoína	Alta	12-60		Hígado	✔
Pregabalina	Baja	5-6.5		Riñón	
Primidona	Alto	72-124	Fenobarbital, PEMA	Hígado	✔
Rufinamida	Baja	6-10		Hígado	✔
Tiagabina	Alta	7-9		Hígado	✔
Topiramato	Baja	21		Varios	✔
Ácido valproico (divalproex)	Moderada/ Alta	6-18	Varios	Hígado	✔
Vigabatrina	Baja	7.5		Riñón	✔
Zonisamida	Baja	63		Hígado	✔

*Baja = 60% o menos, moderada = 61-85%, alta = > 85%. **Vida media en horas. ^Profármaco. PEMA = feniletilmalonamida.

Figura 12-5
Resumen de la farmacocinética de los medicamentos anticonvulsivos usados como tratamiento crónico.

A. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se unen a los receptores inhibitorios GABA para reducir la tasa de disparo. La mayoría de las benzodiazepinas se reservan para el tratamiento de urgencia o agudo de las convulsiones debido a tolerancia. Sin embargo, *clonazepam* y *clobazam* pueden prescribirse como tratamiento coadyuvante para tipos particulares de convulsiones. *Diazepam* también está disponible para administración rectal para evitar o interrumpir las convulsiones o grupos tónico-clónicos generalizados prolongados cuando la administración oral no es posible.

B. Brivaracetam

Brivaracetam está aprobado para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal en adultos. Demuestra una afinidad elevada y selectiva por una proteína de la vesícula sináptica (SV2A); sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto de acción anticonvulsiva. El fármaco es bien absorbido después de su administración oral y se metaboliza tanto por hidrólisis como por CYP2C19 (menor). La

comedicación con medicamentos fuertes inductores de CYP puede conducir a menores concentraciones plasmáticas. *Brivaracetam* es un inhibidor moderado de la epóxido hidrolasa, lo que resulta en mayores concentraciones del metabolito activo de *carbamazepina* cuando los fármacos se administran juntos.

C. Carbamazepina

Carbamazepina bloquea los canales de sodio, con lo que posiblemente inhibe la generación de potenciales de acción repetitivos en el foco epiléptico y previene la diseminación. *Carbamazepina* es efectiva para el tratamiento de las convulsiones focales, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, neuralgia del trigémino y trastorno bipolar. Induce su propio metabolismo, lo que resulta en concentraciones sanguíneas totales menores de *carbamazepina* en sangre a mayores dosis. *Carbamazepina* es un inductor de las enzimas CYP1A2, CYP2C, CYP3A, y UDP glucuronosiltransferasa (UGT), que aumentan la depuración de otros fármacos (figura 12-7). Puede notarse hiponatriemia en algunos pacientes, en especial en aquellos de edad avanzada y es posible que requieran un cambio del medicamento. *Carbamazepina* no debe prescribirse para pacientes con convulsiones de ausencia debido a que puede causar un aumento de las convulsiones.

D. Eslicarbazepina

Acetato de eslicarbazepina es un profármaco que se convierte al metabolito activo *eslicarbazepina* (S-licarbazepina) mediante hidrólisis. S-licarbazepina es el metabolito activo de *oxcarbazepina*. Es un bloqueador del canal de sodio con compuerta de voltaje y está aprobado para convulsiones focales en adultos. *Eslicarbazepina* exhibe una farmacocinética lineal y se elimina a través de glucuronidación. El perfil de efectos secundarios incluye mareo, somnolencia, diplopía y cefalea. Las reacciones adversas graves como exantema, efectos secundarios psiquiátricos e hiponatriemia ocurren raramente.

E. Etosuximida

Etosuximida reduce la propagación de la actividad eléctrica anormal en el cerebro, más probablemente al inhibir los canales de calcio tipo T. Es más efectiva para tratar las convulsiones por ausencia.

F. Felbamato

Felbamato tiene un amplio espectro de acción anticonvulsivante con múltiples mecanismos propuestos, incluyendo los canales de sodio bloqueadores dependientes de voltaje, que compite con el sitio de unión a glicina en el receptor *N*-metilo-D-aspartato (NMDA) glutamato, bloqueando los canales de calcio y potenciando la acción GABA. Es un inhibidor de los fármacos metabolizados por CYP2C19 e induce los fármacos metabolizados por CYP3A4. Se reserva para usarse en epilepsias refractarias (particularmente síndrome de Lennox-Gastaut) debido al riesgo de anemia aplásica (alrededor de 1:4000) e insuficiencia hepática.

Náusea y vómito

Sedación

Ataxia

Exantema

Hiponatrier

Aumento o pérdida de peso

Teratogenic

Osteoporos

Figura 12-6
Efectos adversos notables de los medicamentos anticonvulsivantes.

G. Gabapentina

Gabapentina es un análogo de GABA. Sin embargo, no actúa en los receptores GABA, potencia las acciones de GABA o se convierte a GABA. Aunque *gabapentina* se une a la subunidad α2δ de los canales de calcio con compuerta de voltaje, se desconoce su mecanismo preciso de acción. Está aprobado como tratamiento coadyuvante para las convulsiones focales y tratamiento de neuralgia posherpética. *Gabapentina* exhibe una farmacocinética no lineal (*véase* el capítulo 1) debido a su captación por un sistema de transporte saturable desde el intestino. *Gabapentina* no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios a través de los riñones. Se requiere una reducción de la dosis en la enfermedad renal. *Gabapentina* es bien tolerada por la población de edad avanzada con convulsiones focales debido a sus efectos adversos relativamente leves. También puede ser una buena elección para el paciente de edad avanzada debido a que hay pocas interacciones farmacológicas.

H. Lacosamida

Lacosamida afecta a los canales de sodio con compuerta de voltaje, resultando en la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y en la inhibición de los disparos neuronales repetitivos. *Lacosamida* se une a la proteína mediadora de respuesta a colapsina 2 (CRMP-2), una fosfoproteína involucrada en la diferenciación neuronal y el control del crecimiento axonal. Se desconoce la función de la unión a CRMP-2 en el control de las convulsiones. *Lacosamida* está aprobada para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones focales. Los eventos adversos más frecuentes que limitan el tratamiento incluyen mareo, cefalea y fatiga.

I. Lamotrigina

Lamotrigina bloquea los canales de sodio y los canales de calcio dependientes de alto voltaje. *Lamotrigina* es efectiva en una gran variedad de tipos de convulsiones, lo que incluye focales, generalizadas, de ausencia y síndrome de Lennox-Gastaut. También se usa para tratar el trastorno bipolar. *Lamotrigina* se metaboliza sobre todo al metabolito 2-N-glucurónido a través de la vía UGT1A4. Al igual que con otros medicamentos anticonvulsivos, los inductores generales aumentan la depuración de *lamotrigina,* lo que conduce a menores concentraciones de *lamotrigina,* en tanto que *divalproex* resulta en una disminución significativa en la depuración de *lamotrigina* (mayores concentraciones de *lamotrigina*). Las dosis de *lamotrigina* deben reducirse cuando se añade *valproato* al tratamiento. Se requiere de un ajuste gradual y lento con *lamotrigina* (en especial cuando se añade *lamotrigina* a un esquema que incluye *valproato*) debido al riesgo de exantema, que puede evolucionar a una reacción grave que pone en riesgo la vida.

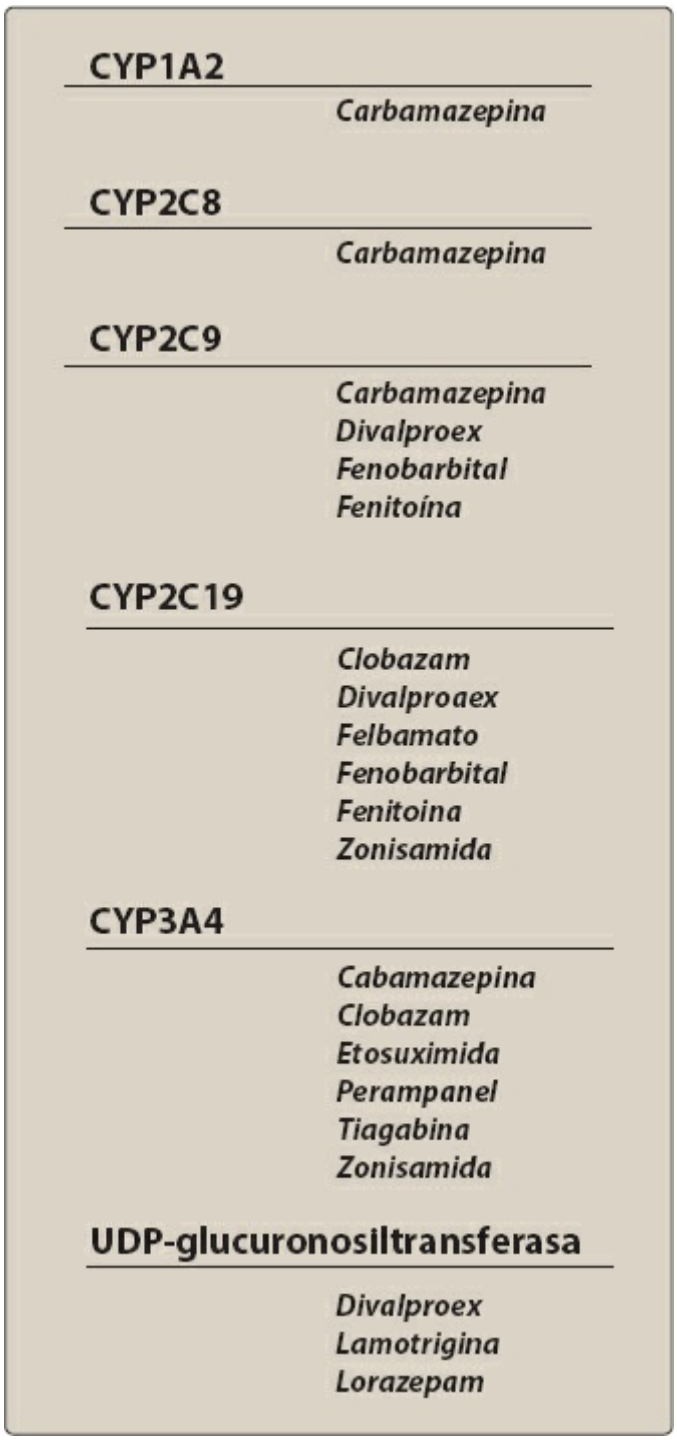


Figura 12-7
Metabolismo CYP de los medicamentos anticonvulsivantes.

J. Levetiracetam

Levetiracetam está aprobado para el tratamiento conjunto de las convulsiones de inicio focal, mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños. Demuestra una elevada afinidad por la proteína de vesículas sinápticas (SV2A). El fármaco se absorbe bien después de su administración oral y se excreta casi sin cambio en la orina, lo que resulta en poca a ninguna interacción farmacológica. *Levetiracetam* puede causar alteraciones en el estado de ánimo que pueden requerir una reducción de la dosis o un cambio de medicamento.

K. Oxcarbazepina

Oxcarbazepina es un profármaco que se reduce rápidamente al metabolito 10-monohidroxilo (MHD) responsable de su actividad anticonvulsiva. MHD bloquea los canales de sodio y se cree que modula los canales de calcio. Está aprobada para usarse en adultos y niños con convulsiones focales. *Oxcarbazepina* es un inductor menos potente de CYP3A4 y UGT que *carbamazepina*. El efecto adverso de hiponatriemia limita su uso en la población de edad avanzada.

L. Perampanel

Perampanel es un antagonista del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolepropiónico que resulta en una actividad excitatoria reducida. *Perampanel* tiene una vida media prologada que permite la dosificación una vez al día. Está aprobado para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas. Este medicamento tiene una advertencia para reacciones psiquiátricas y conductuales graves, incluyendo agresión, hostilidad, irritabilidad, ira e ideación homicida.

M. Fenobarbital y primidona

El mecanismo de acción primario de *fenobarbital* es la potenciación de los efectos inhibitorios de las neuronas mediadas por GABA (*véase* el capítulo 9). *Primidona* se metaboliza a fenobarbital (mayor) y *feniletilmalonamida*, ambas con actividad anticonvulsiva. *Fenobarbital* se usa sobre todo en el tratamiento del estado epiléptico cuando otros agentes fracasan.

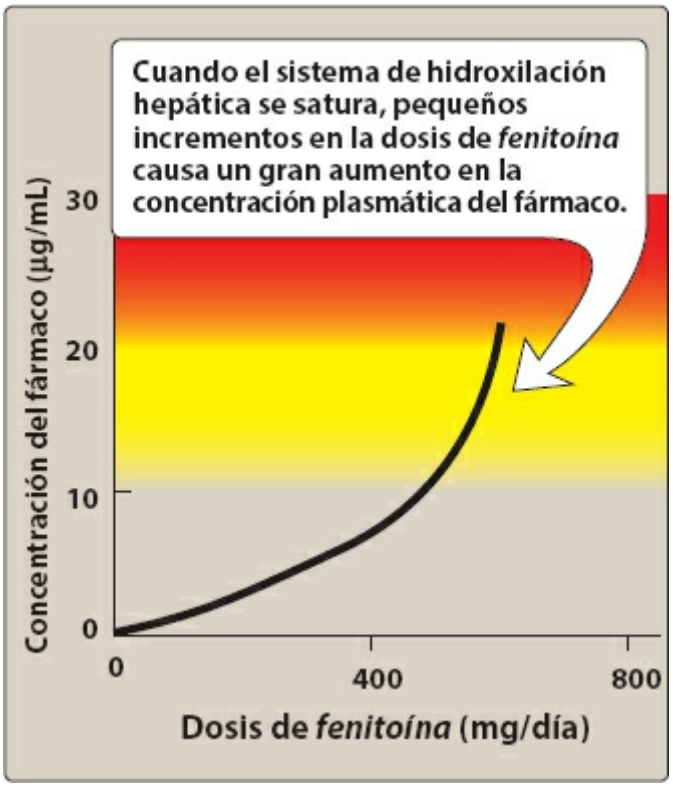


Figura 12-8
Efecto no lineal de la dosificación de *fenitoína* en la concentración plasmática del fármaco.

N. Fenitoína y fosfenitoína

Fenitoína bloquea los canales de sodio con compuerta de voltaje al unirse de forma selectiva al canal en el estado inactivo y hacer más lenta su velocidad de recuperación. Es efectiva para el tratamiento de las convulsiones focales y tónico-clónicas generalizadas y en el tratamiento del estado epiléptico. *Fenitoína* induce las familias CYP2C y CYP3A y el sistema de la enzima UGT. *Fenitoína* exhibe un metabolismo enzimático saturable que resulta en propiedades farmacocinéticas no lineales (pequeños aumentos en la dosis diaria pueden producir grandes incrementos en la concentración plasmática, lo que resulta en una toxicidad inducida por fármacos; figura 12-8). La depresión del SNC ocurre particularmente en el cerebelo y el sistema vestibular, causando nistagmo y ataxia. Las personas de edad avanzada son altamente susceptibles a este efecto. La hiperplasia gingival puede hacer que las encías crezcan sobre los dientes (figura 12-9). El uso a largo plazo puede conducir al desarrollo de neuropatías periféricas y osteoporosis. Aunque *fenitoína* es ventajosa debido a su bajo costo, el costo real del tratamiento puede ser mayor, considerando el potencial de toxicidad y efectos adversos graves.

Fosfenitoína es un profármaco que se convierte rápidamente a *fenitoína* en sangre en un lapso de minutos. En tanto que *fosfenitoína* puede administrarse por vía intramuscular (IM), *fenitoína sódica* nunca debe administrarse por vía IM, debido a que causa daño tisular y necrosis. *Fosfenitoína* es el fármaco de elección y el estándar de atención para la administración IV e IM de *fenitoína*.

O. Pregabalina

Pregabalina se une al sitio α2δ, una subunidad auxiliar de los canales de calcio con compuerta de voltaje en el SNC, inhibiendo la liberación de neurotransmisor excitatorio. El fármaco tiene efectos comprobados sobre las convulsiones de inicio focal, neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética y fibromialgia. Más de 90% de *pregabalina* se elimina por vía renal. No tiene efectos significativos sobre el metabolismo farmacológico y pocas interacciones farmacológicas. Se requieren ajustes de la dosis en la disfunción renal.

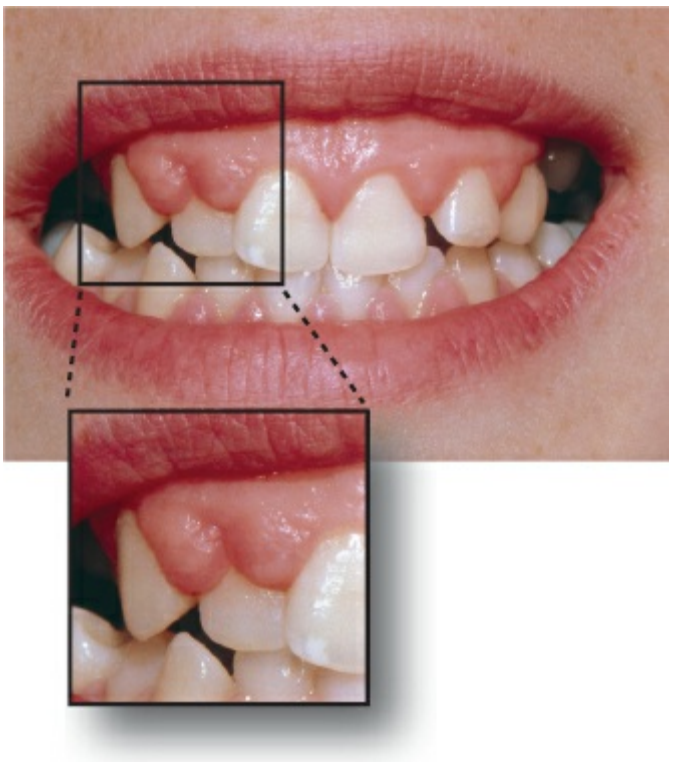


Figura 12-9
Hiperplasia gingival en un paciente tratado con *fenitoína*.

P. Rufinamida

Rufinamida actúa en los canales de sodio. Está aprobada para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones relacionadas con el síndrome de Lennox-Gastut en niños de un año de edad y mayores y en adultos. *Rufinamida* es un inhibidor leve de CYP2E1 y un inductor débil de las enzimas CYP3A4. Los alimentos aumentan la absorción y las concentraciones séricas máximas. Las concentraciones séricas de *rufinamida* se ven afectadas por otros medicamentos anticonvulsivos. *Carbamazepina* y *fenitoína* pueden reducir y *valproato* puede aumentar las concentraciones séricas de *rufinamida.* Los efectos adversos incluyen el potencial de acortamiento del intervalo QT. Los pacientes con síndrome de QT corto familiar no deben tratarse con *rufinamida*.

Q. Tiagabina

Tiagabina bloquea la captación de GABA en las neuronas presinápticas permitiendo que más GABA esté disponible para su unión al receptor, con lo que aumenta su actividad inhibitoria. *Tiagabina* es efectiva como tratamiento coadyuvante en las convulsiones focales. En la vigilancia posterior a la comercialización, han ocurrido convulsiones en pacientes que usan *tiagabina* que no tenían epilepsia. *Tiagabina* no debe usarse para indicaciones distintas a epilepsia.

R. Topiramato

Topiramato tiene múltiples mecanismos de acción. Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, reduce las corrientes de calcio de alto voltaje (tipo L), es

un inhibidor de la anhidrasa carbónica y puede actuar en los sitios de glutamato (NMDA). *Topiramato* es efectivo para usarse en la epilepsia focal y generalizada primaria. También está aprobado para la prevención de la migraña. Inhibe de forma leve CYP2C19 y su coadministración con *fenitoína* y *carbamazepina* puede reducir las concentraciones séricas de *topiramato.* Los efectos adversos incluyen somnolencia, pérdida de peso y parestesias. También se han reportado cálculos renales, glaucoma, oligohidrosis (disminución de la sudoración) e hipertermia.

S. Ácido valproico y divalproex

Los posibles mecanismos de acción incluyen bloqueo de los canales de sodio, bloqueo de la transaminasa GABA (GABA-T) y acción en los canales de calcio de tipo T. Estos mecanismos diversos proporcionan un amplio espectro de actividad contra convulsiones. Es efectivo para el tratamiento de las epilepsias focales y generalizadas primarias. El *ácido valproico* está disponible como un ácido libre. *Divalproex sódico* es una combinación de *valproato sódico* y *ácido valproico* que se convierte al ion *valproato* en las vías gastrointestinales. Se desarrolló para mejorar la tolerancia gastrointestinal al *ácido valproico.* Todas las formas disponibles de la sal son equivalentes en cuanto a eficacia (*ácido valproico* y *valproato sódico*). Se cuenta con productos comerciales en presentaciones de múltiples sales, dosis y formulaciones de liberación prolongada. Por lo tanto, el riesgo de errores en la medicación es alto y es esencial estar familiarizado con todas las preparaciones. *Valproato* inhibe el metabolismo de los sistemas CYP2C9, UGT, y del sistema epóxido hidrolasa (figura 12-7). La hepatotoxicidad rara puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, por lo que deben vigilarse con frecuencia. En la medida de lo posible, debe evitarse su uso en niños menores de 2 años de edad y en mujeres.

T. Vigabatrina

Vigabatrina actúa como un inhibidor irreversible de GABA-T. Ésta es la enzima responsable del metabolismo de GABA. *Vigabatrina* se relaciona con pérdida del campo visual que va de leve a grave en 30% o más de los pacientes. *Vigabatrina* solo está disponible a través de los médicos y farmacias que participan en el programa REMS (estrategias de evaluación y mitigación de riesgos).

U. Zonisamida

Zonisamida es un derivado de sulfonamida que tiene un amplio espectro de acción. El compuesto tiene múltiples efectos, lo que incluye el bloqueo tanto de los canales de sodio con compuertas de voltaje como de las corrientes de calcio tipo T. Tiene una cantidad limitada de actividad de anhidrasa carbónica. *Zonisamida* está aprobada para usarse en pacientes con epilepsia focal. Se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 y puede, en menor grado, estar afectada por CYP3A5 y CYP2C19. Además de los efectos adversos típicos del SNC, *zonisamida* puede provocar cálculos renales. Se ha reportado oligohidrosis y los pacientes por lo que debe vigilarse el aumento de la temperatura corporal y la disminución de la sudoración. *Zonisamida* está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a sulfonamida o al inhibidor de la anhidrasa carbónica.

VI. ESTADO EPILÉPTICO

En el estado epiléptico ocurren dos o más convulsiones sin recuperación total de la consciencia entre episodios. Estos pueden ser focales o generalizados, convulsivos o no convulsivos. El estado epiléptico pone en riesgo la vida y requiere de tratamiento de urgencia, que por lo general consiste de la administración parenteral de un medicamento de acción rápida, como una benzodiazepina, seguida por un medicamento de acción más lenta, como *fenitoína, fosfenitoína, divalproex* o *levetiracetam*.

VII. SALUD DE LA MUJER Y EPILEPSIA

Las mujeres con potencial reproductivo y epilepsia requieren de la valoración de sus medicamentos anticonvulsivos en relación con anticoncepción y planeación del embarazo. Varios medicamentos anticonvulsivos aumentan el metabolismo de los anticonceptivos orales, potencialmente inutilizándolos. Estos incluyen *fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, topiramato, oxcarbazepina, rufinamida* y *clobazam.* Estos medicamentos aumentan el metabolismo de los anticonceptivos, sin importar el sistema de suministro usado (p. ej., parche, anillo, implantes y tabletas orales). La planeación del embarazo es vital y muchos medicamentos anticonvulsivos tienen el potencial de afectar el desarrollo fetal y causar defectos congénitos. Todas las mujeres que consideran embarazarse deben recibir dosis elevadas (1 a 5 mg) de ácido fólico antes de la concepción. Deben evitarse *divalproex* y barbitúricos. De ser posible, las mujeres que ya están tomando *divalproex* deben seguir otro tratamiento antes del embarazo y recibir asesoría sobre el potencial de defectos congénitos, incluyendo anormalidades cognitivas (figura 12-10) y conductuales, así como defectos del tubo neural. La farmacocinética de los medicamentos anticonvulsivos y la frecuencia e intensidad de las convulsiones pueden cambiar durante el embarazo. La vigilancia renal tanto por un obstetra como por un neurólogo es importante. Todas las mujeres con epilepsia deben ser invitadas a registrarse en el Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. En la figura 12-11 se resumen características importantes de los medicamentos anticonvulsivos.

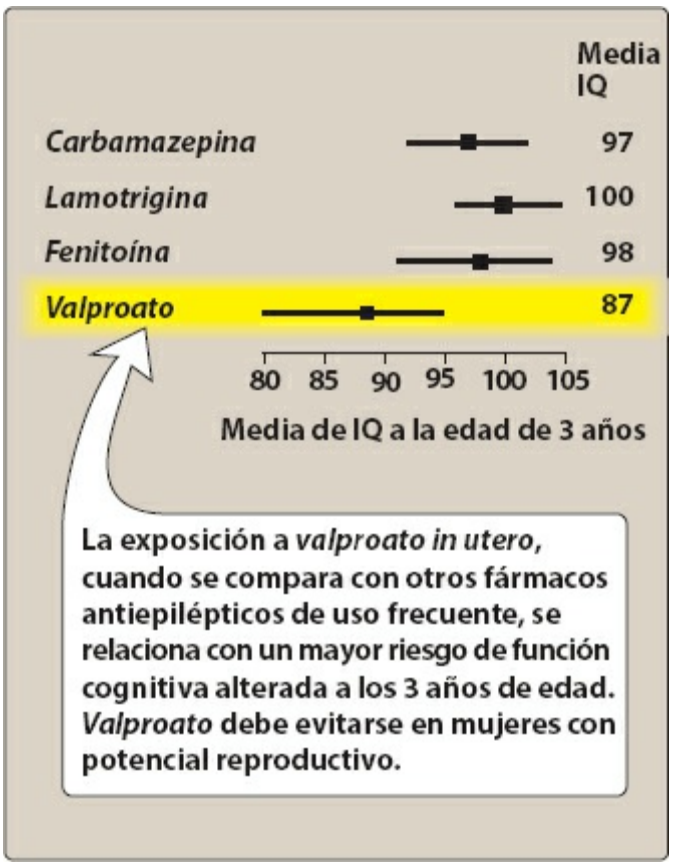


Figura 12-10
Función cognitiva a los 3 años de edad después de exposición fetal a dosis de fármacos antiepilépticos. Se presentan las medias (*cuadros negros*) e intervalos de confianza de 95% (*líneas horizontales*) para el coeficiente intelectual (IQ) de los niños como una función de los fármacos antiepilépticos.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS Y COMENTARIOS
Brivaracetam	Une SV2A	Sedación, mareo, fatiga e irritabilidad.
Carbamazepina	Bloquea los canales de Na^+	Hiponatriemia, somnolencia, fatiga, mareo y visión borrosa. El uso del fármaco también se ha relacionado con síndrome de Stevens-Johnson. Discrasias sanguíneas; neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemias.
Divalproex	Múltiples mecanismos de acción	Aumento de peso, formación fácil de hematomas, náusea, temblor, alopecia, alteraciones GI, daño hepático, caída de pelo y sedación. Se han observado insuficiencia hepática, pancreatitis y efectos teratógenos. Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva.
Eslicarbazepina, acetato	Bloquea los canales de Na^+	Náusea, exantema, hiponatriemia, cefalea, sedación, mareo, vértigo, ataxia y diplopía.
Etosuximida	Bloquea los canales de Ca^{2+}	Somnolencia, hiperactividad, náusea, sedación, alteración GI, aumento de peso, letargo, LES, y exantema. Pueden ocurrir discrasias sanguíneas; debe realizarse una BH periódica. El descontinuar el fármaco de manera abrupta puede causar convulsiones.
Felbamato	Múltiples mecanismos de acción	Insomnio, mareo, cefalea, ataxia, aumento de peso e irritabilidad. Anemia aplásica e insuficiencia hepática. Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva. Requiere que el paciente firme un consentimiento informado al recibir el fármaco.
Gabapentina	Desconocida	Somnolencia leve, mareo, ataxia, aumento de peso y diarrea. Pocas interacciones farmacológicas. Eliminación renal cien por ciento.
Lacosamida	Múltiples mecanismos de acción	Mareo, fatiga y cefalea. Pocas interacciones farmacológicas; esquema V.
Lamotrigina	Múltiples mecanismos de acción	Náusea, somnolencia, mareo, cefalea y diplopía. Exantema (síndrome de Stevens-Johnson –potencial de poner en riesgo la vida–). Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva.
Levetiracetam	Se une a SV2A	Sedación, mareo, cefalea, anorexia, fatiga, infecciones y síntomas conductuales. Pocas interacciones farmacológicas. Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva.
Oxcarbazepina	Bloquea los canales de Na^+	Náusea, exantema, hiponatriemia, cefalea, sedación, mareo, vértigo, ataxia y diplopía.
Perampanel	Bloquea los receptores de AMPA glutamato	Reacciones psiquiátricas y conductuales graves, mareo, somnolencia, fatiga, alteración de la marcha y caídas, vida media prolongada.
Fenitoína	Bloquea los canales de Na^+	Hiperplasia gingival, confusión, habla farfullada, visión doble, ataxia, sedación, mareo e hirsutismo. Síndrome de Stevens-Johnson –tiene el potencial de poner en riesgo la vida–. No se recomienda para uso crónico. Tratamiento primario para estado epiléptico (*fosfenitoína*)
Pregabalin	Múltiples mecanismos de acción	Aumento de peso, somnolencia, mareo, cefalea, diplopía y ataxia. Cien por ciento de eliminación renal; esquema V.
Rufinamida	Desconocido	Intervalo QT corto. Múltiples interacciones farmacológicas.
Tiagabina	Bloquea la captación de GABA	Sedación, aumento de peso, fatiga, cefalea, temblor, mareo y anorexia. Múltiples interacciones farmacológicas.
Topiramato	Múltiples mecanismos de acción	Parestesia, pérdida de peso, nerviosismo, depresión, anorexia, ansiedad, temblor, síntomas cognitivos, cefalea y oligohidrosis. Pocas interacciones farmacológicas. Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva.
Vigabatrina	Unión irreversible de GABA-T	Pérdida de la visión, anemia, somnolencia, fatiga, neuropatía periférica, aumento de peso. Disponible solo a través de farmacias SHARE.
Zonisamida	Múltiples mecanismos de acción	Náusea, anorexia, ataxia, confusión, dificultad para concentrarse, sedación, parestesia y oligohidrosis. Amplio espectro de la actividad anticonvulsiva.

Figura 12-11
Resumen de fármacos anticonvulsivantes. AMPA = ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolepropionico; BH = biometría hemática; GABA = ácido γ-aminobutírico; GABA-T = transaminasa de ácido γ-aminobutírico; GI = gastrointestinal; LES = lupus eritematoso sistémico.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

12.1 Un niño de 9 años de edad es llevado para evaluación neurológica debido a episodios de aparente falta de atención. A lo largo del año anterior, el niño ha experimentado episodios durante los cuales desarrolla una expresión con la mirada perdida y parpadeo durante 15 segundos. Inmediatamente reanuda su actividad previa. ¿Cuál describe mejor las convulsiones en este paciente?

A. Focales
B. Tónico-clónicas
C. Ausencia
D. Mioclónicas

Respuesta correcta = C. El paciente está experimentando episodios de convulsiones de ausencia en que la consciencia está brevemente alterada. Las convulsiones de ausencia por lo general comienzan en niños de 4 a 12 años de edad. El diagnóstico incluye obtener un electroencefalograma que muestra ondas de 3-Hz generalizadas.

12.2 Un niño está experimentando convulsiones de ausencia que interrumpen su capacidad para prestar atención durante la escuela y en actividades. ¿Qué tratamiento es más apropiado para este paciente?

A. Etosuximida
B. Carbamazepina
C. Diazepam
D. Observación vigilante

Respuesta correcta = A. El paciente ha presentado muchas convulsiones que interrumpen su capacidad para prestar atención durante la escuela y en actividades, por lo que el tratamiento está justificado. Carbamazepina puede hacer que las convulsiones sean más frecuentes. Diazepam no está indicado para las convulsiones de ausencia.

12.3 ¿Qué fármaco es más útil para el tratamiento de las convulsiones de ausencia?

A. Topiramato
B. Tiagabina
C. Levetiracetam
D. Lamotrigina

Respuesta correcta = D. De los fármacos enlistados, lamotrigina tiene los mejores datos para usarse en las convulsiones de ausencia y es la mejor opción. Tiagabina solo se usa para convulsiones focales. Topiramato y levetiracetam pueden ser opciones si lamotrigina no funciona.

12.4 Una mujer de 25 años de edad con convulsiones generalizadas está bien controlada con valproato. Indica que está interesada en embarazarse el año siguiente. En cuanto a sus medicamentos anticonvulsivos, ¿cuál de los siguientes debe considerarse?

A. Dejarla con su tratamiento actual.
B. Considerar cambiar a lamotrigina.
C. Considerar añadir un segundo medicamento anticonvulsivo.
D. Disminuir su dosis de valproato.

Respuesta correcta = B. Valproato es una mala opción en mujeres en edad reproductiva y debe evitarse de ser posible. Está justificada una revisión de los antecedentes farmacológicos de esta paciente. Si no ha probado ningún otro medicamento anticonvulsivante, la consideración de otro medicamento de este tipo puede ser benéfica. Los estudios muestran que el tomar valproato durante el embarazo puede tener un efecto deletéreo sobre las capacidades cognitivas en niños. Sin embargo, el tratamiento con valproato puede no ser evitable debido a que puede ser la única opción en algunas mujeres. En estos casos, debe usarse la menor dosis efectiva.

12.5 Una mujer con convulsiones generalizadas está bien controlada con lamotrigina. Queda embrazada y comienza tener convulsiones intraterapéuticas. ¿Qué es lo más probable que esté pasando?

A. Su epilepsia está empeorando.
B. Las concentraciones de lamotrigina están aumentando.

C. Las concentraciones de lamotrigina están disminuyendo.
D. Lamotrigina ya no es eficaz para esta paciente.

Respuesta correcta = C. El embarazo altera la farmacocinética de lamotrigina. A medida que avanza el embarazo, las mujeres pueden requerir mayores dosis para mantener las concentraciones sanguíneas y el control de las convulsiones.

12.6 Un hombre de 42 años de edad se somete a una evaluación neurológica debido a episodios de confusión aparente. A lo largo del año anterior, el hombre ha experimentado episodios durante los cuales desarrolla una mirada perdida y no puede responder a las preguntas. Asimismo, parece tomar varios minutos para que el hombre se recupere de los episodios. ¿Cuál describe mejor este tipo de convulsiones?

A. Focal (consciente)
B. Focal (consciencia alterada)
C. Tónico-clónica
D. Ausencia

Respuesta correcta = B. El paciente está experimentando episodios de convulsiones focales con alteración de la consciencia. Por lo general, la mirada fija se relaciona de alteración de la consciencia y del recuerdo. Si se le hace una pregunta, el paciente puede contestar dando una respuesta inapropiada o ininteligible. Los movimientos automáticos se relacionan con la mayoría de las convulsiones focales y afectan la boca y la cara (movimientos de chasquido de los labios, mascar, probar y deglutir), extremidades superiores (movimientos torpes, golpeteo, prensión) y aparato vocal (gruñidos o repetición de palabras o frases), al igual que actos complejos (como caminar o mezclar alimentos en un recipiente).

12.7 Un hombre de 52 años de edad ha presentado varias convulsiones focales con alteración de la consciencia a lo largo del año anterior. ¿Cuál es el tratamiento inicial más apropiado para este paciente?

A. Etosuximida
B. Levetiracetam
C. Diazepam
D. Carbamazepina más primidona

Respuesta correcta = B. El paciente ha presentado varias convulsiones y el riesgo de no iniciar la farmacoterapia sería sustancialmente mayor que el riesgo de tratar sus convulsiones. Debido a que el paciente tiene alteración de la consciencia durante la convulsión, está en riesgo de una lesión durante las crisis. La monoterapia con agentes primarios se prefiere para la mayoría de los pacientes. Las ventajas de la monoterapia incluyen menor frecuencia de efectos adversos, ausencia de interacciones entre fármacos antiepilépticos, menor costo y mejor cumplimiento en la prescripción. Etosuximida y diazepam no están indicados para convulsiones focales.

12.8 Un paciente con convulsiones focales ha sido tratado durante 6 meses con carbamazepina, pero en fechas recientes ha estado experimentando convulsiones de forma más frecuente. Usted está considerando añadir un segundo fármaco al esquema anticonvulsivo. ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene menos probabilidades de presentar una interacción farmacocinética con carbamazepina?

A. Topiramato
B. Tiagabina
C. Levetiracetam
D. Lamotrigina

Respuesta correcta = C. De los fármacos enlistados, todos los cuales están aprobados como tratamiento coadyuvante para convulsiones focales refractarias, solo levetiracetam no afecta la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos y otros fármacos no alteran de forma significativa su farmacocinética. Sin embargo, cualquiera de los fármacos enlistados puede añadirse dependiendo del plan y de las características del paciente. El tratamiento de la epilepsia es complejo y el diagnóstico se basa en los antecedentes y puede ser necesario volverlo a evaluar cuando la farmacoterapia falla o las convulsiones aumentan.

12.9 ¿Cuál es un medicamento de primera línea para convulsiones tónico-clónicas generalizadas?

A. Etosuximida

B. Felbamato
C. Vigabatrina
D. Topiramato

Respuesta correcta = D. Topiramato es un medicamento anticonvulsivante de amplio espectro que está indicado para convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Etosuximida solo debe usarse para convulsiones de ausencia. Felbamato está reservado para convulsiones refractarias debido al riesgo de anemia aplásica e insuficiencia hepática. Vigabatrina no está indicada para convulsiones generalizadas y se relaciona con defectos del campo visual.

12.10 Una mujer de 75 años de edad tuvo un accidente vascular cerebral aproximadamente hace un mes. Sigue presentando pequeñas convulsiones focales en que no es capaz de responder de forma apropiada mientras está hablando. ¿Cuál es el tratamiento más apropiado para esta paciente?

A. Fenitoína
B. Oxcarbazepina
C. Levetiracetam
D. Fenobarbital

Respuesta correcta = C. Levetiracetam se elimina por vía renal y es susceptible a muy pocas interacciones farmacológicas. Los pacientes de edad avanzada suelen presentar más enfermedades concurrentes y tomar más medicamentos que los pacientes más jóvenes. Oxcarbazepina puede causar hiponatriemia, que es más sintomática en las personas de edad avanzada. Fenitoína y fenobarbital tienen muchas interacciones farmacológicas y un perfil de efectos secundarios que puede ser particularmente problemático en el grupo de edad avanzada, lo que incluye mareo que puede conducir a caídas, problemas cognitivos y alteraciones de la salud ósea.

Anestésicos

13

Brandon Lopez y Chris Giordano

I. GENERALIDADES

Para pacientes que se someten a procedimientos médicos o quirúrgicos, diferentes niveles de sedación pueden proporcionar beneficios importantes para facilitar el procedimiento en las intervenciones. Estos niveles de sedación varían de ansiólisis a anestesia general y pueden crear:

- Sedación y reducción de la ansiedad
- Falta de consciencia y amnesia
- Relajación muscular y esquelética
- Supresión de reflejos indeseables
- Analgesia

Debido a que ningún agente por sí solo proporciona todos los objetivos deseados, se combinan varias categorías de fármacos para producir el nivel óptimo de sedación requerido (figura 13-1). Los fármacos se eligen para proporcionar una sedación segura y eficiente basada en el tipo y duración del procedimiento y las características del paciente, como función orgánica, alteraciones médicas y fármacos concurrentes (figura 13-2). Los medicamentos preoperatorios proporcionan ansiólisis y analgesia y mitigan los efectos secundarios no deseados del anestésico o el procedimiento en sí mismo. Los bloqueadores neuromusculares permiten la intubación endotraqueal y la relajación muscular para facilitar la cirugía. Los medicamentos anestésicos generales potentes se administran mediante inhalación o por vía intravenosa. Excepto por el *óxido nítrico,* los anestésicos inhalables son hidrocarburos halogenados volátiles, en tanto que los anestésicos intravenosos (IV) consisten de varias clases de fármacos no relacionados que suelen usarse para inducir rápidamente y mantener un estado general de anestesia.

II. NIVELES DE SEDACIÓN

Los niveles de sedación ocurren en una relación continua con la dosis, que es variable y depende de la respuesta del paciente individual a varios fármacos. Estos niveles "artificiales" de sedación comienzan con una sedación ligera y finalmente un estado de anestesia general. Las características del escalamiento de un nivel al siguiente se reconocen por cambios en la actividad mental, la estabilidad hemodinámica y la competencia respiratoria (figura 13-3). Esta escalada de niveles a menudo es muy sutil e impredecible; por lo tanto, quien proporciona la sedación debe estar siempre listo para manejar el siguiente nivel de sedación no anticipado.

Figura 13-1
Resumen de fármacos comunes usados para anestesia *Puede causar anestesia general con dosis elevadas. Véase el capítulo 5 para un resumen de los agentes de bloqueo neuromuscular.

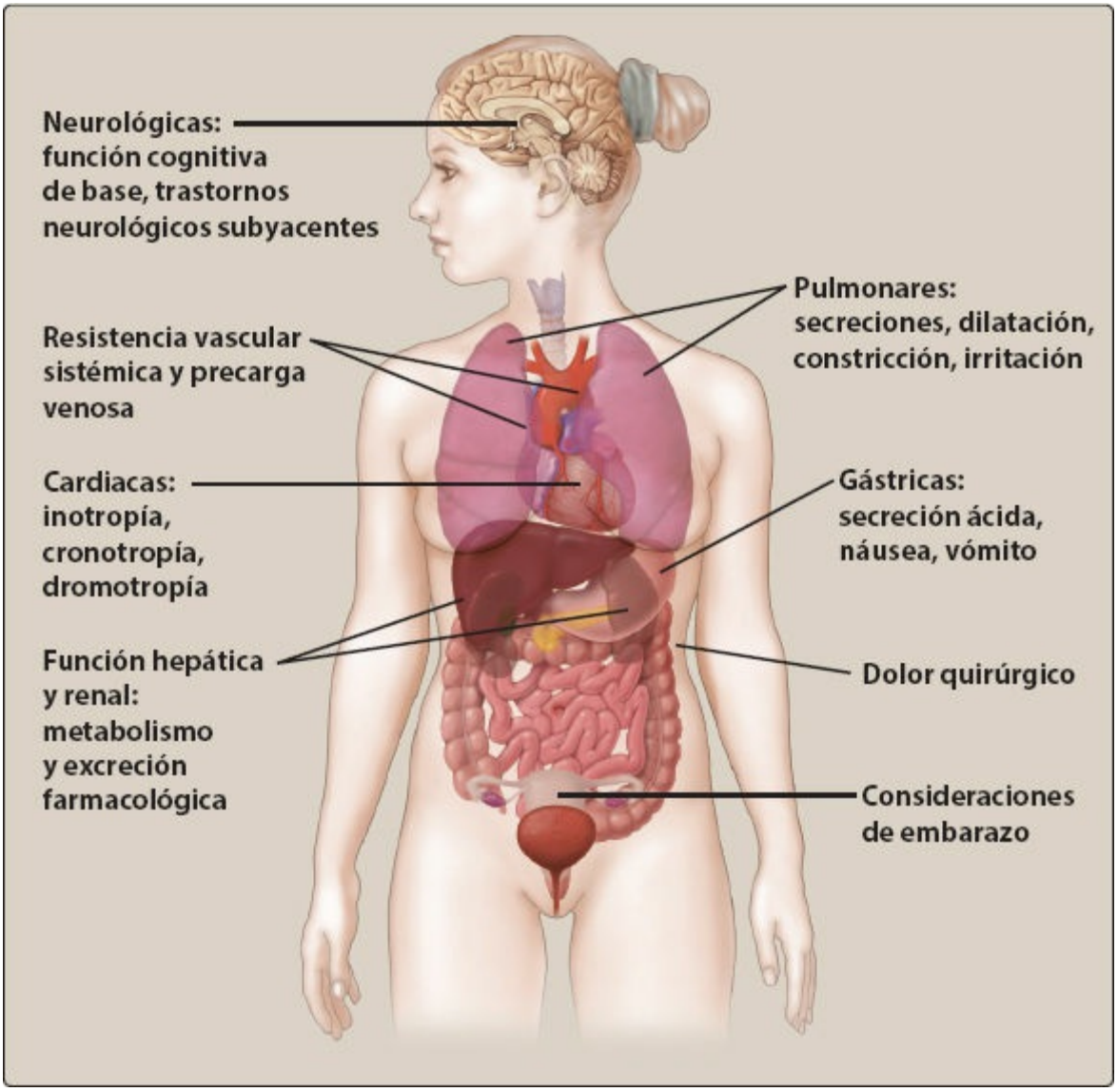


Figura 13-2
Consideraciones generales cuando se administra un anestésico.

III. ETAPAS DE LA ANESTESIA GENERAL

La anestesia general es un estado reversible de depresión del sistema nervioso central, causando pérdida de la respuesta a percepción a los estímulos. El estado de anestesia general puede dividirse en tres etapas: inducción, mantenimiento y recuperación. La inducción es el momento de la administración de un anestésico potente hasta el desarrollo de la inconsciencia, en tanto que el mantenimiento es el periodo sostenido de anestesia general. La recuperación inicia con la descontinuación del anestésico y continúa hasta el retorno de la consciencia y los reflejos protectores. La inducción de la anestesia depende de qué tan rápido las concentraciones efectivas del anestésico alcanzan el cerebro. La recuperación es esencialmente lo inverso de la inducción y depende de qué tan rápido se difunde el anestésico del cerebro. La profundidad de la anestesia general es el grado en el que está deprimido el sistema nervioso central (SNC), como se hace evidente en los electroencefalogramas.

	MÍNIMA (ANSIÓLISIS)	MODERADA	PROFUNDA	GENERAL
Actividad mental	Responde normalmente a los estímulos verbales	Responde intencionadamente a los estímulos verbales o táctiles	Responde intencionadamente a los estímulos verbales o dolorosos repetidos	No se despierta ante estímulos dolorosos
Competencia de las vías aéreas	No están afectadas	Adecuada	Puede requerirse de intervención	Suele requerirse de intervención
Aparato respiratorio	No está afectado	Adecuado	Puede ser inadecuado	Con frecuencia inadecuado
Sistema cardiovascular	No está afectado	Suele mantenerse	Suele mantenerse	Puede estar afectado

Figura 13-3
Niveles anestésicos de sedación.

A. Inducción

La anestesia general en adultos es inducida normalmente con un agente IV como *propofol,* produciendo inconsciencia en 30 a 40 segundos. A menudo, un bloqueador neuromuscular IV como *rocuronio, vecuronio* o *succinilcolina* se administra para facilitar la intubación endotraqueal al provocar relajación muscular. Para niños sin acceso IV, agentes volátiles no agudos, como *sevoflurano,* se administran mediante inhalación para inducir anestesia general.

B. Mantenimiento de la anestesia

Después de administrar el fármaco de inducción, los signos vitales y la respuesta a los estímulos se vigilan con gran atención para equilibrar la cantidad que se inhala o infunde de forma continua para mantener la anestesia general. El mantenimiento suele proporcionarse con anestésicos volátiles, aunque la anestesia intravenosa total con fármacos como *propofol* puede usarse para mantener la anestesia general. Los opioides como *fentanilo* se usan para analgesia junto con los agentes de inhalación, debido a que estos últimos alteran la consciencia pero no la percepción del dolor.

C. Recuperación

Después de la cesación del fármaco anestésico de mantenimiento, el paciente se evalúa para el regreso de la consciencia. Para la mayoría de los agentes anestésicos, la redistribución desde el sitio de acción (más que el metabolismo del fármaco) es subyacente a la recuperación. Los fármacos de bloqueo neuromuscular suelen revertirse después de completar la cirugía, a menos que haya pasado suficiente tiempo para su metabolismo. El paciente se monitoriza para asegurar la recuperación total de todas las funciones fisiológicas normales (respiración espontánea, presión arterial, frecuencia cardiaca y todos los reflejos protectores).

IV. ANESTÉSICOS INHALABLES

Los gases inhalables se usan sobre todo para el mantenimiento de la anestesia después de la administración de un fármaco IV (figura 13-4). La profundidad de la anestesia puede alterarse con rapidez al cambiar la concentración de gas inhalado. Los agentes inhalables tienen curvas de dosis-respuesta pronunciadas con índices

terapéuticos muy estrechos, de modo que la diferencia en las concentraciones para provocar la anestesia general y causar colapso cardiovascular es reducida. No existen antagonistas. Para minimizar residuos, los gases inhalables se proporcionan en un sistema de recirculación que contiene absorbentes para eliminar el dióxido de carbono y permitir la respiración del gas. En fechas recientes se ha puesto más atención a las emisiones antropogénicas de estos potentes gases de invernadero, que suelen liberarse desde los techos de los hospitales después de cada procedimiento.

A. Características comunes de los anestésicos inhalables

Los anestésicos inhalables modernos no son inflamables ni explosivos, e incluyen al *óxido nitroso* y a hidrocarburos halogenados volátiles. Estos agentes disminuyen la resistencia cerebrovascular, resultando en una mayor perfusión cerebral. Causan broncodilatación, pero también disminuyen tanto el impulso respiratorio como la vasoconstricción pulmonar hipóxica (aumento de la resistencia vascular pulmonar en regiones mal oxigenadas de los pulmones, redirigiendo el flujo sanguíneo a regiones mejor oxigenadas). El movimiento de estos gases de los pulmones a diversos compartimientos del cuerpo depende de su solubilidad en la sangre y los tejidos, así como del flujo sanguíneo. Los siguientes factores desempeñan un papel en la inducción y la recuperación.

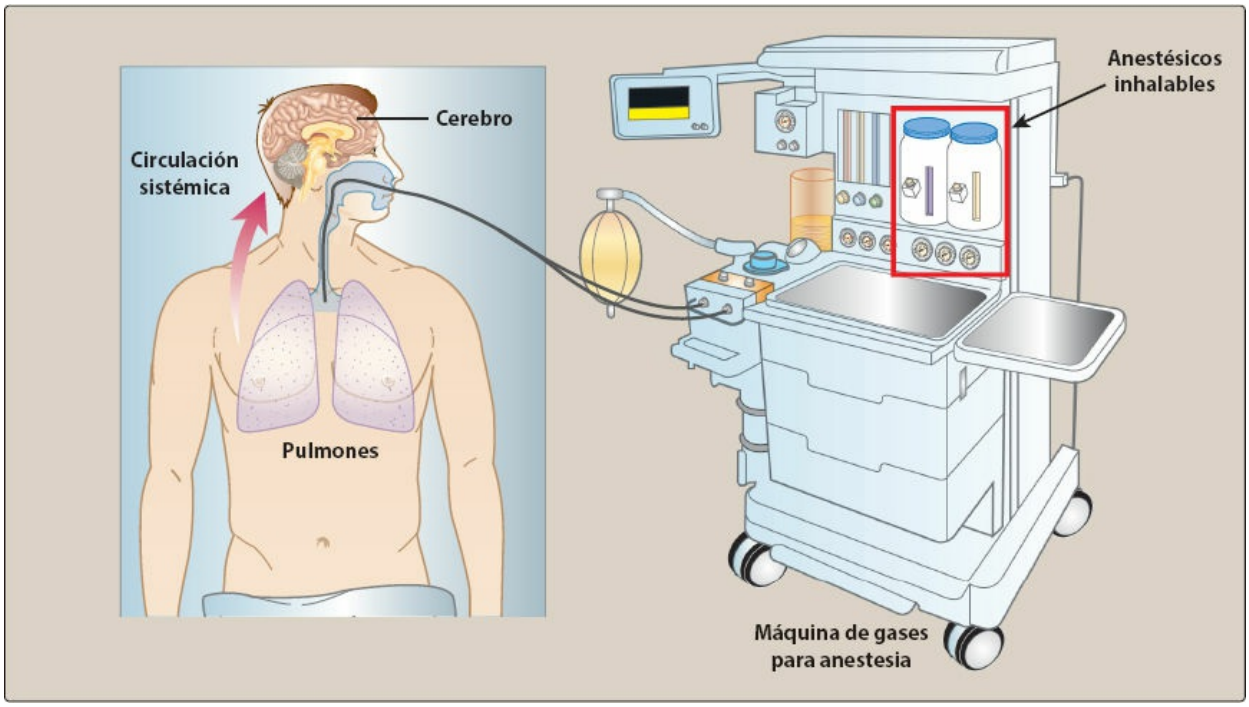


Figura 13-4
Los anestésicos volátiles que se administran al paciente se absorben a través de los pulmones hacia la circulación sistémica causando depresión del SNC dependiente de la dosis.

B. Potencia

La potencia se define cuantitativamente como la concentración alveolar mínima, que es la concentración teleespiratoria del anestésico inhalado necesaria para eliminar el movimiento en 50% de los pacientes expuestos a un estímulo nocivo.

La concentración alveolar mínima es la mediana de la dosis efectiva (ED_{50}) del anestésico, expresada como el porcentaje de gas en una mezcla requerido para lograr ese efecto. A nivel numérico, la concentración alveolar mínima es pequeña para anestésicos potentes como *isoflurano* y grande para agentes menos potentes como *óxido nitroso*. Así, la inversa de la concentración alveolar mínima es un índice de potencia (figura 13-5). El *óxido nitroso* por sí solo no puede producir anestesia general debido a que cualquier mezcla con un porcentaje de oxígeno sobrevibible no puede alcanzar su valor de concentración alveolar mínima. Entre más liposoluble sea un anestésico, menor concentración se necesita para producir anestesia y, por lo tanto, mayor la potencia. Los factores que pueden aumentar la concentración alveolar mínima (hacer al paciente más resistente) incluyen hipertermia, fármacos que aumentan las catecolaminas del sistema nervioso central y abuso crónico de etanol. Los factores que pueden disminuir la concentración alveolar mínima (hacer al paciente más sensible) incluyen mayor edad, hipotermia, embarazo, sepsis, intoxicación aguda, anestésicos IV concurrentes y agonistas del receptor α_2-adrenérgico (*clonidina* y *dexmedetomidina*).

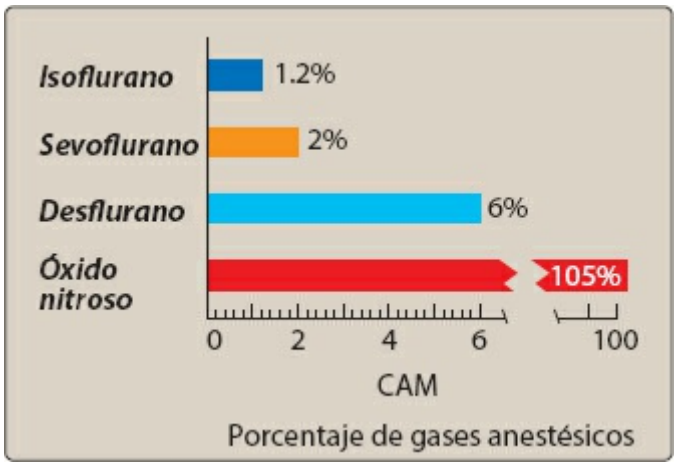


Figura 13-5
Se usan las concentraciones alveolares mínimas (CAM) para gases anestésicos para comparar los efectos farmacológicos de diferentes agentes (CAM alta = baja potencia).

C. Captación y distribución de los anestésicos inhalables

El principal objetivo de la anestesia inhalada es una presión parcial cerebral (P_c) constante y óptima del anestésico inhalado (para crear un equilibrio de la presión parcial entre los alveolos [P_{alv}] y cerebro [P_c]). La medición de la P_{alv} es la forma más práctica y factible de establecer la P_c para la concentración del anestésico inhalado, pero esto requiere un tiempo adecuado para que los dos compartimientos logren un equilibrio. La presión parcial de un gas anestésico que se origina por la entrada pulmonar es la fuerza impulsora que mueve el gas del espacio alveolar al torrente sanguíneo (P_a), que transporta el fármaco al cerebro y otros compartimientos del cuerpo. Debido a que los gases se mueven de un compartimiento del cuerpo a otro de acuerdo con los gradientes de presión parcial,

se alcanza un estado estable cuando la presión parcial en cada uno de estos componentes es equivalente a la de la mezcla inspirada. [Nota: en equilibrio, $P_{alv} = P_a = P_c$]. El tiempo transcurrido para lograr este estado estable se determina por los siguientes factores:

1. **Lavado alveolar:** esto se refiere a la restitución de los gases pulmonares normales con la mezcla anestésica inspirada. El tiempo requerido para este proceso es directamente proporcional con la capacidad residual funcional del pulmón (volumen de gas que permanece en los pulmones al final de una espiración normal) e inversamente proporcional a la velocidad de ventilación. Es independiente de las propiedades físicas del gas. A medida que la presión parcial se acumula dentro del pulmón, comienza la transferencia de gas de los pulmones.
2. **Captación del anestésico (remoción a tejidos periféricos distintos al cerebro):** la captación es el producto de la solubilidad del gas en la sangre, el gasto cardiaco y el gradiente entre las presiones parciales del anestésico alveolar y en sangre.
    a. **Solubilidad en sangre:** esta se determina por una propiedad física del anestésico que se conoce como coeficiente de partición sangre: gas (la relación de la concentración del anestésico en la fase líquida [sangre] a la concentración del anestésico en la fase de gas cuando el anestésico está en equilibrio entre las dos fases; figura 13-6). Para anestésicos inhalables, piense en la sangre como el reservorio farmacológicamente inactivo. Los fármacos con una solubilidad en sangre baja frente a alta difieren en su velocidad de inducción de la anestesia. Cuando un gas anestésico con una baja solubilidad en sangre, como el *óxido nitroso,* se difunde de los alveolos hacia la circulación, poco anestésico se disuelve en la sangre. Por lo tanto, el equilibrio entre el anestésico inspirado y la sangre arterial ocurre sin demora con relativamente pocas moléculas adicionales de anestésico requeridas para aumentar la presión arterial parcial del anestésico. En contraste, los gases anestésicos con una elevada solubilidad en sangre, como *isoflurano,* se disuelven más completamente en la sangre; por lo tanto, se requieren mayores cantidades de gas y periodos más prolongados para aumentar la presión parcial en sangre. Esto resulta en periodos más prolongados para inducción, recuperación y tiempo para cambiar la profundidad de la anestesia en respuesta a cambios en la concentración del fármaco. La solubilidad en sangre se clasifica como sigue: *isoflurano* > *sevoflurano* > *óxido nitroso* > *desflurano*.
    b. **Gasto cardiaco:** el gasto cardiaco está inversamente correlacionado con el tiempo de inducción para los anestésicos inhalables. Este fenómeno contraintuitivo se explica por el umbral de concentración del fármaco requerido para alterar la actividad neuronal y el tiempo que las neuronas están expuestas al fármaco en la sangre circulante. Durante un gasto cardiaco bajo, un periodo más prolongado permite que una mayor

concentración del gas se disuelva en el torrente sanguíneo que se mueve con lentitud. Asimismo, este gran bolo del fármaco tiene un mayor tiempo de contacto para difundirse en el tejido neuronal cuando atraviesa la barrera hematoencefálica. Aunque un gasto cardiaco elevado transportará rápidamente el fármaco al cerebro, una menor concentración del fármaco con un tiempo de exposición más breve hace más lenta la velocidad de inducción.

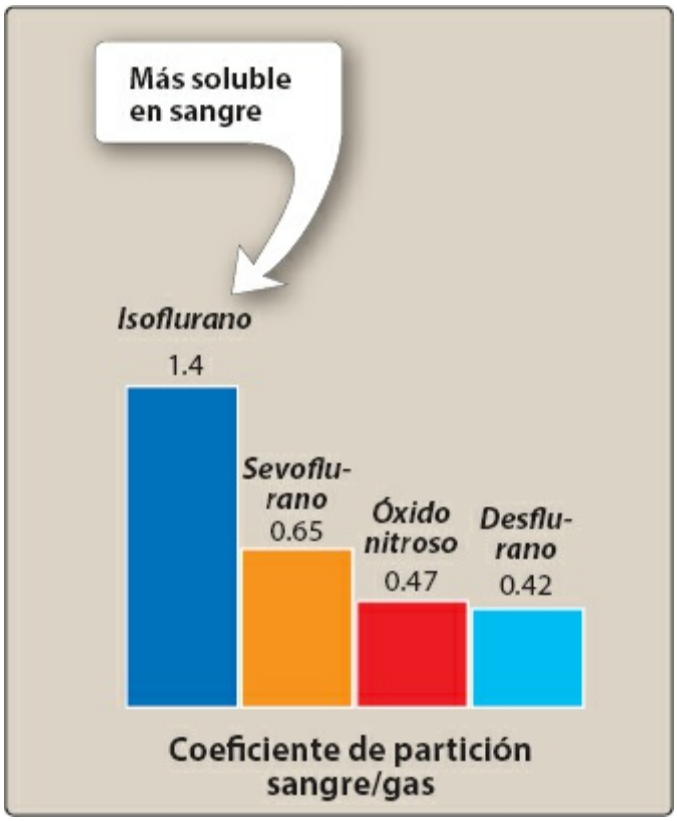


Figura 13-6
Coeficientes de partición sangre/gas para algunos anestésicos inhalables.

c. Gradiente de presión parcial alveolar a venosa: este gradiente entre la presión parcial del gas alveolar y venosa de retorno resulta de la captación tisular del suministro arterial. La circulación arterial distribuye el anestésico a diversos tejidos y la captación tisular depende del flujo sanguíneo tisular, diferencia de presión parcial de sangre a tejido, y coeficiente de solubilidad de sangre a tejido. A medida que la circulación venosa regresa a la sangre pulmonar con poco o ningún gas anestésico disuelto, el gradiente elevado hace que el gas se mueva de los alveolos hacia la sangre. Si persiste un gradiente de presión parcial alveolar a venosa grande, la captación de gas en los tejidos periféricos debe ser elevada y, por lo tanto, el tiempo de inducción es más prolongado. Con el tiempo, a medida que la presión parcial del gas en la sangre venosa se aproxima a la mezcla inspirada y concentración alveolar subsecuente, no ocurre una captación adicional del pulmón.

3. **Efecto de diferentes tipos de tejidos en la captación anestésica:** el tiempo requerido para que un compartimiento tisular alcance un estado estable con la presión parcial del gas anestésico inspirado es inversamente proporcional al flujo de sangre a ese tejido (mayor flujo es igual a menos tiempo hasta alcanzar el equilibrio). El tiempo hasta el estado estable es directamente proporcional a la capacidad de ese tejido para almacenar anestésico (mayor capacidad de almacenamiento es igual a mayor tiempo hasta alcanzar el equilibrio). Asimismo, la capacidad es directamente proporcional al volumen de tejido y el coeficiente de solubilidad tejido:sangre del gas. Cuatro principales compartimientos tisulares determinan tiempo transcurrido de la captación anestésica:

   a. **Grupo rico en vasos (cerebro, corazón, hígado, riñón y glándulas endocrinas):** los tejidos altamente perfundidos alcanzan con rapidez un estado estable con la presión parcial del anestésico en la sangre.

   b. **Músculos esqueléticos:** estos tejidos están moderadamente perfundidos con una gran capacidad de almacenamiento, que prolonga el tiempo requerido para alcanzar el estado estable.

   c. **Grasa:** la grasa es mal perfundida pero tiene una gran capacidad de almacenamiento para los anestésicos volátiles altamente lipofílicos. Esta mala perfusión a un compartimiento de alta capacidad prolonga drásticamente el tiempo requerido para alcanzar el estado estable.

   d. **Grupo pobre en vasos (huesos, ligamentos y cartílago):** estos están muy mal perfundidos y tienen una baja capacidad para almacenar el gas anestésico. Por lo tanto, estos tejidos tienen un impacto mínimo sobre tiempo transcurrido para la distribución anestésica en el cuerpo.

4. **Lavado:** cuando un gas anestésico inhalado se retira de la mezcla inspirada, el cuerpo se vuelve el depósito del gas anestésico para circule de regreso al compartimiento alveolar. Los mismos factores que influyen sobre la captación y el equilibrio del anestésico inspirado determinan el tiempo transcurrido para su exhalación del cuerpo. Así, el *óxido nitroso* sale del cuerpo más rápido que *isoflurano* (figura 13-7).

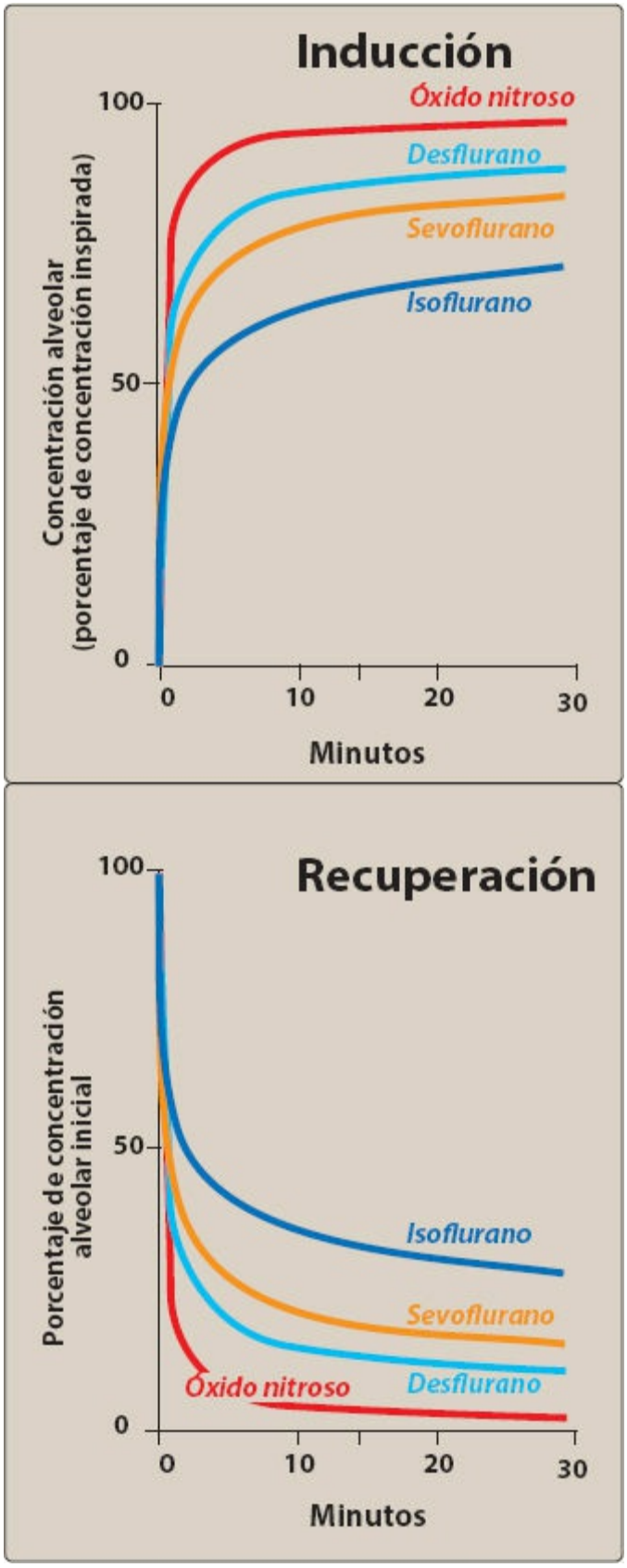


Figura 13-7
Cambios en las concentraciones de sangre alveolar de algunos anestésicos inhalados a través del tiempo.

D. Mecanismo de acción

No se ha identificado un receptor específico como el *locus* para crear un estado de

anestesia general. El hecho de que compuestos sin relación química produzcan inconsciencia es un argumento contra la existencia de un solo receptor, y parece ser que una variedad de mecanismos moleculares pueden contribuir a la actividad de los anestésicos. A concentraciones clínicamente efectivas, los anestésicos generales aumentan la sensibilidad de los receptores de ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$) al neurotransmisor inhibitorio GABA. Esto aumenta el influjo del ion cloro y la hiperpolarización de las neuronas. La excitabilidad neuronal postsináptica y, por lo tanto, la actividad del SNC están disminuidas (figura 13-8). A diferencia de otros anestésicos, el *óxido nitroso* y *ketamina* no tienen acciones sobre los receptores $GABA_A$. Sus efectos están mediados a través de la inhibición de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). [Nota: el receptor NMDA es un receptor de glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del cuerpo]. Los receptores distintos a GABA que están afectados por los anestésicos volátiles incluyen los receptores inhibitorios de glicina encontrados en las neuronas motoras espinales. Además, los anestésicos inhalables bloquean las corrientes postsinápticas excitatorias que se encuentran en los receptores nicotínicos. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales los anestésicos realizan estas funciones moduladoras no se entienden por completo.

E. Isoflurano

Isoflurano, al igual que otros gases halogenados, produce hipotensión dependiente de la dosis sobre todo por la relajación de la vasculatura sistémica. La hipotensión puede tratarse con un vasoconstrictor de acción directa, como *fenilefrina* (*véase* el capítulo 6). Debido a que pasa por poco metabolismo, *isoflurano* se considera no tóxico para el hígado y los riñones. Su olor penetrante estimula los reflejos respiratorios (aguantar la respiración, salivación, tos, laringoespasmo), por lo que no se usa para la inducción de la inhalación. Con una mayor solubilidad en sangre que *desflurano* y *sevoflurano, isoflurano* tarda más en alcanzar el equilibrio, haciéndolo menos ideal para procedimientos cortos; sin embargo, su bajo costo lo hace una buena opción para cirugías prolongadas.

F. Desflurano

Desflurano proporciona un inicio y una recuperación muy rápidos debido a su baja solubilidad en sangre. Esto lo hace un anestésico popular para procedimientos breves. Tiene una volatilidad baja, que requiere de su administración a través de un vaporizador con calentador especial. Al igual que *isoflurano,* disminuye la resistencia vascular y perfunde muy bien a todos los tejidos mayores. *Desflurano* tiene irritación respiratoria importante, al igual que *isoflurano,* por lo que no debe usarse para inducción de la inhalación. Su degradación es mínima y la toxicidad tisular es rara. Sus costos más elevados en ocasiones impiden su uso.

G. Sevoflurano

Sevoflurano tiene baja penetración o irritación respiratoria. Esto lo hace útil para la inducción de la inhalación, especialmente con pacientes pediátricos que no toleran la colocación de una IV. Tiene un inicio y recuperación rápidos debido a su baja solubilidad en sangre. *Sevoflurano* tiene un bajo potencial hepatotóxico, pero los

compuestos formados a partir de estas reacciones en el circuito de anestesia (cal sodada) pueden ser nefrotóxicos con flujo de gas fresco muy bajo que permite un tiempo de reacción química más prolongado.

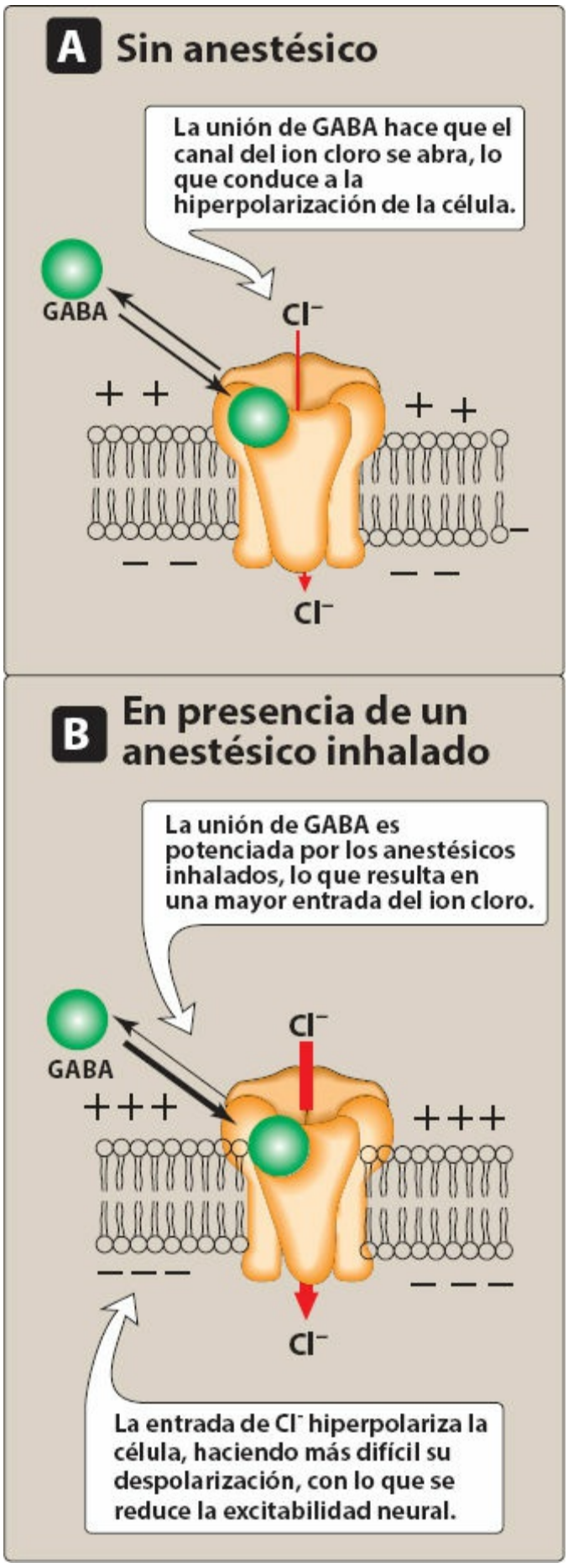

A Sin anestésico
La unión de GABA hace que el canal del ion cloro se abra, lo que conduce a la hiperpolarización de la célula.
GABA
Cl⁻
+ +
+ +
– –
– –
Cl⁻
B En presencia de un anestésico inhalado
La unión de GABA es potenciada por los anestésicos inhalados, lo que resulta en una mayor entrada del ion cloro.
GABA
Cl⁻
+++
+++
– – –
– – –
Cl⁻
La entrada de Cl⁻ hiperpolariza la célula, haciendo más difícil su despolarización, con lo que se reduce la excitabilidad neural.

Figura 13-8
Ejemplo de modulación de un canal de membrana con compuerta de ligando modulado por anestésicos inhalados. Cl^- = ion cloro; GABA = ácido γ-aminobutírico.

H. Óxido nitroso

El *óxido nitroso* ("gas de la risa") es un potente sedante no irritante que no es capaz de crear un estado de anestesia general. Se usa con frecuencia a concentraciones de 30 a 50% en combinación con oxígeno para crear sedación moderada, sobre todo entre dentistas. El *óxido nitroso* no deprime la respiración y mantiene la hemodinamia cardiovascular, así como la fuerza muscular. El *óxido nitroso* puede combinarse con otros agentes inhalables para establecer la anestesia general, lo que reduce la concentración requerida del agente combinado. Esta mezcla de gas reduce aún más los efectos secundarios indeseables de los otros agentes volátiles que impactan sobre el gasto cardiovascular y el flujo sanguíneo cerebral. El *óxido nitroso* es poco soluble en la sangre y otros tejidos, permitiéndole moverse con rapidez hacia el interior y el exterior del cuerpo. Esto puede ser problemático en compartimientos cerrados del cuerpo, debido a que el *óxido nitroso* puede aumentar su volumen (exacerbando un neumotórax) o presión (presión sinusal o del oído medio); sustituye al nitrógeno en varios espacios de aire más rápido de lo que sale el nitrógeno. Su velocidad de movimiento permite al *óxido nitroso* retrasar la captación de oxígeno durante la recuperación, lo que causa "hipoxia por difusión". Esto puede superarse al suministrar concentraciones elevadas de oxígeno inspirado durante la recuperación. Algunas características de los anestésicos inhalables se resumen en la figura 13-9.

I. Hipertermia maligna

En un porcentaje muy reducido de pacientes susceptibles, la exposición a los anestésicos de hidrocarburo halogenado (o *succinilcolina*) puede inducir hipertermia maligna, un raro trastorno que pone en riesgo la vida. La hipertermia maligna causa un aumento drástico descontrolado en el metabolismo oxidativo del músculo esquelético, avasallando la capacidad del cuerpo para proporcionar oxígeno, eliminar dióxido de carbono y regular la temperatura, conduciendo a la larga a colapso circulatorio y muerte de no tratarse de inmediato. Evidencia sólida indica que la hipertermia maligna se debe a un defecto de acoplamiento de excitación-contracción. Las víctimas de quemaduras y los individuos con distrofia muscular, miopatía, miotonía y osteogénesis imperfecta son susceptibles a eventos similares a hipertermia maligna y debe tenerse precaución. La susceptibilidad a hipertermia maligna a menudo es hereditaria como un trastorno autosómico dominante. En caso de que un paciente exhiba síntomas de hipertermia maligna, se administra *dantroleno* a medida que se retira la mezcla y se toman medidas para enfriar al paciente sin demora. *Dantroleno* bloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico de las células musculares, reduciendo la producción de calor y relajando el tono muscular. Debe estar disponible siempre que se administren agentes disparadores. Además, el paciente debe vigilarse y apoyarse en caso de problemas respiratorios, circulatorios y renales. El uso de *dantroleno* y el evitar los agentes disparadores como los anestésicos halogenados en individuos

susceptibles han reducido marcadamente la mortalidad por hipertermia maligna. Se cuenta ahora en el comercio con una formulación más soluble de *dantroleno* que reduce drásticamente el tiempo de constitución necesario para hacer este fármaco en urgencias.

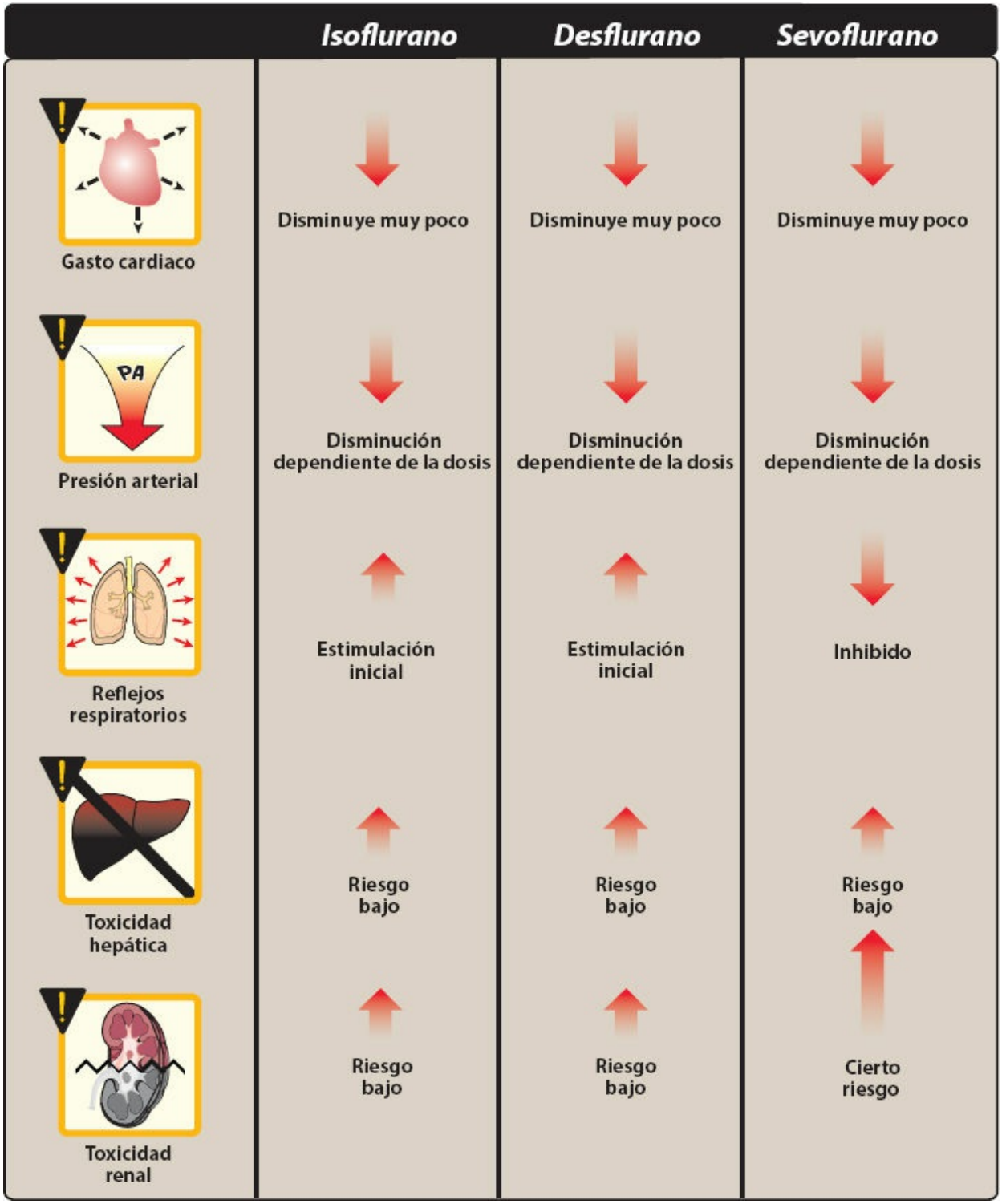


Figura 13-9
Características de algunos anestésicos inhalados.

V. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Los anestésicos intravenosos (IV) causan la inducción rápida de anestesia que suele ocurrir en 1 minuto o menos. Es la forma más frecuente de inducir anestesia antes del mantenimiento de la anestesia con un agente de inhalación. Los anestésicos IV pueden usarse como agentes únicos para procedimientos breves o administrarse como infusiones para ayudar a mantener la anestesia durante cirugías más prolongadas. En dosis más bajas, pueden usarse únicamente para sedación.

A. Inducción

Después de entrar a la sangre, un porcentaje del fármaco se une a las proteínas plasmáticas y el resto permanece sin unirse o "libre". El grado de unión de proteínas depende de las características físicas del fármaco, como el grado de ionización y solubilidad lípida. La mayoría del gasto cardiaco fluye al cerebro, el hígado y los riñones ("órganos ricos en vasos"). Así, una elevada proporción del bolo inicial de fármaco se libera a la circulación cerebral y luego pasa por un gradiente de concentración de la sangre al encéfalo. La velocidad de esta transferencia depende de la concentración arterial del fármaco libre sin unir, la liposolubilidad del fármaco y el grado de ionización. Sin unirse, las moléculas no ionizadas liposolubles cruzan hacia el cerebro con gran rapidez. Al igual que los anestésicos inhalados, el modo exacto de acción de los anestésicos IV se desconoce; sin embargo, es muy probable que GABA desempeñe un papel destacado.

B. Recuperación

La recuperación de los anestésicos IV se debe a la redistribución desde el SNC. Después de la inundación inicial del SNC y otros tejidos ricos en vasos con moléculas no ionizadas, el fármaco se difunde hacia otros tejidos con menos irrigación sanguínea. Con la captación en tejido secundario, sobre todo músculo esquelético, la concentración plasmática del fármaco cae. Esto permite al fármaco difundirse fuera del SNC, en sentido descendente del gradiente de concentración inverso resultante. Esta redistribución inicial del fármaco hacia otros tejidos conduce a la recuperación rápida poco después de una sola dosis IV del agente de inducción. El metabolismo y la depuración plasmática se vuelven importantes solo después de infusiones y dosis repetidas de un fármaco. El tejido adiposo contribuye poco a la redistribución temprana del fármaco libre después de un bolo, debido a su pobre irrigación sanguínea. Sin embargo, después de dosis o infusiones repetidas, el equilibrio con los tejidos grasos forma un reservorio del fármaco, lo que suele conducir a una recuperación retrasada.

C. Efecto del gasto cardiaco reducido sobre los anestésicos IV

Cuando el gasto cardiaco está reducido (p. ej., en ciertos tipos de choque, en personas de edad avanzada, con cardiopatías), el cuerpo compensa con un mayor gasto cardiaco a la circulación cerebral. Una mayor proporción de anestésico IV entra a la circulación cerebral bajo estas circunstancias. Por lo tanto, la dosis del fármaco debe reducirse. Además, el gasto cardiaco disminuido resulta en un tiempo de circulación prolongado. A medida que el gasto cardiaco global se

reduce, toma más tiempo para que un fármaco de inducción alcance el cerebro y ejerza sus efectos. **El lento ajuste gradual de una dosis reducida de un anestésico IV es clave para una inducción segura en pacientes con gasto cardiaco reducido.**

D. Propofol

Propofol es un sedante/hipnótico IV usado para la inducción o el mantenimiento de la anestesia o para ambos. Se usa ampliamente y ha reemplazado a *tiopental* como la primera opción para la inducción de anestesia general y sedación. Debido a que *propofol* es poco hidrosoluble, se suministra como una emulsión que contiene aceite de soya y fosfolípido de huevo, lo que le da su aspecto lechoso.

1. **Inicio:** la inducción es suave y ocurre 30 a 40 segundos después de su administración. Las concentraciones plasmáticas declinan con rapidez como resultado de la redistribución, seguida por un periodo más prolongado de metabolismo hepático y depuración renal. La vida media de redistribución inicial es de 2 a 4 minutos. La farmacocinética de *propofol* no se ve alterada por la insuficiencia hepática o renal moderada.
2. **Acciones:** aunque *propofol* deprime el SNC, en ocasiones contribuye a fenómenos excitatorios, como espasmos musculares, movimiento espontáneo, bostezos e hipo. El dolor transitorio en el sitio de inyección es frecuente. *Propofol* disminuye la presión arterial sin deprimir de forma significativa el miocardio. También reduce la presión intracraneal, sobre todo debido a una disminución en el flujo de sangre cerebral y el consumo de oxígeno. Tiene menos efecto depresor que los anestésicos volátiles sobre los potenciales evocados por el SNC, haciéndolo útil para las cirugías en que se monitoriza la función de la médula espinal. No proporciona analgesia, por lo que se requiere complementarlo con narcóticos. *Propofol* suele infundirse en dosis menores para proporcionar sedación. La incidencia de náusea y vómito posoperatorios es muy baja debido a sus propiedades antieméticas.

E. Barbitúricos

Tiopental es un barbitúrico de acción ultra breve con una alta liposolubilidad. Es un anestésico potente, pero un analgésico débil. Los barbitúricos deben complementarse con la administración de analgésicos durante la anestesia. Cuando se administran por vía IV, agentes como *tiopental* y *metohexital* entran con rapidez al SNC y deprimen su función, a menudo en menos de 1 minuto. Sin embargo, la difusión fuera del cerebro también puede ocurrir con gran rapidez debido a la redistribución a otros tejidos (figura 13-10). Estos fármacos pueden permanecer en el cuerpo por periodos relativamente prolongados, debido a que solo alrededor de 15% de la dosis que entra a la circulación es metabolizada por el hígado por hora. Así, el metabolismo de *tiopental* es mucho más lento que su redistribución. Los barbitúricos tienden a bajar la presión arterial, lo cual pude causar una taquicardia refleja. Estos también disminuyen la presión intracraneal a través de reducciones en el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno. *Tiopental* ya no está disponible en muchos países, incluyendo Estados Unidos. *Metohexital* sigue

usándose con frecuencia para tratamiento electroconvulsivo.

F. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se usan en conjunto con anestésicos para la sedación y la amnesia. El usado con mayor frecuencia es *midazolam. Diazepam* y *lorazepam* son alternativos. Los tres facilitan la amnesia al tiempo que causan sedación, aumentando los efectos inhibitorios de varios neurotransmisores, en especial GABA. Se observan efectos cardiovasculares mínimos, pero todos son depresores respiratorios potenciales (en particular cuando se administran por vía IV). Se metabolizan en el hígado con vidas medias de eliminación variables, *eritromicina* puede prolongar los efectos de *midazolam.* Las benzodiazepinas pueden inducir una forma temporal de amnesia anterógrada en que el paciente retiene la memoria de eventos pasados, pero no se transfiere nueva información a la memoria de largo plazo. Por lo tanto, la información importante sobre el tratamiento debe repetirse al paciente después de que hayan desaparecido los efectos del fármaco.

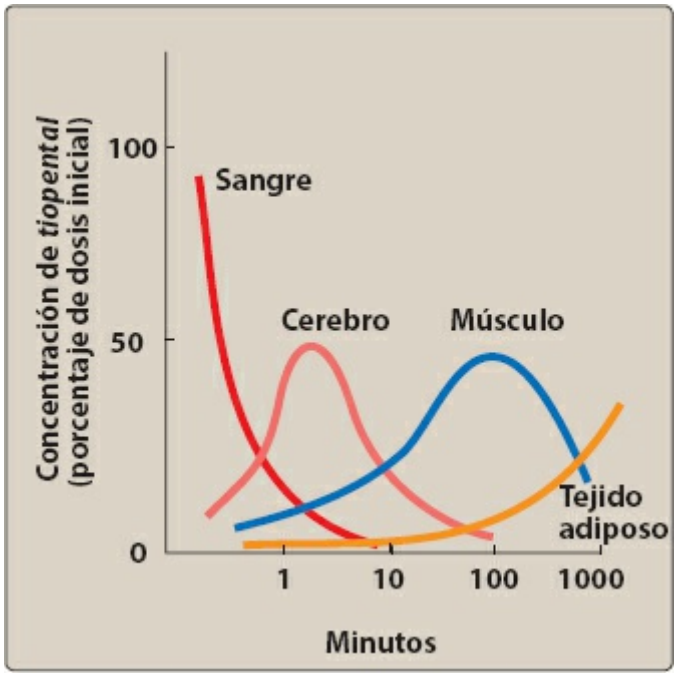


Figura 13-10
Redistribución de *tiopental* del cerebro al músculo y tejido adiposo.

G. Opioides

Debido a sus propiedades analgésicas, los opioides suelen combinarse con otros anestésicos. La elección del opioide se basa sobre todo en la duración de la acción necesaria. Los opioides que se utilizan con mayor frecuencia son *fentanilo* y sus congéneres, *sufentanilo* y *remifentanilo,* debido a que inducen analgesia más rápido que *morfina.* Pueden administrarse por vía intravenosa, epidural o intratecal (hacia el líquido cefalorraquídeo). Los opioides no son buenos amnésicos y todos pueden causar hipotensión y depresión respiratoria, así como náusea y vómito. Los efectos opioides pueden antagonizarse con *naloxona.*

H. Etomidato

Etomidato es un agente hipnótico usado para inducir anestesia, pero que carece de actividad analgésica. Su solubilidad en agua es pobre, por lo que se formula en una solución de propilenglicol. La inducción es rápida y el fármaco es de acción breve. Entre sus beneficios se encuentran poco o ningún efecto sobre el corazón y la resistencia vascular sistémica. *Etomidato* suele usarse solo para pacientes con disfunción cardiovascular o pacientes con enfermedad muy grave de forma aguda. Inhibe la 11-β hidroxilasa involucrada en la esteroidogénesis y sus efectos adversos pueden incluir disminución de las concentraciones plasmáticas de cortisol y aldosterona. *Etomidato* no debe infundirse por un tiempo prolongado, debido a que la supresión prolongada de estas hormonas es peligrosa. Son frecuentes el dolor en el sitio de inyección, movimientos involuntarios del músculo esquelético y náusea y vómito.

I. Ketamina

Ketamina, un anestésico y analgésico receptor anti-NMDA de acción breve, induce un estado disociado en que el paciente está inconsciente (pero puede parecer que está despierto) con analgesia profunda. *Ketamina* estimula el flujo de salida simpático central, causando la estimulación del corazón con aumento de la presión arterial y el gasto cardiaco. También es un broncodilatador potente. Por lo tanto, es benéfico en pacientes con choque hipovolémico o cardiógeno, así como en asmáticos. A la inversa, está contraindicado en pacientes con hipertensión o accidente vascular cerebral. El fármaco es lipofílico y entra al cerebro muy rápido. Al igual que los barbitúricos, se redistribuye a otros órganos y tejidos. *Ketamina* se ha vuelto popular como coadyuvante para reducir el consumo de opioides durante la cirugía. Cabe destacar que puede inducir alucinaciones, en especial en adultos jóvenes, pero el tratamiento previo con benzodiazepinas puede ayudar. *Ketamina* puede usarse de forma ilícita, debido a que causa un estado similar a la ensoñación y alucinaciones similares a las de *fenciclidina* (PCP).

J. Dexmedetomidina

Dexmedetomidina es un sedante utilizado en el ámbito de los cuidados intensivos y la cirugía. Al igual que *clonidina*, es un agonista del receptor α_2 en ciertas partes del cerebro. *Dexmedetomidina* tiene efectos sedantes, analgésicos, simpatolíticos y ansiolíticos que embotan muchas repuestas cardiovasculares. Reduce los requerimientos de anestésicos, sedantes y analgésicos volátiles sin causar depresión respiratoria significativa. Ha ganado popularidad por su capacidad por suprimir el delirio al despertar en la población pediátrica. Algunas ventajas y desventajas terapéuticas de los agentes anestésicos se resumen en la figura 13-11.

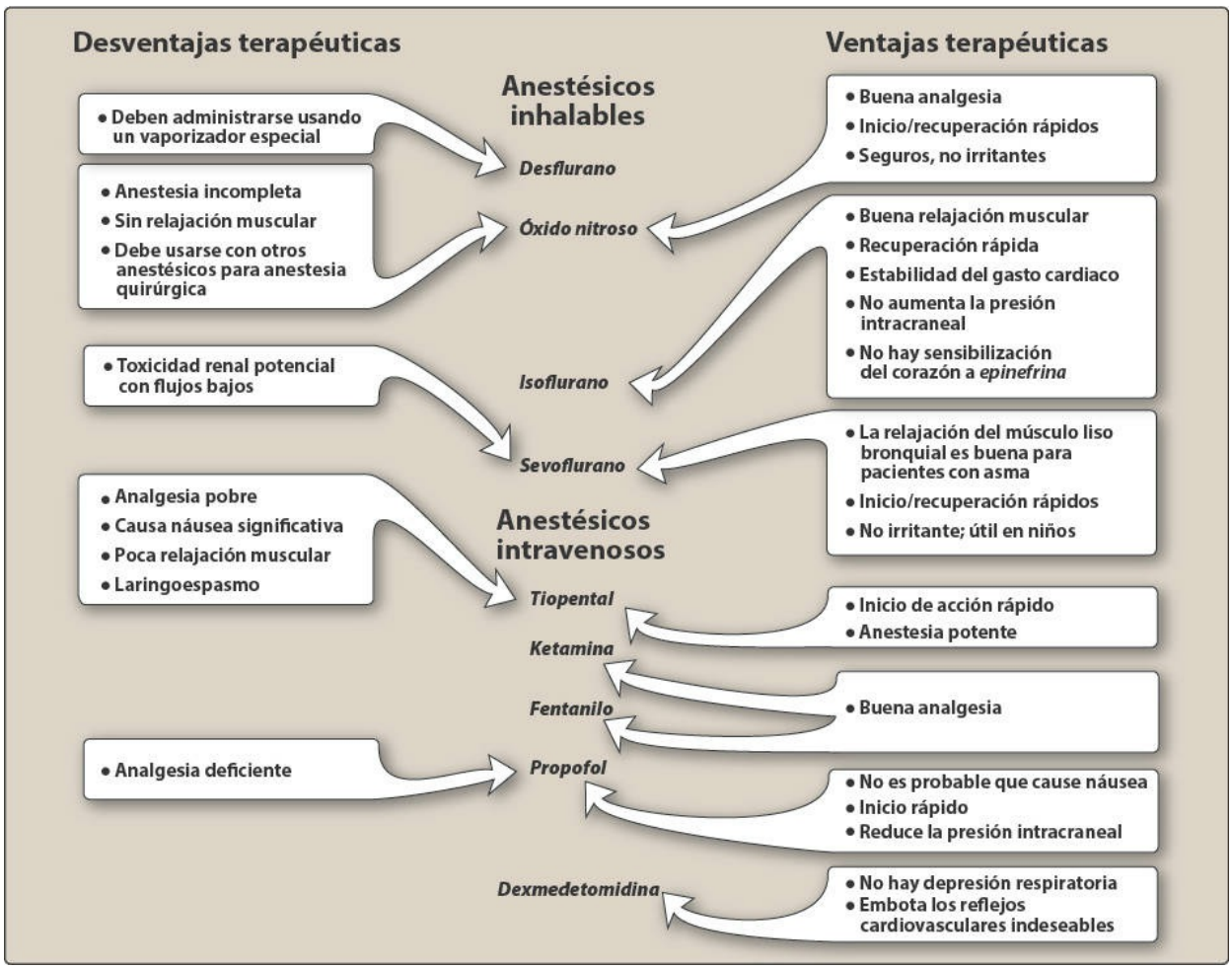


Figura 13-11
Ventajas y desventajas terapéuticas de algunos agentes anestésicos.

VI. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Los bloqueadores neuromusculares son cruciales a la práctica de la anestesia y se usan para facilitar la intubación endotraqueal y proporcionar relajación muscular cuando se requiere para cirugía. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la membrana celular de los músculos esqueléticos. Estos agentes incluyen *cisatracurio, mivacurio, pancuronio, rocuronio, succinilcolina,* y *vecuronio* (*véase* el capítulo 5).

A. Sugammadex

Sugammadex es un agente relajante selectivo de unión que termina la acción tanto de *rocuronio* como de *vecuronio.* Su estructura tridimensional atrapa al bloqueador neuromuscular en una proporción de 1:1, terminando su acción y haciéndolo hidrosoluble. Es único en el sentido de que produce una reversión rápida y efectiva del bloqueo neuromuscular tanto superficial como profundo. *Sugammadex* se elimina a través de los riñones.

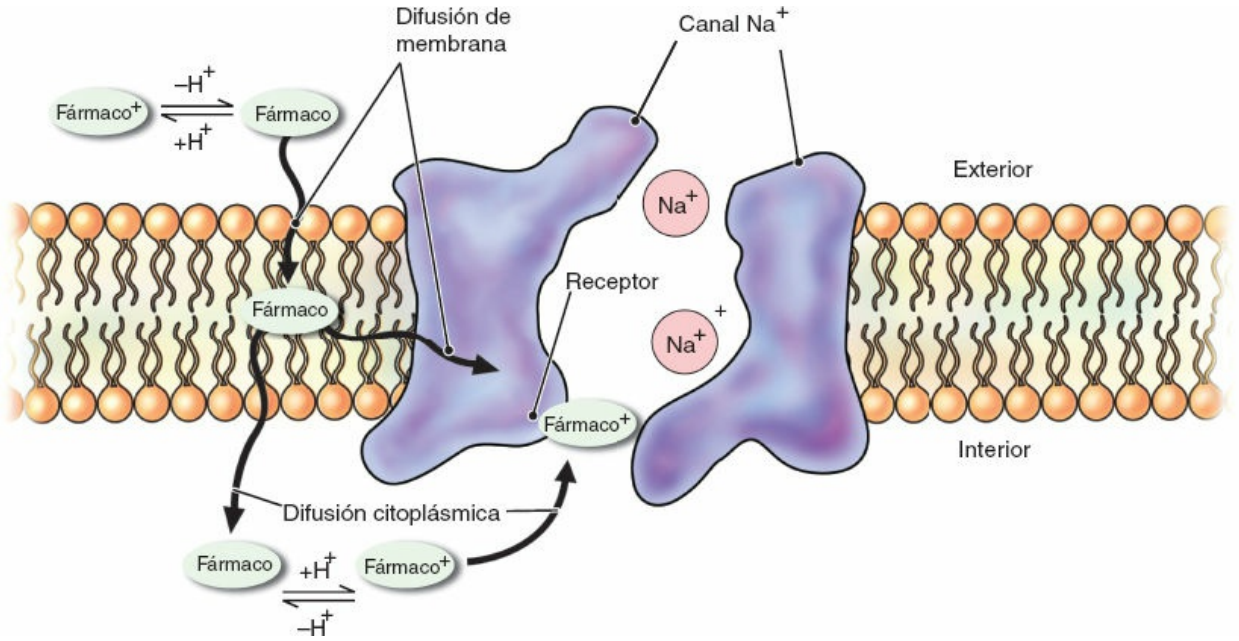


Figura 13-12
Mecanismo de acción de los anestésicos locales.

VII. ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales bloquean la conducción nerviosa de los impulsos sensoriales y en concentraciones más elevadas bloquean los impulsos motores de la periferia al SNC. Los canales del ion sodio se bloquean para prevenir el aumento transitorio en la permeabilidad de la membrana nerviosa a Na^+ que se requiere para un potencial de acción (figura 13-12). Cuando se previene la propagación de los potenciales de acción, la sensación no puede transmitirse de la fuente de estimulación al cerebro. Las técnicas de administración incluyen administración tópica, infiltración y bloqueos perineural y neuroaxial (raquídeo, epidural o caudal). Las pequeñas fibras nerviosas sin mielina para el dolor, la temperatura y la actividad autónoma son más sensibles. A nivel estructural, todos los anestésicos locales incluyen un grupo lipofílico unido por un enlace de amida o éster a una cadena de carbono, que, a su vez, está unida a un grupo hidrofílico (figura 13-13). Los anestésicos locales usados de forma más extensa son *bupivacaína, lidocaína, mepivacaína, ropivacaína* y *tetracaína.*

A. Acciones

Los anestésicos locales causan vasodilatación, que conduce a una difusión rápida lejos del sitio de acción y una duración breve cuando estos fármacos se administran solos. Al añadir el vasoconstrictor *epinefrina,* la velocidad de absorción y difusión del anestésico local disminuye. Esto minimiza la toxicidad sistémica y aumenta la duración de acción. La función hepática no afecta la duración de acción de la anestesia local debido a que está determinada por la redistribución más que por la biotransformación. Algunos anestésicos locales tienen otros usos terapéuticos (p. ej., *lidocaína* es un antiarrítmico IV).

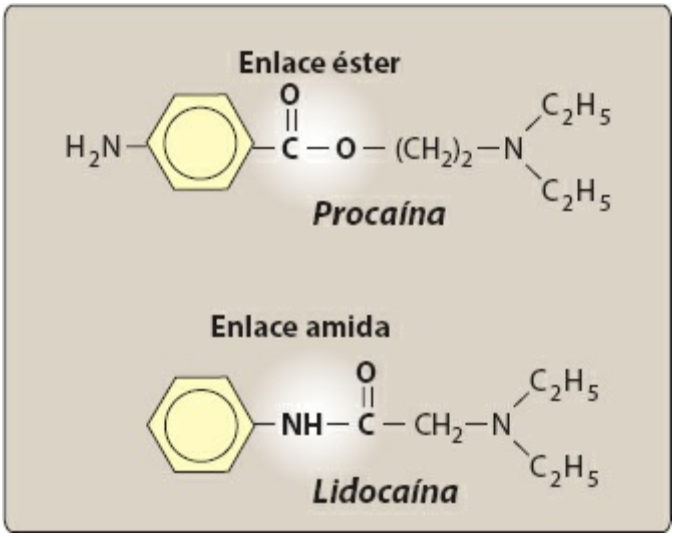


Figura 13-13
Estructuras representativas de los anestésicos ésteres y amidas.

B. Inicio, potencia y duración de acción

El inicio de acción de los anestésicos locales está influido por varios factores, que incluyen pH tisular, morfología nerviosa, concentración, pKa y liposolubilidad del fármaco. De estos, pKa es el de mayor importancia. Los anestésicos locales con pKa más baja tienen un inicio más rápido, debido a que existe más fármaco en la forma no ionizada a un pH fisiológico, lo que permite una penetración de la membrana celular nerviosa. Una vez en la membrana nerviosa, la forma ionizada interactúa con el preceptor de proteína del canal de Na^+ para inhibir su función y lograr la anestesia local. El pH puede caer en los sitios infectados, causando el retraso del inicio o incluso la prevención del mismo. La potencia y duración de estos agentes depende sobre todo de la liposolubilidad, con una mayor solubilidad correlacionándose con una mayor potencia y duración de la acción.

C. Metabolismo

Las amidas se biotrasformarán sobre todo en el hígado. *Prilocaína,* un anestésico dental, también se metaboliza en el plasma y el riñón, y uno de sus metabolitos puede conducir a metahemoglobulinemia. Los ésteres se biotransforman por la colinesterasa plasmática (seudocolinesterasa). Los pacientes con deficiencia de seudocolinesterasa pueden metabolizar los anestésicos locales de éster más lentamente. A dosis normales, esto tiene poco efecto clínico. La función hepática reducida predispone a los pacientes a efectos tóxicos, pero no debe aumentar de forma significativa la duración de acción de los anestésicos locales.

D. Reacciones alérgicas

Los informes de pacientes de reacciones alérgicas a los anestésicos locales son bastante frecuentes, pero a menudo las "alergias" informadas son en realidad efectos secundarios de la administración conjunta de *epinefrina.* Una alergia verdadera a un anestésico local de amida es extremadamente rara, en tanto que el éster *procaína* es más alergénico y se ha retirado en gran medida del mercado. La

alergia a un éster descarta el uso de otro éster, debido a que el componente alérgico es el metabolito ácido para-aminobenzoico, producido por todos los ésteres. En contraste, la alergia a una amida no descarta el uso de otra amida. Un paciente puede ser alérgico a otros compuestos en el anestésico local, como los preservativos en los viales de dosis múltiples.

E. Toxicidad sistémica de los anestésicos locales

Las concentraciones tóxicas en sangre de un anestésico local pueden deberse a inyecciones repetidas o puede resultar de una sola inyección IV inadvertida. Cada fármaco tiene un umbral tóxico basado en el peso que debe calcularse. Esto es especialmente importante en niños, personas de edad avanzada y mujeres en trabajo de parto (que son más susceptibles a los anestésicos locales). La aspiración antes de cada inyección es imperativa. Los signos, síntomas y momento de ocurrencia de la toxicidad sistémica de los anestésicos locales son impredecibles. Debe considerarse el diagnóstico en cualquier paciente con una actividad mental alterada, convulsiones o inestabilidad cardiovascular después de la inyección de un anestésico local. El tratamiento para toxicidad sistémica por anestésicos locales puede incluir supresión de las convulsiones, manejo de las vías respiratorias y apoyo cardiopulmonar. Administrar una infusión de emulsión de lípidos al 20% (tratamiento de rescate con lípidos) es un recurso valioso. La figura 13-14 resume las propiedades farmacológicas de algunos de los anestésicos locales.

CARACTERÍSTICA	ÉSTERES • *Benzocaína* • *Cloroprocaína* • *Cocaína* • *Procaína* • *Tetracaína*	AMIDAS • *Bupivacaína* • *Lidocaína* • *Mepivacaína* • *Prilocaína* • *Ropivacaína*
Metabolismo	Rápido por colinesterasa plasmática	Lento, hepático
Toxicidad sistémica	Menos probable	Más probable
Reacción alérgica	Posible – forma derivativa de PABA	Muy rara
Estabilidad en solución	Degradación en ámpulas (calor, sol)	Muy estable a nivel químico
Inicio de acción	Lento como regla general	Moderado a rápido
pKa	Mayor que el pH fisiológico (8.5-8.9)	Cerca del pH fisiológico (7.6-8.1)

FÁRMACO	POTENCIA	INICIO	DURACIÓN
Bupivacaína	Alta	Lento	Prolongada
Cloroprocaína	Baja	Rápido	Breve
Lidocaína	Baja	Rápido	Intermedia
Mepivacaína	Baja	Moderado	Intermedia
Procaína	Baja	Rápido	Breve
Ropivacaína	Alta	Moderado	Prolongada
Tetracaína	Alta	Lento	Prolongado (raquídea)

Figura 13-14
Resumen de las propiedades farmacológicas de algunos anestésicos locales. PABA = ácido para-aminobenzoico.

VIII. COADYUVANTES ANESTÉSICOS

Los coadyuvantes son una parte crítica de la práctica de la anestesia e incluye fármacos que afectan la motilidad gastrointestinal (GI), el vómito y la náusea posoperatorios, la ansiedad y la analgesia. Los coadyuvantes se usan en colaboración

para ayudar a hacer la experiencia anestésica segura y placentera.

A. Medicamentos gastrointestinales

Los antagonistas del receptor H_2 (p. ej., *ranitidina; véase* el capítulo 40) y los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., *omeprazol; véase* el capítulo 40) ayudan a reducir la acidez gástrica en caso de broncoaspiración. Los antiácidos no particulados (*citrato de sodio/ácido cítrico*) se administran en ocasiones para aumentar con rapidez el pH de los contenidos gástricos. Estos fármacos se usan en la población obstétrica que va a entrar a cirugía, junto con otros pacientes con reflujo. Por último, puede usarse un antagonista del receptor de dopamina (*metoclopramida*) como un agente procinético para acelerar el vaciado gástrico y aumentar el tono del esfínter esofágico inferior.

B. Medicamentos para la náusea y el vómito posoperatorios

La náusea y el vómito posoperatorios pueden ser un problema significativo durante y después de la cirugía tanto para el médico como para el paciente. Los factores de riesgo para náusea y vómito posoperatorios incluyen género femenino, no ser fumador uso de anestésicos volátiles y nitrosos, duración de la cirugía y uso posoperatorio de narcóticos. Los antagonistas del receptor 5-HT_3 (p. ej., *ondansetrón; véase* el capítulo 40) se usan con frecuencia para prevenir el vómito y la náusea posoperatorios y suelen administrarse hacia el final de la cirugía. Se aconseja tener cuidado en pacientes con intervalos QT prolongados en el electrocardiograma (ECG). También pueden usarse un anticolinérgico y un antihistamínico (*prometazina*); sin embargo, la sedación, el delirio y la confusión pueden complicar el periodo posoperatorio, en especial en las personas de edad avanzada. Los glucocorticoides como *dexametasona* pueden usarse para reducir la náusea y el vómito posoperatorios. El mecanismo no está claro, pero debido a un inicio más prolongado, estos agentes suelen administrarse al inicio de la cirugía. El antagonista de neurocinina-1, *aprepitant,* también ha mostrado que reduce la náusea y el vómito posoperatorios. Por último, *escopolamina* transdérmica se administra de forma preoperatoria a pacientes con múltiples factores de riesgo o antecedentes de náusea y vómito posoperatorios. Se aconseja tener precaución debido a que puede producir efectos anticolinérgicos centrales.

C. Medicamentos para la ansiedad

La ansiedad es una parte frecuente de la experiencia quirúrgica. Las benzodiazepinas (*midazolam, diazepam*), los agonistas α_2 (*clonidina, dexmedetomidina*), y los antagonistas del receptor H_1 (*difenhidramina*) pueden usarse para aliviar la ansiedad. Las benzodiazepinas también causan amnesia anterógrada, que puede ayudar a promover una experiencia quirúrgica más placentera.

D. Analgesia

Si bien los opioides son la base de la anestesia para el control del dolor, la analgesia multimodal se está haciendo más común debido a los riesgos a largo

plazo del consumo de opioides en los pacientes quirúrgicos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (*ketorolaco, celecoxib; véase* el capítulo 38) son coadyuvantes frecuentes de los opioides. Debe tenerse precaución en pacientes con coagulopatías y en aquellos con antecedentes de úlcera péptica o anormalidades de la agregación plaquetaria. Puede usarse *acetaminofen* tanto por vía oral como IV, pero se aconseja precaución con la alteración de la función hepática. Los análogos de GABA (*gabapentina, pregabalina; véase* el capítulo 12) se están haciendo más comunes como tratamiento previo para reducir el consumo de opioides tanto durante como después de la cirugía. También tienen múltiples usos en el dolor neuropático y en la medicina para adicciones. El antagonista NMDA *ketamina* se usa para reducir el consumo general de opioides tanto en la fase intraoperatoria como en la posoperatoria. Las acciones de los fármacos coadyuvantes a la anestesia se muestran en la figura 13-15.

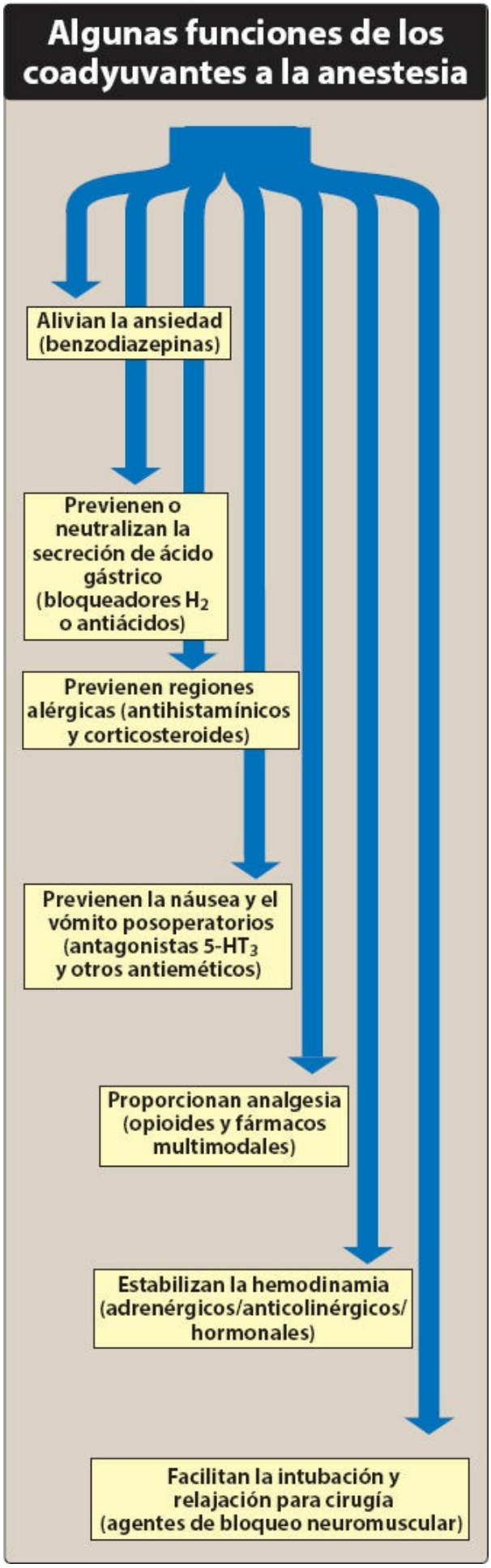

Algunas funciones de los coadyuvantes a la anestesia
Alivian la ansiedad (benzodiazepinas)
Previenen o neutralizan la secreción de ácido gástrico (bloqueadores H_2 o antiácidos)
Previenen regiones alérgicas (antihistamínicos y corticosteroides)
Previenen la náusea y el vómito posoperatorios (antagonistas 5-HT_3 y otros antieméticos)
Proporcionan analgesia (opioides y fármacos multimodales)
Estabilizan la hemodinamia (adrenérgicos/anticolinérgicos/ hormonales)
Facilitan la intubación y relajación para cirugía (agentes de bloqueo neuromuscular)

Figura 13-15
Acciones de los fármacos coadyuvantes de la anestesia.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

13.1 En relación con los niveles de sedación, ¿cuál aplica a la pérdida de percepción y sensación a estímulos dolorosos?

A. Ansiólisis
B. Anestesia general
C. Sedación moderada
D. Sedación profunda

Respuesta correcta = B. La ansiólisis es un estado de relajación, pero la consciencia permanece. La anestesia general es una pérdida total de la percepción y la sensación a los estímulos. La sedación moderada mantiene la actividad mental con una competencia adecuada de las vías aéreas y la respiración. La sedación profunda tiene cierta respuesta a los estímulos, pero las respiraciones pueden ser inadecuadas.

13.2 ¿Cuál de los siguientes disminuye la concentración alveolar mínima?

A. Hipertermia
B. Intoxicación por cocaína
C. Embarazo
D. Abuso crónico de etanol

Respuesta correcta = C. El embarazo es la única opción que disminuye la concentración alveolar mínima. Todas las demás opciones la aumentan.

13.3 ¿Cuál de los siguientes determina la velocidad de recuperación de un anestésico intravenoso usado para inducción?

A. Metabolismo hepático del fármaco.
B. Unión a proteínas del fármaco.
C. Ionización del fármaco.
D. Redistribución del fármaco desde sitios en el SNC.

Respuesta correcta = D. Después de la inundación inicial del SNC con moléculas no ionizadas, el fármaco se difunde hacia otros tejidos. Con la captación de tejidos secundarios, las concentraciones plasmáticas caen, lo que permite que el fármaco se difunda fuera del SNC. Esta redistribución inicial del fármaco hacia otros tejidos conduce a la recuperación rápida que se observa después de una dosis única de un fármaco de inducción IV. La unión a proteínas, ionización y liposolubilidad afectan la velocidad de transferencia.

13.4 ¿Cuál de los siguientes es un potente anestésico y analgésico intravenoso?

A. Propofol
B. Midazolam
C. Ketamina
D. Fentanilo

Respuesta correcta = C. Ketamina es única en su bloqueo de los receptores NMDA, resultando tanto en propiedades anestésicas como analgésicas potentes. Propofol es un anestésico potente, pero un analgésico débil. Las benzodiazepinas como midazolam tienen poco efecto analgésico, pero pueden ser un anestésico potente a dosis elevadas. Fentanilo es un analgésico potente.

13.5 ¿Qué anestésico local se metaboliza por la colinesterasa plasmática?

A. Tetracaína
B. Bupivacaína
C. Lidocaína
D. Ropivacaína

Respuesta correcta = A. Tetracaína es el único anestésico local de tipo éster entre las opciones. Las otras opciones son anestésicos locales tipo amida, que se metabolizan mediante biotransformación en el hígado. Recuerde que los ésteres por lo general tienen una "i" en su nombre, en tanto que las amidas suelen tener dos "íes".

13.6 Un paciente de 23 años de edad con antecedentes de náusea y vómito posoperatorios intensos se presenta para cirugía plástica. ¿Qué fármaco anestésico sería mejor usar para mantenimiento en esta situación?

A. Isoflurano
B. Sevoflurano
C. Óxido nitroso
D. Propofol

Respuesta correcta = D. Una infusión anestésica de propofol sería lo mejor para este paciente con antecedentes de náusea y vómito posoperatorios. Propofol es el único anestésico enlistado con propiedades antieméticas. Ambos hidrocarburos fluorinados (isofluorano y sevoflurano) y el óxido nitroso están relacionados con náusea y vómito durante la cirugía.

13.7 Un paciente de 61 años de edad con infarto agudo de miocardio tiene un gasto cardiaco muy reducido. Se ha tenido que someter a cirugía de derivación de arteria coronaria de urgencia. ¿Cuál de los siguientes se esperaría en este paciente?

A. Tiempo de inducción más rápido con anestésicos IV.
B. Necesidad de una mayor dosis de anestésico IV.
C. Tiempo de inducción más rápido con anestésicos inhalables.
D. Aumento de la eliminación de los anestésicos inhalables a los tejidos periféricos.

Respuesta correcta = C. Para los anestésicos inhalables durante un gasto cardiaco bajo, un periodo más prolongado permite una mayor concentración de gas para disolverse en un torrente sanguíneo que se mueve con lentitud. Asimismo, este gran bolo del fármaco tiene un tiempo de contacto más prolongado para difundirse en el tejido neuronal cuando atraviesa la barrera hematoencefálica, resultando en un tiempo de inducción más rápido. La dosis de un fármaco IV debe reducirse (no aumentar). Además, con el gasto cardiaco reducido, toma más tiempo para que un fármaco de inducción IV alcance el cerebro, lo que resulta en un tiempo de inducción más lento.

13.8 Un paciente de 70 años de edad en la unidad de cuidados intensivos requiere de sedación debido a una intubación endotraqueal prolongada. ¿Cuál de los siguientes medicamentos debe evitarse para la sedación en este paciente?

A. Fentanilo
B. Etomidato
C. Propofol
D. Dexmedetomidina

Respuesta correcta = B. Los efectos adversos de etomidato incluyen disminución de las concentraciones plasmáticas de cortisol y aldosterona al inhibir la enzima 11-β hidroxilasa. Etomidato no debe infundirse por un tiempo prolongado, debido a que la supresión prolongada de estas hormonas es peligrosa. Todas las demás opciones podrían usarse para sedación en el ámbito de la unidad de cuidados intensivos.

13.9 Un hombre de 35 años de edad se presenta con apendicitis y requiere de intervención quirúrgica. Tiene antecedentes familiares de hipertermia maligna. ¿Qué agente anestésico es el más apropiado para usarlo en este paciente?

A. Isoflurano
B. Propofol

C. Succinilcolina
D. Sevoflurano

Respuesta correcta = B. Propofol es el único de los medicamentos enlistados que es seguro en pacientes susceptibles a hipertermia maligna. Todos los hidrocarburos fluorinados (isoflurano, sevoflurano, desflurano), así como succinilcolina están contraindicados y se consideran agentes disparadores. El purgado de la máquina de anestesia, la retirada de los vaporizadores, el uso de filtros especiales y la disponibilidad de dantroleno se recomiendan ampliamente.

13.10 Una mujer de 32 años de edad se presenta por una fractura distal en el radio derecho. Solicita anestesia regional para ayudar con su dolor en el posoperatorio. Informa que cuando era niña había presentado una reacción alérgica a Novocaína (*procaína*) en el consultorio del dentista. ¿Qué anestésico local es apropiado usar en esta paciente?

A. Cloroprocaína
B. Benzocaína
C. Ropivacaína
D. Tetracaína

Respuesta correcta = C. Procaína es un anestésico local éster. Dado que esta paciente tiene una alergia a procaína, no deben usarse otros anestésicos ésteres (cloroprocaína, tetracaína, benzocaína). Benzocaína se usa más a menudo como un producto tópico para el alivio temporal del dolor dental u oral. Ropivacaína es un anestésico local amida que suele usarse en la anestesia regional para facilitar el bloqueo de los nervios periféricos.

Fármacos antipsicóticos

11

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

El manejo del dolor es uno de los grandes retos de la medicina clínica. El dolor se define como una sensación desagradable que puede ser ya sea aguda o crónica y es la consecuencia de complejos procesos neuroquímicos en los sistemas nerviosos periférico y central (SNC). Es subjetivo y el médico debe depender de la percepción y descripción del paciente sobre el dolor. El alivio del dolor depende del tipo específico del dolor (nociceptivo o neuropático). Por ejemplo, con dolor artrítico leve a moderado (nociceptivo), los analgésicos no opioides como los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE; *véase* el capítulo 38) suelen ser efectivos. El dolor neuropático responde mejor a los anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina. Sin embargo, para el dolor agudo intenso o el dolor crónico maligno o no maligno, los opioides pueden considerarse como parte del plan de tratamiento en pacientes seleccionados (figura 14-1). Los opioides son compuestos naturales, semi-sintéticos o sintéticos que producen efectos similares a los causados por la *morfina* (figura 14-2). Estos agentes se dividen en clases químicas con base en su estructura química (figura 14-3). Todos los opioides actúan al unirse a receptores de opioides específicos en el SNC para producir efectos que simulan la acción de los neurotransmisores peptídicos endógenos (p. ej., endorfinas, encefalinas y dinorfinas). Aunque los opioides tienen una amplia gama de efectos, su uso principal es aliviar el dolor intenso que resulta de una cirugía, lesión o enfermedad crónica. Desafortunadamente, la disponibilidad extensa de los opioides ha llevado al abuso de los agentes con propiedades eufóricas. Los antagonistas que revierten la acción de los opioides también son clínicamente importantes para usarse en casos de sobredosis (figura 14-1).

II. RECEPTORES OPIOIDES

Los principales efectos de los opioides están mediados por tres principales familias de receptores, que suelen designarse como μ (mu, MOR), κ (kappa, KOR) y δ (delta, DOR). Cada familia de receptores exhibe una especificidad diferente para el o los fármacos con los que se une. Las propiedades analgésicas de los opioides están mediadas sobre todo por los receptores mu que modulan las respuestas a la nocicepción térmica, mecánica y química. Los receptores κ en el asta dorsal también contribuyen a la analgesia al modular la respuesta a la nocicepción química y térmica. Las encefalinas interactúan de forma más selectiva con los receptores δ en la periferia. Los tres receptores opioides son miembros de la familia del receptor

acoplado a proteína G e inhiben la adenililciclasa. También se relacionan con canales iónicos, aumentando el eflujo K^+ postsináptico (hiperpolarización) o reduciendo el influjo Ca^{2+} presináptico, lo que impide el disparo neuronal y la liberación de transmisores en el asta dorsal espinal (figura 14-4).

Figura 14-1
Resumen de analgésicos opioides y antagonistas con sus nombres comerciales frecuentes.
* = Contiene paracetamol.

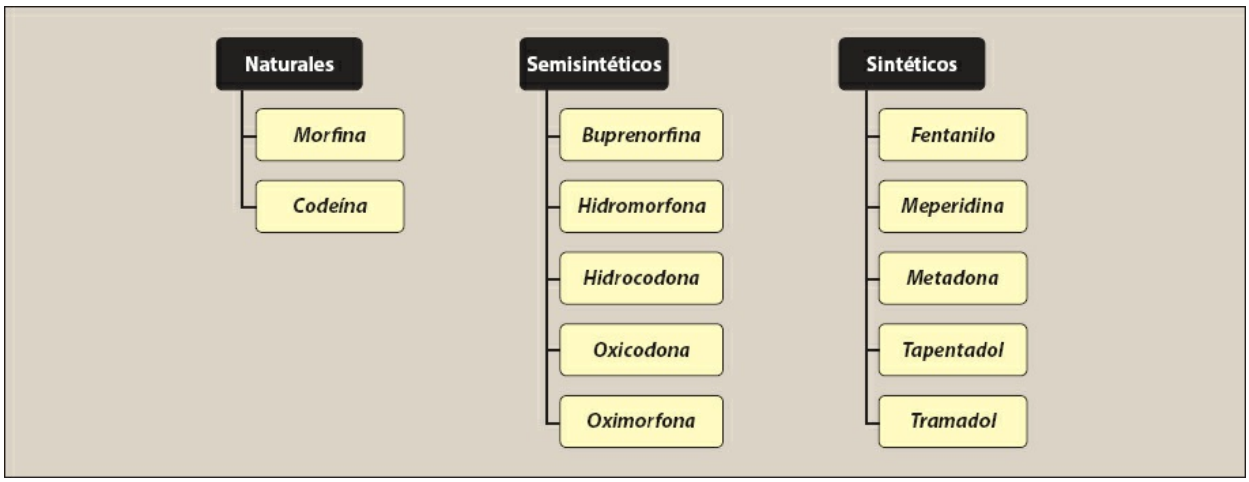


Figura 14-2
Origen de los opioides: naturales, semisintéticos o sintéticos.

III. AGONISTAS OPIOIDES

Morfina es el agonista receptor μ fuerte prototípico. *Codeína* es inherentemente menos potente y el prototipo de los agonistas opioides μ débiles. Los opioides disponibles a la fecha tienen muchas diferencias, como afinidad con el receptor, perfiles farmacocinéticos, vías de administración disponibles y perfiles de efectos adversos. Algunos opioides también están disponibles en fórmu las para la disuasión del abuso. El comparar otros opioides disponibles a la morfina es de utilidad para identificar diferencias únicas para guiar la selección de un esquema de manejo del dolor seguro y efectivo (figura 14-5).

A. Morfina

1. **Mecanismo de acción:** la *morfina* y otros opioides ejercen sus efectos analgésicos al interactuar de forma estereoespecífica con los receptores opioides en las membranas de las células neuronales en el SNC y otras estructuras anatómicas, como el músculo liso de las vías gastrointestinales (GI) y la vejiga urinaria. La *morfina* es un tanto selectiva al receptor opioide μ, pero tienen cierta afinidad para los receptores κ y δ. La *morfina* también inhibe la liberación de muchos transmisores excitatorios de las terminales nerviosas que transmiten estímulos nociceptivos (dolorosos). Algunos usos terapéuticos de *morfina* y otros opioides se enlistan en la figura 14-6.

Fenantrenos	Acción sobre los receptores opioides
Morfina	Agonista
Codeína	Agonista
Oxicodona	Agonista
Oximorfona	Agonista
Hidromorfona	Agonista
Hidrocodona	Agonista
Levorfanol	Agonista
Buprenorfina	Agonista parcial/antagonista
Nalbufina	Agonista mixto/antagonista
Butorfanol	Agonista mixto/antagonista
Naloxona	Antagonista
Benzmorfano	
Pentazocina	Agonista mixto/antagonista
Fenilpiperidinas	
Fentanilo	Agonista
Alfentanilo	Agonista
Remifentanilo	Agonista
Sufentanilo	Agonista
Meperidina	Agonista
Difenilheptano	
Metadona	Agonista
Fenilpropilaminas	
Tramadol	Agonista
Tapentadol	Agonista

Figura 14-3
Clases farmacológicas de opioides y acciones sobre los receptores de opioides.

2. Acciones

a. Analgesia: *morfina* y otros opioides alivian el dolor al aumentar el umbral de dolor a nivel de la médula espinal al alterar la percepción del dolor por el

cerebro. La eficacia analgésica máxima para los agonistas opioides representativos se muestra en la figura 14-7.

b. Euforia: *morfina* produce un poderoso sentido de satisfacción y bienestar. La euforia puede deberse a la desinhibición de las neuronas que contienen dopamina en el área tegmentaria ventral.

c. Respiración: *morfina* causa depresión respiratoria mediante la reducción de la respuesta de las neuronas de los centros respiratorios medulares al dióxido de carbono. Esto puede ocurrir con dosis ordinarias de *morfina* en pacientes que nunca han recibido opioides y puede acentuarse a medida que la dosis aumenta, hasta que eventualmente la respiración se detiene. La depresión respiratoria es la causa más frecuente de muerte en las sobredosis agudas de opioides. La tolerancia a este efecto se desarrolla con las dosis repetidas, lo que permite un uso más seguro de *morfina* para el tratamiento del dolor cuando la dosis se ajusta correctamente.

d. Depresión del reflejo de la tos: tanto *morfina* como *codeína* tienen propiedades antitusivas. En general, la supresión de la tos no se correlaciona estrechamente con las propiedades analgésicas y depresoras de la respiración de los fármacos opioides. Los receptores involucrados en la acción antitusiva parecen ser diferentes de aquellos involucrados en la analgesia.

e. Miosis: la pupila puntiforme (figura 14-8) característica del uso de *morfina* resulta de la estimulación de los receptores μ y κ. Existe poca tolerancia a este efecto. [Nota: esto es importante a nivel diagnóstico, debido a que muchas otras causas de coma y depresión respiratoria producen dilatación de la pupila].

f. Emesis: *morfina* estimula directamente la zona disparadora quimiorreceptora en el área postrema que causa el vómito.

g. Vías gastrointestinales: *morfina* alivia la diarrea al disminuir la motilidad y aumentar el tono del músculo liso circular intestinal. *Morfina* también aumenta el tono del esfínter anal. *Morfina* y otros opioides producen estreñimiento, con poco desarrollo de tolerancia. *Morfina* también puede aumentar la presión de las vías biliares debido a la contracción de la vesícula biliar y la constricción del esfínter biliar.

h. Cardiovascular: *morfina* no tiene efectos mayores sobre la presión arterial o la frecuencia cardiaca a dosis menores, pero pueden ocurrir hipotensión y bradicardia a dosis mayores. Debido a depresión respiratoria y retención de dióxido de carbono, los vasos cerebrales se dilatan y aumentan la presión del líquido cefalorraquídeo. *Morfina* suele estar contraindicada en individuos con traumatismo cefálico o lesión cerebral grave.

i. Liberación de histamina: *morfina* libera histamina de los mastocitos causando urticaria, sudoración y vasodilatación. Debido a que puede causar broncoconstricción, *morfina* debe usarse con precaución en pacientes con

asma.

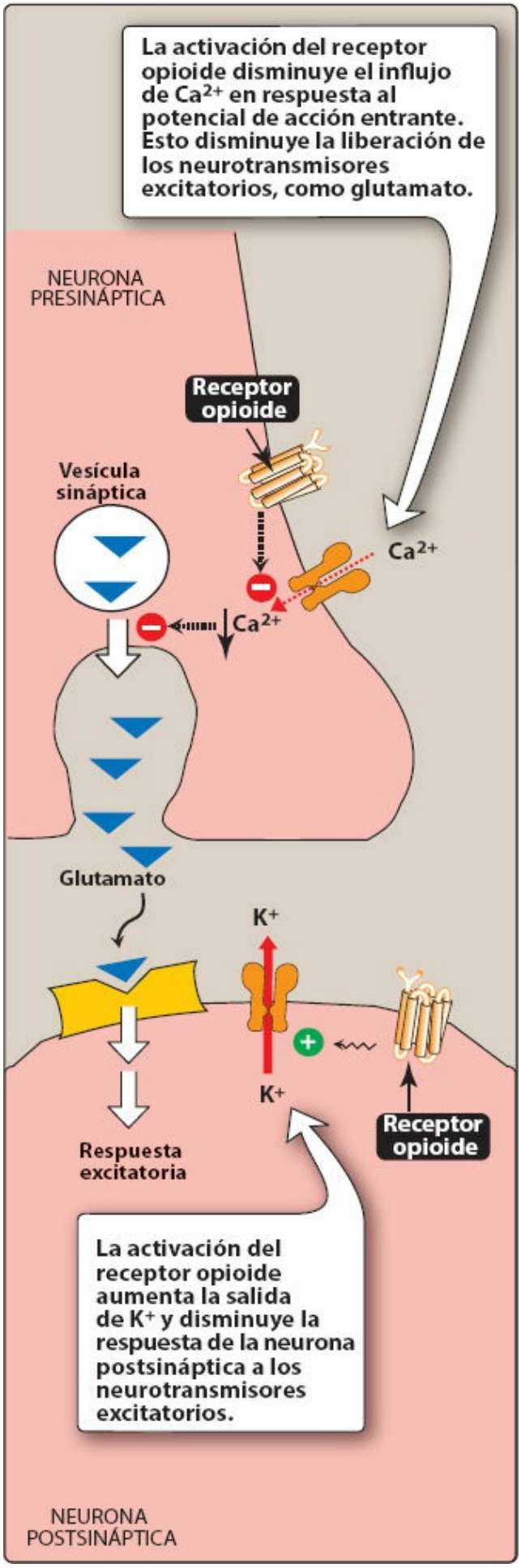

La activación del receptor opioide disminuye el influjo de Ca^{2+} en respuesta al potencial de acción entrante. Esto disminuye la liberación de los neurotransmisores excitatorios, como glutamato.
NEURONA PRESINÁPTICA
Receptor opioide
Vesícula sináptica
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Glutamato
K^+
K^+
Receptor opioide
Respuesta excitatoria
La activación del receptor opioide aumenta la salida de K^+ y disminuye la respuesta de la neurona postsináptica a los neurotransmisores excitatorios.
NEURONA POSTSINÁPTICA

Figura 14-4
Mecanismo de acción de los agonistas del receptor opioide μ en la médula

Opioide	Vías de administración	Comentarios
Morfina	PO (IR y ER), PR, IM, IV, SC, IA, SL, EA	• Para todos los fármacos enlistados: efectos secundarios de la clase de opioides. Metabolismo a través de conjugación en el hígado y P-glucoproteína. • Los metabolitos activos se eliminan por vía renal y se acumulan en la nefropatía. • El metabolito M3G no tiene acción analgésica, pero puede ser neuroexcitatorio. • El metabolito M6G es dos a cuatro veces más potente que el fármaco original; la acumulación puede causar sedación excesiva y depresión respiratoria. • Se cuenta con fórmulas para la disuasión del abuso.

Metadona	PO, IV, IM, SC	• Sin metabolitos activos.
		• Mezcla racémica
		  • **Metabolizada por muchas isoenzimas CYP450:** riesgo elevado de interacciones farmacológicas.
		  • **Sustrato de P-glucoproteína**
		• La vida media larga y variable aumenta el riesgo de sobredosis.
		• Muy lipofílica y se redistribuye a las reservas de grasa.
		• La duración de la analgesia es mucho menor que la vida media de eliminación. Las dosis repetidas pueden conducir a acumulación.
		• Puede prolongar el intervalo QTc y causar *torsades de pointes*.
		• Advertencia: la conversión a y de *metadona* y otros opioides debe hacerse con gran cuidado, debido a que la dosis equianalgésica varía ampliamente.

Fentanilo	IV, EA, IA, TD, CFTO, SL, bucal, nasal	• Sin metabolitos activos; opción para pacientes con disfunción renal pero debe usarse con precaución. • Metabolizado por CYP3A4. • 100 veces más potente que *morfina*. • Menos liberación de histamina, sedación y estreñimiento en comparación con *morfina*.
Oxicodona	PO (IR y CR)	• Metabolizada por CYP2D6 y CYP3A4. • Advertencia de caja negra: interacciones farmacológicas CYP3A4. • Menos liberación de histamina y náusea en comparación con *morfina*. • Se cuenta con formulación para disuasión de abuso.
Oximorfona	PO (IR y ER), IV	• La liberación inmediata tiene una mayor duración de acción y vida media de eliminación (8 horas) comparada con otros opioides de liberación inmediata. • La biodisponibilidad oral aumenta con los alimentos. • Debe administrarse 1 a 2 horas después de los alimentos. • Su biodisponibilidad aumenta con la coadministración de alcohol.
Hidromorfona	PO (IR y ER), PR, IV, SC, EA, IA	• Se metaboliza a través de glucuronidación a H6G y H3G que se eliminan por vía renal y pueden causar efectos secundarios del SNC en pacientes con insuficiencia renal. • Se cuenta con formulación para disuasión de abuso.
Hidrocodona	PO (IR y ER)	• Su metabolito activo es *hidromorfona*. • Metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4. • Se cuenta con formulación para disuasión de abuso.
Tapentadol	PO (IR y ER)	• Analgésico de acción central, actividad agonista μ junto con inhibición de la recaptación de norepinefrina. • Eficacia para tratar el dolor nociceptivo y neuropático. • Metabolizado sobre todo mediante glucuronidación; no hay interacciones CYP450. • Pueden ocurrir convulsiones y síndrome de serotonina en pacientes predispuestos.

Tramadol	PO (IR y ER), tópica	• Metabolizado por Fase y 2. CYP2D6, CYP2B6 y CYP3A4 participan en el metabolismo; estar atento a interacciones farmacológicas.
		• Puede ocurrir síndrome de serotonina debido a interacciones farmacológicas.
		• CI para tratamiento de dolor en niños < 12 años de edad.
		• CI en niños < 18 años de edad después de extirpación de amígdalas/adenoides.
		• No se recomienda usar en niños de 12-18 años de edad obesos, con neumopatía grave o apnea del sueño
		• No se recomienda usar en mujeres que amamantan debido a reacciones adversas en los lactantes amamantados.
		• Advertencia:
		  • Se requiere dosificación en nefropatía.
		  • Revisar las recomendaciones de posología en afección hepática grave.

Codeína	PO, SC	• Profármaco: metabolizado por CYP2D6 al fármaco activo *morfina*. • Los metabolizadores rápidos de CYP2D6 pueden experimentar toxicidad. • Los inhibidores de CYP2D6 prevendrán la conversión de *codeína* a *morfina*, con lo que previenen el control del dolor. • No usar en pacientes con disfunción renal. • Usar solo para dolor leve a moderado. • CI en el tratamiento del dolor o la tos en niños < 12 años de edad. • CI en niños <18 años de edad después de extirpar las amígdalas/adenoides. • No es recomienda su uso en niños de 12-18 años de edad obesos, con neumopatía grave o con apnea del sueño. • No se recomienda usar en mujeres que amamantan debido a reacciones adversas en los lactantes amamantados.
Meperidina	PO, IV, SC, EA, IA	• No se recomienda como el opioide de primera línea. • Su metabolito activo normeperidina se acumula en la disfunción renal, lo que conduce a toxicidad. • *Naloxona* no antagoniza los efectos de normeperidina; puede empeorar la actividad convulsiva. • No usar en personas de edad avanzada, pacientes con disfunción renal o manejo crónico del dolor.
Buprenorfina	SL, TD, IM, IV, Bucal (transmucoso), implante	• Duración de acción prolongada; muy lipofílico. • Reversible de forma incompleta por *naloxona*. • Metabolizado por CYP3A4; estar atento a interacciones farmacológicas con inhibidores o inductores CYP 3A4 fuertes. • Puede prolongar el intervalo QTc. • El parche transdérmico se aplica cada 7 días. • Se cuenta con formulación para disuasión de abuso.

CI = contraindicado; CR = liberación controlada EA = anestesia epidural; H3G = hidromorfona-3-glucurónido; H6G = hidromorfona-6-glucurónido; IA = anestesia intratecal; IM = intramuscular; IR = liberación inmediata; IV = intravenoso; M3G = morfina-3-glucurónido; M6G = morfina-6-glucurónido; CFTO = citrato de fentanilo transmucosa oral; PO = oral; PR = rectal; SC = subcutáneo; SL = sublingual; TD = transdérmico.
Nota: pueden usarse muchos acrónimos diferentes para indicar que un medicamento es de liberación prolongada. Algunos ejemplos incluyen CR (liberación controlada), LA (acción prolongada, ER (liberación extendida).

Figura 14-5
Resumen de las propiedades clínicamente relevantes para opioides selectos.

j. Acciones hormonales: el uso prolongado de *morfina* puede conducir a deficiencia de andrógenos inducida por opioides debido a la supresión del

eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HHG). Esto resulta en una producción disminuida de hormonas sexuales, en especial testosterona, lo que resulta en muchos síntomas clínicos (figura 14-9).

k. Parto: *morfina* puede prolongar la segunda etapa del parto al disminuir de forma transitoria la potencia, duración y frecuencia de las contracciones uterinas.

Uso terapéutico	Comentarios
Analgesia	*Morfina* es el agonista opioide prototípico. Los opioides se usan para el dolor en traumatismos, cáncer y otros tipos de dolor intenso.
Tratamiento de diarrea	Los opioides disminuyen la motilidad y aumentan el tono del músculo liso intestinal circular. [Nota: los agentes que suelen usarse incluyen *difenoxilato* y *loperamida* (véase el capítulo 40).]
Alivio de la tos	*Morfina* suprime el reflejo de la tos, pero *codeína* y *dextrometorfano* se usan con mayor frecuencia.
Tratamiento del edema pulmonar agudo	*Morfina* intravenosa alivia de forma notoria la disnea causada por edema pulmonar relacionado con insuficiencia del ventrículo izquierdo, posiblemente a través del efecto vasodilatador. Esto, de hecho, disminuye la precarga y la poscarga cardiacas, así como la ansiedad que experimenta el paciente.
Anestesia	Los opioides se usan como medicamentos previos a la anestesia, para anestesia sistémica y espinal y para analgesia posoperatoria.

Figura 14-6
Usos clínicos selectos de los opioides.

3. Farmacocinética

a. Administración: *morfina* tiene un perfil farmacocinético lineal; sin embargo, la absorción de morfina después de su administración oral es lenta y errática. Las preparaciones orales de liberación extendida proporcionan concentraciones plasmáticas más consistentes. Debido a que una parte importante del metabolismo de primer paso de *morfina* ocurre en el hígado, las inyecciones subcutáneas e intravenosas (IV) producen la respuesta más confiable.

b. Distribución: *morfina* entra rápidamente a todos los tejidos corporales,

incluyendo los fetos en embarazadas. No debe usarse para analgesia durante el parto. Los lactantes nacidos de madres adictas muestran dependencia física a los opioides y exhiben síntomas de abstinencia si no se administran opioides. Solo un pequeño porcentaje de *morfina* cruza la barrera hematoencefálica debido a que *morfina* es el menos lipofílico de los opioides comunes. En contraste, los opioides más liposolubles, como *fentanilo* y *metadona,* penetran sin problema el sistema nervioso central.

c. **Destino:** *morfina* se conjuga con ácido glucurónico en el hígado a dos metabolitos activos (morfina-6-glucurónido [M6G] y morfina-3-glucurónido [M3G]), que se excretan por vía renal. M6G es un analgésico muy potente. M3G no tiene actividad analgésica, pero se cree que causa efectos neuroexcitatorios. La duración de la acción de *morfina* es de 4 a 5 horas cuando se administra por vía sistémica a individuos que no se han tratado previamente con opioides pero considerablemente mayor cuando se inyectan por vía epidural debido a que la baja lipofilicidad previene la redistribución del espacio epidural.

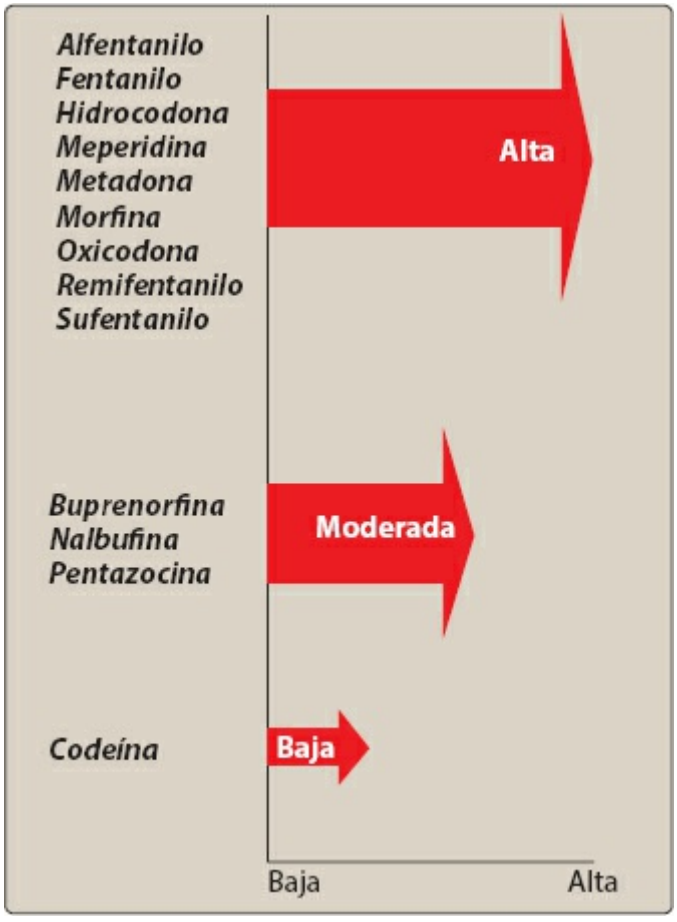


Figura 14-7
Comparación de la eficacia de los agonistas opioides.

4. **Efectos adversos:** muchos efectos adversos son comunes a lo largo de toda la clase de opioides (figura 14-10). Con la mayoría de los agonistas mu, puede ocurrir depresión respiratoria grave y resultar en la muerte por sobredosis

aguda de opioides. El impulso respiratorio puede estar suprimido en pacientes con trastornos respiratorios como apnea obstructiva del sueño, enfisema o cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*), de modo que la vigilancia estrecha es necesaria cuando se usan opioides. El estreñimiento inducido por opioides es un evento adverso frecuente. El manejo inicial incluye un laxante estimulante de venta libre, como *senósidos.* Los antagonistas del receptor opioide μ de acción periférica, como *metilnaltrexona, naloxegol* y *naldemedina* son fármacos de prescripción disponibles para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. [Nota: *lubiprostona* es un activador del canal del cloro que está indicado para el estreñimiento inducido por opioides y el síndrome de intestino irritable; *véase* el capítulo 40]. *Morfina* debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática y disfunción renal.

5. **Tolerancia a la dependencia física:** el uso repetido produce tolerancia a los depresores respiratorios, efectos analgésicos, eufóricos, eméticos y sedantes de la *morfina.* La tolerancia no suele desarrollarse a la miosis (constricción de la pupila) o el estreñimiento. Puede ocurrir dependencia física y psicológica con *morfina* y otros agonistas. La abstinencia produce una serie de respuestas autónomas, motoras y psicológicas que pueden ser graves, aunque es raro que los efectos de la abstinencia provoquen la muerte.

6. **Interacciones farmacológicas:** las interacciones farmacológicas con *morfina* son posibles. Las acciones depresoras de *morfina* son potenciadas por su coadministración con medicamentos depresores del SNC, como fenotiacinas, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y benzodiazepinas. Las guías para prescribir opioides indican a los médicos que eviten prescribir simultáneamente opioides y benzodiazepinas. También se ha incluido una advertencia de caja negra en los insertos tanto de los opioides como de las benzodiazepinas para alertar a los médicos sobre esta peligrosa combinación.

Figura 14-8

Pupila puntiforme, característica relacionada con el uso de *morfina*.

B. Codeína

Codeína es un opioide que ocurre de forma natural y un analgésico débil comparado con *morfina.* Se usa para el dolor leve a moderado. Las acciones analgésicas de *codeína* se derivan de su conversión a *morfina* por la enzima CYP2D6 (*véase* el capítulo 1). La actividad de CYP2D6 varía entre pacientes y los metabolizadores ultrarrápidos pueden experimentar mayores concentraciones de *morfina,* lo que conduce a una posible sobredosis y toxicidad. Se han informado depresión respiratoria que pone en riesgo la vida y muerte en niños que recibieron *codeína,* sobre todo después de amigdalectomía y adenoindectomía o ambas. *Codeína* suele usarse en combinación con *paracetamol* para el manejo del dolor. El fármaco exhibe buena actividad antitusiva a dosis que no causan analgesia. *Dextrometorfano* es un depresor sintético de la tos que tiene una acción relativamente no analgésica y un potencial mucho menor para abuso en las dosis antitusivas habituales. Se prefiere frente a *codeína* en la mayoría de las situaciones en que se requiere supresión para la tos.

C. Oxicodona y oximorfona

Oximorfona y *oxicodona* son análogos semisintéticos con actividad oral de *morfina* y *codeína,* respectivamente. *Oximorfona* administrada por vía parenteral es aproximadamente diez veces más potente que *morfina,* pero cuando se administra por vía oral, la potencia cae a cerca de tres veces la de *morfina. Oximorfona* está disponible tanto en formulaciones orales de liberación inmediata como de liberación extendida. Este agente no tiene interacciones farmacológicas clínicamente relevantes relacionadas con el sistema de la enzima CYP450. *Oxicodona* es aproximadamente dos veces más potente que *morfina* y está disponible en formulación de liberación inmediata, sola o en combinación con *paracetamol, aspirina* o *ibuprofeno.* También está disponible una formulación de liberación extendida. *Oxicodona* se metaboliza sobre todo mediante las enzimas CYP2D6 y CYP3A4.

D. Hidromorfona e hidrocodona

Hidromorfona e *hidrocodona* son análogos semisintéticos con actividad oral de *morfina* y *codeína,* respectivamente. *Hidromorfona* oral es aproximadamente 4 a 7 veces más potente que *morfina* oral. Se prefiere a *morfina* en pacientes con disfunción renal debido a una menor acumulación de metabolitos activos. *Hidrocodona* es el derivado metil éter de *hidromorfona,* pero es un analgésico más débil que *hidromorfona,* con una eficacia oral comparable a la de *morfina.* Este agente se combina con *paracetamol* o *ibuprofeno* para tratar el dolor moderado a grave. También se usa como antitusivo. *Hidrocodona* se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, uno de los cuales es *hidromorfona* a través de las acciones de CYP2D6.

E. Fentanilo

Fentanilo es un opioide sintético químicamente relacionado con *meperidina.*

Fentanilo tiene 100 veces la potencia analgésica de *morfina* y se usa para anestesia y manejo del dolor agudo. El fármaco es altamente lipofílico y tiene un inicio rápido y duración breve de acción (15 a 30 minutos). Suele administrarse por vía IV, epidural o intratecal. *Fentanilo* se combina con anestésicos locales para proporcionar analgesia epidural para el parto y el dolor posoperatorio. *Fentanilo* IV se usa en la anestesia por sus efectos analgésicos y sedantes. Muchos productos de *fentanilo* nasal y transmucoso de acción rápida están disponibles para dolor de irrupción relacionado con cáncer en pacientes tolerantes a opioides. El parche transdérmico crea un reservorio del fármaco en la piel y tiene un inicio retrasado de al menos 12 horas y una neutralización prolongada. El parche se usa para el manejo del dolor crónico intenso. Está contraindicado en pacientes que no han recibido opioides previamente y no debe usarse en el manejo del dolor agudo o posoperatorio. *Fentanilo* se metaboliza a metabolitos inactivos por CYP3A4 y los fármacos que inhiben esta isoenzima pueden potenciar el efecto de *fentanilo*.

F. Sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo y carfentanilo

Sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo y *carfentanilo* son agonistas opioides sintéticos relacionados con *fentanilo.* Estos agentes difieren en potencia y disposición metabólica. *Sufentanilo* y *carfentanilo* son incluso más potentes que *fentanilo,* en tanto que los otros dos son menos potentes y de acción más breve. *Sufentanilo, alfentanilo* y *remifentanilo* se usan sobre todo por sus propiedades sedantes y analgésicas durante procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia. *Carfentanilo* es alrededor de 100 veces más potente que *fentanilo.* El fármaco no se usa en la práctica clínica; sin embargo, es de interés farmacológico debido a que se usa para adicionar *heroína* y ha contribuido a varias muertes relacionadas con opioides.

G. Metadona

Metadona es un opioide sintético con eficacia oral que tiene una potencia equianalgésica variable en comparación con la de *morfina* y la conversión entre los dos productos es no lineal. *Metadona* es un agonista μ, un antagonista del receptor de *N*-metilo-D-aspartato (NMDA) y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina. Por lo tanto, es útil en el tratamiento del dolor tanto nociceptivo como neuropático. *Metadona* también puede usarse para el tratamiento de la abstinencia por opioides y mantenimiento en caso de prescripción de opioides y abuso de *heroína.* El síndrome de abstinencia con *metadona* es más leve, pero más prolongado (días a semanas) que con otros opioides. *Metadona* induce menos euforia y tiene una mayor duración de acción que *morfina.* A diferencia de *morfina, metadona* se absorbe bien después de su administración oral. *Metadona* también causa estreñimiento, pero menos que *morfina*.

Disfunción sexual

Fatiga

Bochornos

Depresión

Aumento de peso

Disminución de la masa muscular

Osteoporosis

Posible infertilidad

Figura 14-9
Síntomas clínicos relacionados con deficiencia de andrógenos inducida por opioides.

El entender la farmacocinética de *metadona* es importante para asegurar su uso apropiado. Después de la administración oral, *metadona* se biotransforma en el hígado y se excreta de forma casi exclusiva en las heces. *Metadona* es muy lipofílica, se distribuye rápidamente a lo largo del cuerpo y se libera lentamente durante la redistribución y la eliminación. Esto se traduce en una vida media prolongada que va de 12 a 40 horas, aunque puede extenderse hasta 150 horas. A pesar de la vida media extendida, la duración actual de la analgesia varía de 4 a 8 horas. El alcanzar un estado estable puede variar de forma marcada, variando de 35 horas a 2 semanas, de modo que los ajustes de la dosis deben ocurrir solo cada 5 a 7 días. Con las dosis repetidas, *metadona* puede acumularse debido a la vida media terminal prolongada que conduce a toxicidad. La sobredosis es posible cuando los médicos prescriptores no están al tanto de su vida media prolongada, la tolerancia cruzada incompleta entre *metadona* y otros opioides y las guías de ajuste gradual para evitar la acumulación tóxica. El metabolismo es variable debido a la participación de múltiples isoenzimas CYP450, algunas de las cuales están afectadas por polimorfismos genéticos conocidos. Como tal, *metadona* es susceptible a muchas interacciones fármaco-fármaco.

Metadona puede producir dependencia física como la de *morfina,* pero tiene menos neurotoxicidad que *morfina* debido a la falta de metabolitos activos. *Metadona* puede prolongar el intervalo QT_c y causar *torsades de pointes,* posiblemente al interactuar con los canales de potasio cardiacos. Se recomienda realizar monitorización ecocardiográfica inicial y sistemática.

H. Meperidina

Meperidina es un opioide sintético de menor potencial sin relación estructural con *morfina.* Se usa para el dolor agudo y actúa sobre todo como un agonista κ, con cierta actividad agonista μ. *Meperidina* es muy lipofílico y tiene efectos anticolinérgicos, lo que resulta en una mayor incidencia de delirio comparada con otros opioides. *Meperidina* tiene un metabolito activo (normeperidina), que es potencialmente neurotóxico. Normeperidina se excreta por vía renal y en pacientes con insuficiencia renal, la acumulación del metabolito puede conducir a delirio, hiperreflexia, mioclono y convulsiones. Debido a la duración breve de acción y al potencial para toxicidad, meperidina solo debe usarse para el manejo del dolor por periodos breves (≤ 48 horas). *Meperidina* no debe usarse en personas de edad avanzada o aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, compromiso respiratorio preexistente o administración concomitante o reciente de IMAO. Se ha informado síndrome de seroto-nina en pacientes que reciben tanto *meperidina* como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

IV. AGONISTAS PARCIALES Y AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS

Los agonistas parciales se unen al receptor opioide, pero tienen menos actividad intrínseca que los agonistas completos (*véase* el capítulo 2). Existe un techo a los efectos farmacológicos de estos agentes. Los fármacos que estimulan un receptor pero que bloquean otro se denominan agonistas-antagonistas mixtos. Los efectos de estos fármacos dependen de la exposición previa a opioides. En individuos que no han recibido opioides previamente, los agonistas-antagonistas mixtos muestran actividad agonista y se usan para aliviar el dolor. En presencia de agonistas totales, los fármacos agonistas-antagonistas pueden precipitar síntomas de abstinencia de opioides.

Hipotensión

Disforia (ansiedad, depresión o intranquilidad)

Sedación

Estreñimiento

Retención urinaria

Náusea

Potencial para adicción

Depresión respiratoria

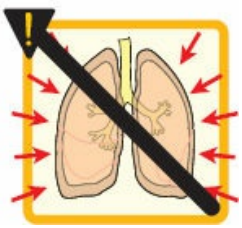


Figura 14-10
Efectos adversos que suelen observarse en individuos tratados con opioides.

A. Buprenorfina

Buprenorfina actúa como un agonista parcial potente en el receptor μ y un antagonista en los receptores κ. *Buprenorfina* es muy lipofílica y tiene una mayor duración de acción debido a su elevada afinidad para los receptores opioides cuando se compara con *morfina.* Debido a su alta afinidad para el receptor mu, *buprenorfina* puede desplazar a los agonistas μ totales, lo que conduce a síntomas de abstinencia en un paciente dependiente de opioides. Debido a la actividad agonista μ parcial, *buprenorfina* proporciona un "efecto de techo" que causa efectos menos eufóricos y un menor potencial de abuso que el de los agonis- tas totales. Además, el riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides puede ser menor cuando se compara con los agonistas totales, excepto cuando se combina con depresores del SNC como benzodiazepinas. *Buprenorfina* está disponible en formulaciones sublingual, transmucosa, bucal, parenteral, subdérmica y transdérmica. El fármaco está aprobado para dolor moderado a grave. Ciertas formulaciones (p. ej., sublinguales y subdérmicas) están aprobadas para su uso en tratamiento asistido con medicamentos de la adicción a opioides debido a su capacidad para proporcionar una supresión prolongada de la abstinencia a opioides, la capacidad de boquear otros agonistas μ y requerimientos de dosificación menos frecuente. En contraste con *metadona,* que esta disponible solo en clínicas especializadas cuando se usa para destoxificación de opioides o mantenimiento, *buprenorfina* está aprobada para el tratamiento basado en el consultorio de la dependencia a opioides. Ha demostrado que tiene síntomas de abstinencia más breves y menos intensos en comparación con *metadona* (figura 14-11). Los efectos adversos incluyen depresión respiratoria que no puede revertirse con facilidad con *naloxona* y disminución (o en casos raros, aumento) de la presión arterial, náusea y mareo. Además, *buprenorfina* se ha relacionado con la prolongación del intervalo QT_c. Aunque la relevancia clínica de este efecto es controvertida, la información actual para algunos productos de *buprenorfina* incluye restricciones de dosificación debido a la preocupación por el incremento de QT_c. Los factores de riesgo a evaluar al considerar *buprenorfina* incluyen factores cardiovasculares y fármacos concurrentes que pueden prolongarse.

B. Pentazocina

Pentazocina actúa como un agonista en los receptores κ y es un antagonista débil o agonista parcial de los receptores μ. Puede administrarse ya sea por vía oral o parenteral. *Pentazocina* produce menos euforia en comparación con *morfina,* pero en dosis mayores, pueden ocurrir depresión respiratoria, aumento de la presión arterial, taquicardia y alucinaciones. Por estos motivos, *pentazocina* rara vez se usa para el manejo del dolor. A pesar de su acción antagonista, *pentazocina* no antagoniza la depresión respiratoria de *morfina,* pero puede precipitar efectos de abstinencia en un usuario de *morfina. Pentazocina* debe usarse con precaución en pacientes con angina o arteriopatía coronaria, debido a que puede aumentar la

presión arterial.

C. Nalbufina y butorfanol

Nalbufina y *butorfanol* son agonistas-antagonistas opioides mixtos. Al igual que *pentazocina,* desempeñan una función limitada en el tratamiento del dolor crónico. *Butorfanol* está disponible en un aerosol nasal que se ha usado para cefaleas intensas, pero se ha relacionado con abuso. Ambos productos están disponibles en una formulación inyec-table. Su propensión a causar efectos psicotomiméticos es menor a la de *pentazocina.* En contraste con *pentazocina* y *butorfanol, nalbufina* no afecta el corazón o aumenta la presión arterial. Un beneficio de los tres medicamentos es que exhiben un efecto de techo para depresión respiratoria.

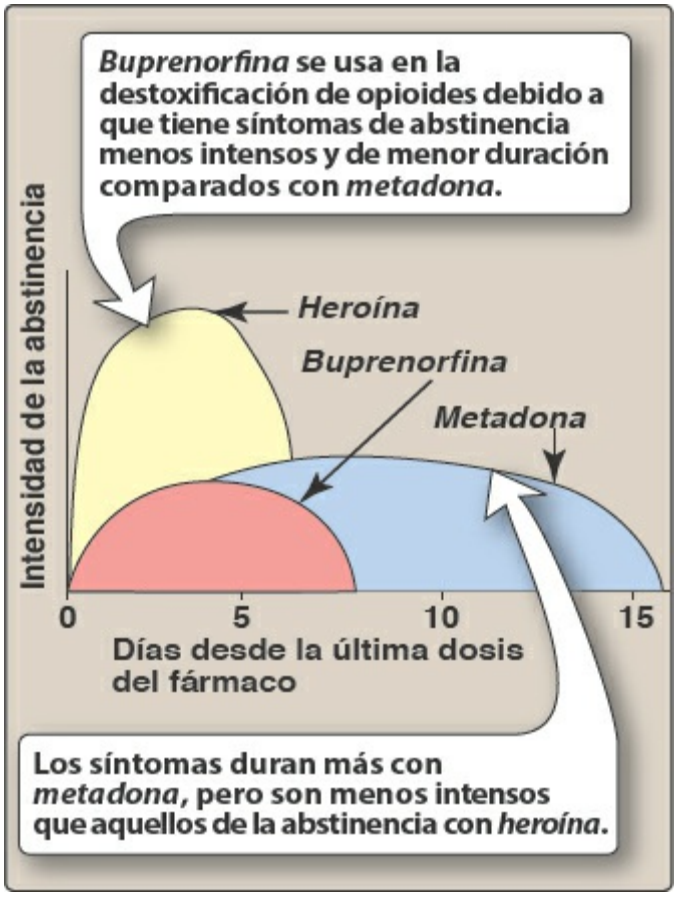


Figura 14-11
La gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides después de la retirada abrupta de dosis equivalentes de *heroína, buprenorfina* y *metadona*.

V. OTROS ANALGÉSICOS

A. Tapentadol

Tapentadol, un analgésico de acción central, es un agonista en el receptor opioide μ y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Se usa para manejar el dolor agudo y crónico de moderado a grave, lo que incluye dolor neuropático relacionado con neuropatía periférica diabética. *Tapentadol* se metaboliza sobre

todo a metabolitos inactivos mediante glucuronidación y no inhibe o induce el sistema de la enzima CYP450. Debido a que *tapentadol* no produce metabolitos activos, el ajuste de la dosis no es necesario en la afección renal leve a moderada. *Tapentadol* debe evitarse en pacientes que han recibido IMAO en los 14 días previos. Esta disponible en una formulación de liberación inmediata y liberación extendida.

B. Tramadol

Tramadol es un analgésico de acción central que se une al receptor opioide μ. Pasa por un metabolismo extenso mediante CYP2D6, lo que conduce a un metabolito activo, que tiene una afinidad mucho mayor por el receptor mu que el compuesto original. Además, inhibe de forma débil la recaptación de norepinefrina y serotonina. Se usa para manejar el dolor moderado a grave. Cabe notar que *tramadol* tiene menos actividad depresora respiratoria comparado con *morfina.* La administración de *naloxona* solo puede revertir de forma parcial la toxicidad de *tramadol* y se ha relacionado con un mayor riesgo de convulsiones. Se han informado reacciones anafilactoides. La sobredosis o las interacciones fármaco-fármaco con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepresivos tricíclicos puede conducir a toxicidad manifestada por excitación de SNC y convulsiones. *Tramadol* debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Al igual que otros agentes que se unen al receptor opioide μ, *tramadol* se ha relacionado con uso inadecuado y abuso.

VI. ANTAGONISTAS

Los antagonistas opioides se unen con los receptores opioides de alta afinidad, pero no logran activar la repuesta mediada por receptor. La administración de antagonistas opioides no produce efectos profundos en individuos que no toman opioides. En pacientes dependientes de opioides, los antagonistas revierten con rapidez el efecto de los agonistas, como *morfina* o un agonista μ total y precipita los síntomas de abstinencia a opioides. En la figura 14-12 se resumen algunos de los signos y síntomas de abstinencia por opioides.

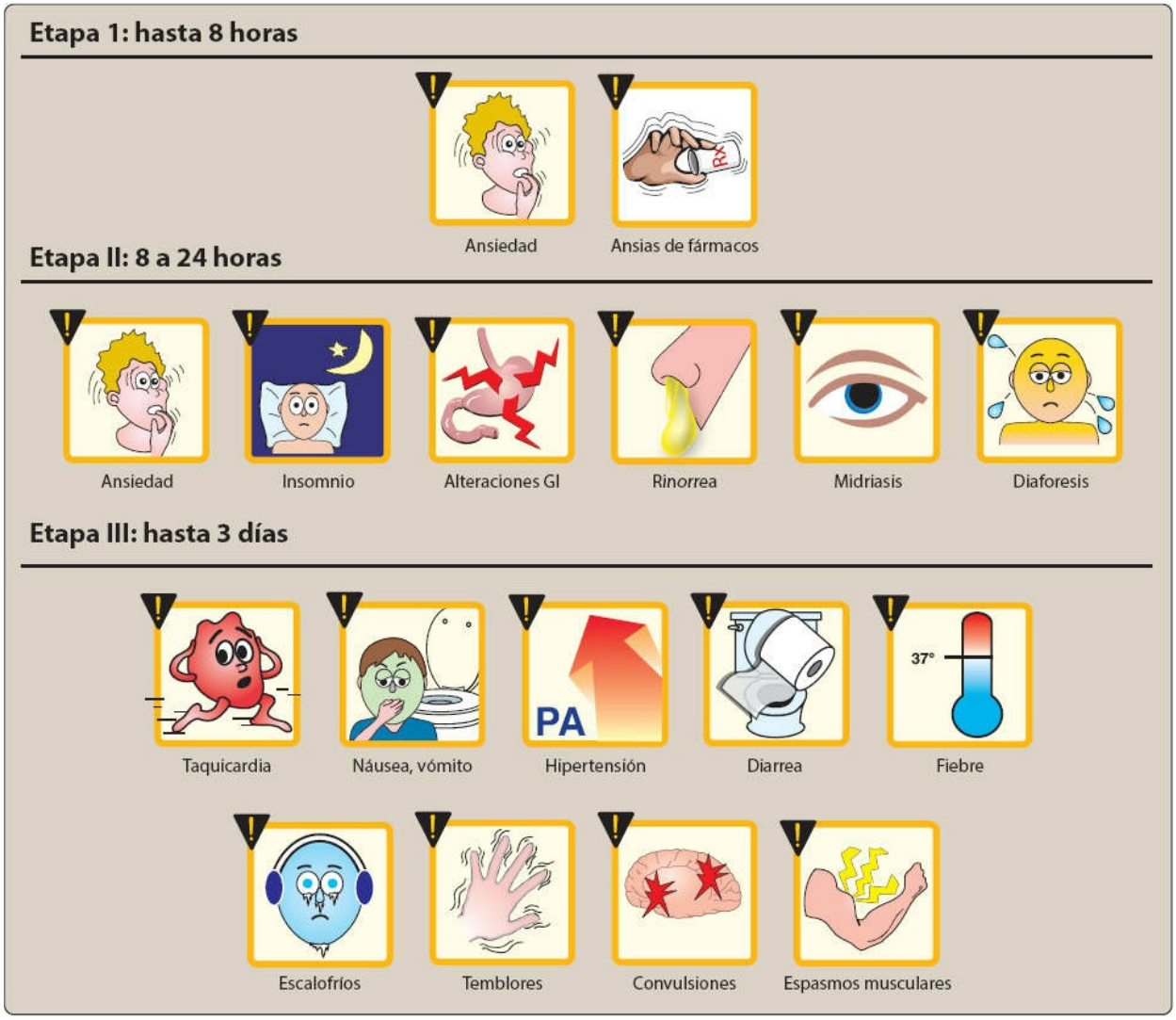


Figura 14-12
Síndrome de abstinencia de opiáceos. GI = gastrointestinal.

A. Naloxona

Naloxona es un antagonista competitivo en los receptores μ, κ, y δ, con una afinidad 10 veces mayor para los receptores mu y para los receptores kappa. Desplaza con rapidez todas las moléculas opioides unidas al receptor y, por lo tanto, pueden revertir los efectos de la sobredosis de *morfina,* como depresión respiratoria y coma en un lapso de 1 a 2 minutos de la administración IV. *Naloxona* también puede administrarse por vía intramuscular, subcutánea e intranasal, con un inicio ligeramente mayor de 2 a 5 minutos; sin embargo, se observa poco a ningún efecto clínico con *naloxona* oral debido a su extenso metabolismo de primer paso. Debido a que *naloxona* tiene una vida media de 30 a 81 minutos, un paciente que se ha tratado para una sobredosis y se ha recuperado, puede recaer a depresión respiratoria, dependiendo del opioide ingerido y de la forma de dosis de dicho opioide. [Nota: se requieren las dosis más elevadas y la administración continua de *naloxona* para revertir los efectos de *buprenorfina* debido a su alta afinidad por el receptor mu].

Naloxona está disponible en un autoinyector y un inhalador nasal para distribución

en la comunidad para el tratamiento de sobredosis de opioides que incluye *heroína* u opioides de prescripción. Es imperativo que los prescriptores asesoren al paciente y a los familiares en relación con la disponibilidad de estos productos, las indicaciones para su uso apropiado y la importancia de llamar a los servicios de urgencia en caso de una sobredosis.

B. Naltrexona

Naltrexona tiene acciones similares a las de *naloxona,* pero tiene una mayor duración de acción y puede administrarse por vía oral. Por ejemplo, una sola dosis oral de *naltrexona* bloquea el efecto de la *heroína* inyectada por hasta 24 horas y la formulación intramuscular bloquea el efecto por 30 días. *Naltrexona* en combinación con *clonidina* (y, en ocasiones con *buprenorfina*) se usa para la destoxificación rápida de opioides. Se ha informado que *naltrexona* causa hepatotoxicidad y se recomienda monitorizar la función hepática.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

14.1 ¿Cuál de los agentes enlistados es un opioide fenantreno que exhibe una respuesta total e inmediata al tratamiento con naloxona en caso de sobredosis?

A. Meperidina
B. Morfina
C. Buprenorfina
D. Fentanilo

Respuesta correcta = B. Una sobredosis de morfina puede tratarse de forma efectiva con naloxona y morfina es un fenantreno. Naloxona antagoniza el opioide al desplazarlo del receptor, pero hay casos en que naloxona no es efectiva. Meperidina es una fenilpiperidina, no un fenantreno, y el metabolito activo, normeperidina, no es reversible con naloxona. Los efectos de buprenorfina son solo parcialmente reversibles con naloxona. En la mayoría de los casos de sobredosis de buprenorfina, la dosis de naloxona necesita ser elevada y continua debido a la mayor afinidad de unión al receptor mu. Naloxona es efectiva para las sobredosis de fentanilo; sin embargo, fentanilo es una fenilpiperidina y no un fenantreno.

14.2 Una mujer de 76 años de edad con insuficiencia renal tiene dolor intenso secundario a una fractura de compresión en la columna lumbar. Informa que el dolor no se ha podido controlar con tramadol y se ha decidido iniciar el tratamiento con un opioide. ¿Cuál es el mejor opioide para esta paciente?

A. Meperidina
B. Parche de fentanilo transdérmico
C. Hidrocodona/paracetamol
D. Morfina

Respuesta correcta = C. Hidrocodona/paracetamol es la mejor opción. Es muy importante usar una dosis baja y vigilar de cerca para un control adecuado del dolor y efectos adversos. Meperidina no debe usarse para el dolor crónico, ni debe usarse en un paciente con insuficiencia renal. El parche transdérmico no es una buena opción, ya que su dolor se considera agudo y no se ha tratado previamente con opioides. Morfina no es la mejor opción debido a que los metabolitos activos pueden acumularse en la insuficiencia renal.

14.3 ¿Qué enunciado sobre buprenorfina es correcto?

A. Buprenorfina tiene una incidencia mucho mayor de depresión respiratoria inducida por opioides en comparación con otros agonistas μ.
B. Buprenorfina tiene muchas formulaciones de dosis y todas las formulaciones pueden prescribirse

para el tratamiento del dolor o la dependencia de opioides.

C. Buprenorfina tiene un número menor de interacciones fármaco-fármaco en comparación con metadona.

D. Buprenorfina es un agonista μ completo, un antagonista del receptor de NMDA y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

Respuesta correcta = C. Buprenorfina se metaboliza por el sistema CYP3A4, así que existen preocupaciones sobre las interacciones farmacológicas; sin embargo, en comparación con metadona, que es metabolizada por numerosas enzimas CYP450, la preocupación de interacciones farmacológicas para buprenorfina es mucho menor. Buprenorfina tiene una menor incidencia de depresión respiratoria inducida por opioides en comparación con los agonistas μ debido al efecto de techo creado por la actividad agonista μ parcial. Buprenorfina está disponible en muchas formulaciones de dosis diferentes, pero estas formulaciones están indicadas ya sea para manejo del dolor o tratamiento asistido con medicación para la dependencia de opioides, pero no ambos. La opción D describe el mecanismo de acción de metadona. Buprenorfina es un potente agonista μ parcial y un antagonista κ.

14.4 Un paciente de 56 años de edad presenta una dolorosa neuropatía diabética y dorsalgia crónica grave con radiculopatía secundaria a estenosis espinal por muchos años. Este paciente no ha logrado obtener alivio del dolor para su dolor neuropático con agentes de primera línea, como tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina o anticonvulsivantes. Con base en el mecanismo de acción, ¿qué opioide podría considerarse en este paciente para tratar tanto dolor nociceptivo como neuropático?

A. Meperidina

B. Oximorfona

C. Morfina

D. Tapentadol

Respuesta correcta = D. Tapentadol tiene un mecanismo de acción único en comparación con las otras opciones presentadas. Tapentadol tiene un mecanismo de acción dual (agonista μ e inhibición de la recaptación de norepinefrina), que ha mostrado tratar de forma efectiva el dolor neuropático relacionado con la neuropatía diabética periférica. Todos los demás agonistas μ pueden ayudar a manejar el dolor neuropático, pero en algunas situaciones se requieren mayores dosis de opioides para alcanzar la eficacia.

14.5 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con metadona es correcto?

A. Metadona es una excelente opción para analgesia en la mayoría de los pacientes debido a que hay interacciones fármaco-fármaco limitadas.

B. La potencia equianalgésica de metadona es similar a la de morfina.

C. La duración de la analgesia para metadona es mucho más breve que la vida media de eliminación.

D. Los metabolitos activos de metadona se acumulan en pacientes con disfunción renal.

Respuesta correcta = C. La duración de la analgesia es mucho más breve que la vida media de eliminación, lo que conduce a los peligros de acumulación y a un mayor potencial de depresión respiratoria y la muerte. La potencia equianalgésica de metadona es extremadamente variable con base en muchos factores y solo los médicos familiarizados con metadona deben prescribir este agente. Las interacciones farmacológicas relacionadas con metadona son numerosas debido a las múltiples enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco. Metadona no tiene metabolitos activos, lo que la hace una opción terapéutica en pacientes con disfunción renal.

14.6 AN es un hombre de 57 años de edad que se ha tratado con oxicodona para dolor crónico no maligno a lo largo de 2 años. Ahora informa aumento del dolor por la tarde mientras está en el trabajo. ¿Cuál de los siguientes es un opioide de acción breve y es la mejor opción para el dolor de irrupción del paciente?

A. Metadona

B. Fentanilo

C. Hidrocodona

D. Nalbufina

Respuesta correcta = C. Hidrocodona es un agente de acción breve de uso frecuente que está disponible en el comercio en combinación ya sea con paracetamol o ibuprofeno. Metadona no debe usarse de forma

sistemática para el dolor de irrupción debido a su farmacocinética única y debe reservarse para médicos que tienen experiencia con este agente y entienden las variables relacionadas con el fármaco. Fentanilo está disponible en formulaciones para el tratamiento del dolor de irrupción en el tratamiento del cáncer. No es apropiado usar fentanilo en este tipo de dolor crónico. Nalbufina es un analgésico agonista/antagonista mixto que podría precipitar abstinencia en pacientes que a la fecha están tomando un agonista μ completo, como oxicodona.

14.7 Un hombre de 64 años de edad se está preparando para una artroplastia total de la rodilla. Está tomando muchos medicamentos que se metabolizan a través del sistema enzimático CYP450 y le preocupan las interacciones farmacológicas con el medicamento para el dolor que se usará después de la cirugía. ¿Cuál de los siguientes opioides tendría menos posibilidades de causar interacciones farmacológicas en este paciente?

A. Metadona
B. Tapentadol
C. Tramadol
D. Oxicodona

Respuesta correcta = B. Tapentadol se metaboliza por la vía de la glucuronidación y no ha mostrado tener ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante relacionada con la familia de las enzimas CYP450. Todos los demás opioides enlistados se metabolizan por una o más enzimas CYP450 y aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas.

14.8 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con los efectos adversos del tratamiento con opioides es correcto?

A. El riesgo de depresión respiratoria es mayor durate el primer inicio con opioides o después de un aumento de la dosis.
B. El estreñimiento inducido por opioides solo se observa al iniciar el tratamiento con opioides.
C. La incidencia de náusea y sedación aumenta con el uso a largo plazo del tratamiento con opioides.
D. A menudo se observa la disminución de las concentraciones de testosterona con el uso a corto plazo del tratamiento con opioides.

Respuesta correcta = A. El riesgo de depresión respiratoria es mayor cuando el opioide se acaba de iniciar o la dosis se aumenta (o en ocasiones una interacción fármaco-fármaco conduce a mayores concentraciones de opioides). El estreñimiento inducido por opioides puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y el paciente no desarrolla una tolerancia a este efecto secundario. Los efectos secundarios como náusea y sedación suelen disminuir después de las dosis repetidas debido al desarrollo de tolerancia a estos efectos adversos. La exposición crónica a opioides se ha relacionado con una disminución en las concentraciones de testosterona en hombres.

14.9 KM es un hombre de 64 años de edad que se ha hospitalizado después de un accidente automovilístico en el que se fracturó un brazo y una pierna. Se cambió a morfina oral en anticipación al alta del hospital. Al alta, ¿qué medicamento debe recibir junto con la morfina?

A. Difenhidramina
B. Metilfenidato
C. Senósidos
D. Docusato sódico

Respuesta correcta = C. Debe prescribirse un esquema intestinal al iniciar el opioide debido a que el estreñimiento es muy frecuente y puede ocurrir en cualquier momento y no ocurre tolerancia a este efecto adverso. Los senósidos son estimulantes disponibles de venta libre. Docusato sódico es un ablandador de heces que es ineficaz en el estreñimiento inducido por opioides cuando se usa como agente único. Los productos combinados que incluyen tanto docusato sódico como un senósido pueden ser efectivos, sobre todo por la acción del senósido. Difenhidramina puede usarse para la urticaria que llega a ocurrir al iniciar un opioide y metilfenidato puede usarse para la sedación inducida por opioides en ciertas circunstancias, pero estos problemas no se informan en este caso.

14.10 AN es un hombre de 67 años de edad que se ha tratado con oxicodona para dolor crónico no maligno

sin cambios en el esquema de dosificación por más de 2 años. Su dolor ha estado moderadamente bien controlado y permanece activo, informa satisfacción con su esquema para el dolor y niega cualquier efecto secundario. Se le ha diagnosticado recientemente con EPOC y apnea obstructiva del sueño. ¿Cuáles de las siguientes opciones es la mejor recomendación terapéutica para él en estos momentos?

A. Disminución gradual de todos los opioides debido al mayor riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides.
B. Prescribir naloxona en aerosol nasal para tener en el hogar en caso de que experimente una sobredosis de opioides.
C. Prescribir tabletas de naloxona oral para tener en el hogar en caso de que experimente una sobredosis de opioides.
D. No se requiere ninguna acción en este momento. Su dolor está bien controlado y no está informando efectos secundarios.

Respuesta correcta = B. Debido a que este paciente acaba de ser diagnosticado con EPOC y apnea obstructiva del sueño, es claro que su riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides es mayor. Debido a que su dolor está controlado y no se informan efectos secundarios, la disminución gradual de los opioides en este momento no es la mejor respuesta. Debido a su efecto de primer paso, naloxona no es clínicamente efectiva para el manejo de una sobredosis cuando se administra por vía oral. Por lo tanto, el aerosol nasal es la mejor opción. El ofrecer un aerosol nasal de naloxona para el hogar, junto con una capacitación adecuada, puede salvar la vida en caso de que ocurra una sobredosis. El proporcionar la capacitación adecuada al paciente y sus cuidadores sobre la importancia de contar con el aerosol nasal de naloxona en casa y de llamar a los servicios de urgencia es fundamental en caso de enfrentar una situación de sobredosis.

Estimulantes del sistema nervioso central

15

Jose A. Rey

I. GENERALIDADES

Los estimulantes psicomotores y los alucinógenos son dos grupos de fármacos que actúan sobre todo para estimular el sistema nervioso central (SNC). Los estimulantes psicomotores causan excitación y euforia, disminuyen la sensación de fatiga y aumentan la actividad motora. Los alucinógenos producen cambios profundos en los patrones de pensamiento y el estado de ánimo, con poco efecto sobre el tronco encefálico y la médula espinal. Como grupo, los estimulantes del SNC tienen diversos usos clínicos y también son potenciales fármacos de abuso, al igual que los depresores del SNC (capítulo 9) y los opioides (capítulo 14). La figura 15-1 resume los estimulantes del sistema nervioso central.

Figura 15-1
Resumen de los estimulantes del sistema nervioso central (SNC).

II. ESTIMULANTES PSICOMOTORES

A. Metilxantinas

Las metilxantinas incluyen *teofilina,* que se encuentra en el té; *teobromina,* que se encuentra en el cacao; y *cafeína.* El estimulante más ampliamente consumido en el mundo es la *cafeína,* se encuentra en mayores concentraciones en ciertos productos de café (p. ej., expreso), pero está presente en el té, bebidas de cola, bebidas energéticas, dulces de chocolate y cacao.

1. Mecanismo de acción: se han propuesto varios mecanismos para las acciones de metilxantinas, lo que incluye translocación de calcio extracelular, aumento del adenosina monofosfato cíclico y guanosina monofosfato cíclico causado por inhibición de fosfodiesterasa, y bloqueo de los receptores de adenosina.

2. Acciones

a. SNC: la *cafeína* contenida en una a dos tazas de café (100 a 200 mg) causa la disminución de la fatiga y el aumento de la alerta mental como resultado de la estimulación de la corteza y otras áreas del cerebro. El consumo de 1.5 g de *cafeína* (12 a 15 tazas de café) produce ansiedad y temblores. La médula espinal se estimula solo con dosis muy altas (2 a 5 g) de *cafeína.* Puede desarrollarse tolerancia muy rápidamente ante las propiedades estimulantes de la *cafeína* y la abstinencia consiste en sensaciones de fatiga y sedación.

b. Sistema cardiovascular: una dosis elevada de *cafeína* tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre el corazón. [Nota: el aumento de la contractilidad puede ser dañino para pacientes con angina de pecho. En otros, una frecuencia cardiaca acelerada puede desencadenar contracciones ventriculares prematuras].

c. Acción diurética: la *cafeína* tiene una acción diurética leve que aumenta el gasto urinario de sodio, cloro y potasio.

d. Mucosa gástrica: debido a que las metilxantinas estimulan la secreción de ácido gástrico, los individuos con úlceras pépticas deben evitar los alimentos y bebidas que contienen metilxantinas.

3. Usos terapéuticos: la *cafeína* y sus derivados relajan los músculos lisos de los bronquiolos. *Teofilina* ha sido remplazada en gran medida por otros agentes, como agonistas β_2 y corticoesteroides, para el tratamiento del asma (*véase* el capítulo 39). La *cafeína* también se usa en combinación con los analgésicos *paracetamol* y *aspirina* para el manejo de cefalea tanto en productos de prescripción como de venta libre.

4. Farmacocinética: las metilxantinas se absorben bien por vía oral. La *cafeína* se distribuye por el cuerpo, incluyendo el cerebro. Estos fármacos cruzan la placenta hacia el feto y se secretan en la leche materna. Todas las metilxantinas se metabolizan en el hígado, por lo general por la vía CYP1A2 y los

metabolitos se excretan en la orina.

5. **Efectos adversos:** las dosis moderadas de *cafeína* causan insomnio, ansiedad y agitación. Se requiere de una dosis elevada para toxicidad, que se manifiesta con emesis y convulsiones. La dosis letal es de 10 g de cafeína (alrededor de 100 tazas de café), que induce arritmia cardiaca. Ocurren letargo, irritabilidad y cefalea en usuarios que consumen más de 600 mg de *cafeína* por día (alrededor de seis tazas de café al día) y dejan de tomarla de forma súbita.

B. Nicotina

La *nicotina* es el ingrediente activo en el tabaco. Aunque esta sustancia no se usa en la actualidad con fines terapéuticos (excepto en el tratamiento para suspender el tabaquismo), la *nicotina* sigue siendo importante porque ocupa el segundo lugar solo detrás de la *cafeína* como el estimulante del SNC de uso más extendido y solo es segunda tras el alcohol como la droga de la que más se abusa. En combinación con el alquitrán y el monóxido de carbono que se encuentran en el humo, la *nicotina* representa un importante factor de riesgo para enfermedad pulmonar y cardiovascular, así como otras enfermedades.

1. **Mecanismo de acción:** en dosis bajas, *nicotina* causa estimulación ganglionar por despolarización. En dosis elevadas, la *nicotina* causa bloqueo ganglionar. Existen receptores de *nicotina* en una variedad de sitios en el SNC, que participan en los atributos estimulantes del fármaco.

2. **Acciones**

   a. **SNC:** la *nicotina* es altamente liposoluble y cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. El tabaquismo o la administración de dosis bajas de *nicotina* producen cierto grado de euforia y excitación, así como relajación. Mejora la atención, el aprendizaje, la resolución de problemas y el tiempo de reacción. Las dosis elevadas de *nicotina* resultan en parálisis respiratoria central e hipotensión grave causada por parálisis medular (figura 15-2). *Nicotina* también es un supresor del apetito.

   b. **Efectos periféricos:** los efectos periféricos de *nicotina* son complejos. La estimulación de los ganglios simpáticos, así como de la médula suprarrenal aumenta la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Así, el uso de tabaco es particularmente dañino en pacientes hipertensos. Muchos pacientes con enfermedad vascular periférica experimentan una exacerbación de los síntomas con el tabaquismo. Además, la vasoconstricción inducida con *nicotina* puede disminuir el flujo sanguíneo coronario, afectando de forma adversa al paciente con angina. La estimulación de los ganglios parasimpáticos también aumenta la actividad motora del intestino. A dosis mayores, la presión arterial cae y la actividad se interrumpe tanto en las vías gastrointestinales como en la musculatura vesical como resultado del bloqueo de los ganglios parasimpáticos inducido por *nicotina.*

3. **Farmacocinética:** debido a que la *nicotina* es altamente liposoluble, su absorción ocurre fácilmente a través de la mucosa oral, pulmones, mucosa

gastrointestinal y la piel. La *nicotina* cruza la membrana placentaria y se secreta en la leche materna. Al inhalar el humo de tabaco, el fumador promedio absorbe 1 a 2 mg de *nicotina* por cigarro. La dosis letal aguda es de 60 mg. Más de 90% de la *nicotina* inhalada en el humo se absorbe. La depuración de *nicotina* involucra el metabolismo de los pulmones y el hígado y la excreción urinaria. La tolerancia a los efectos tóxicos de la *nicotina* se desarrolla con rapidez, a menudo en unos cuantos días.

4. **Efectos adversos:** los efectos del SNC de la *nicotina* incluyen irritabilidad y temblores. La *nicotina* también puede provocar cólicos intestinales, diarrea y aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Además, el tabaquismo aumenta la tasa del metabolismo para una variedad de fármacos.

5. **Síndrome de abstinencia:** al igual que con los otros fármacos en esta clase, *nicotina* es una sustancia adictiva y se desarrolla dependencia física en poco tiempo, la cual puede ser grave (figura 15-3). La abstinencia se caracteriza por irritabilidad, ansiedad, inquietud, dificultad para concentrarse, cefaleas e insomnio. El apetito se ve afectado y a menudo ocurren alteraciones gastrointestinales. El parche transdérmico y la goma de mascar que contienen *nicotina* han demostrado que reducen los síntomas de abstinencia de *nicotina* y ayudan a los fumadores a dejar de fumar. Por ejemplo, la concentración sanguínea de *nicotina* obtenida de la goma de mascar con *nicotina* suele ser una mitad del nivel máximo observado con el tabaquismo (figura 15-4). Otras formas de remplazo de *nicotina* para dejar de fumar incluyen inhalador, aerosol nasal y trociscos. *Bupropión,* un antidepresivo (capítulo 10) puede reducir el antojo de un cigarro y ayudar a dejar de fumar, así como a atenuar los síntomas de la abstinencia.

Figura 15-2
Acciones de la nicotina sobre el SNC.

Figura 15-3
Nicotina tiene potencial para adicción y abstinencia.

C. Vareniclina

Vareniclina es un agonista parcial en los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales en el SNC. Debido a que *vareniclina* es solo un agonista parcial en estos receptores, produce menos efectos eufóricos que *nicotina* (*nicotina* es un agonista total). Así, es útil como coadyuvante en el manejo de la suspensión del tabaquismo en pacientes con síntomas de abstinencia de *nicotina.* Los pacientes que toman *vareniclina* deben vigilarse para pensamientos suicidas, pesadillas vívidas y cambios en el estado de ánimo.

D. Cocaína

Cocaína es una sustancia disponible y muy adictiva. Debido a su potencial de abuso, *cocaína* se clasifica como un fármaco de Lista II por parte de la Drug Enforcement Agency de Estados Unidos. El mecanismo primario de acción subyacente a los efectos de *cocaína* es el bloqueo de la recaptación de monoaminas (norepinefrina, serotonina y dopamina) en las terminales presinápticas. Esto potencia y prolonga las acciones del SNC y periféricas de estas monoaminas. En particular, la prolongación de los efectos dopaminérgicos en el sistema de placer del cerebro (sistema límbico) produce la intensa euforia que *cocaína* causa en un inicio. El consumo crónico de *cocaína* agota la dopamina. Este agotamiento desencadena un deseo de *cocaína* (figura 15-5). En el capítulo 45 se proporciona una descripción detallada de *cocaína* y sus efectos.

E. Anfetamina

Anfetamina es una amina simpática que exhibe efectos neurológicos y clínicos similares a los de *cocaína. Dextroanfetamina* es el principal miembro de esta clase de compuestos. *Metanfetamina* (también conocida como "cristal") es un derivativo de *anfetamina* disponible para uso con receta médica. *3,4-metilenodioximetanfetamina* (también conocida como MDMA o éxtasis) es un derivado sintético de *metanfetamina* con propiedades tanto estimulantes como alucinógenas (*véase* el capítulo 45).

1. **Mecanismo de acción:** al igual que con *cocaína,* los efectos de *anfetamina* sobre el SNC y el sistema nervioso periférico son indirectos. Esto es, ambos dependen de una elevación del nivel de los neurotransmisores de catecolamina en los espacios sinápticos. *Anfetamina,* sin embargo, alcanza este efecto al liberar las reservas intracelulares de catecolaminas (figura 15-6). Debido a que *anfetamina* también inhibe la monoaminooxidasa (MAO) y es un inhibidor débil del transporte de recaptación, hay concentraciones elevadas de catecolaminas en los espacios sinápticos. A pesar de diferentes mecanismos de acción, los efectos conductuales de *anfetamina* y sus derivados son similares a los de *cocaína.*

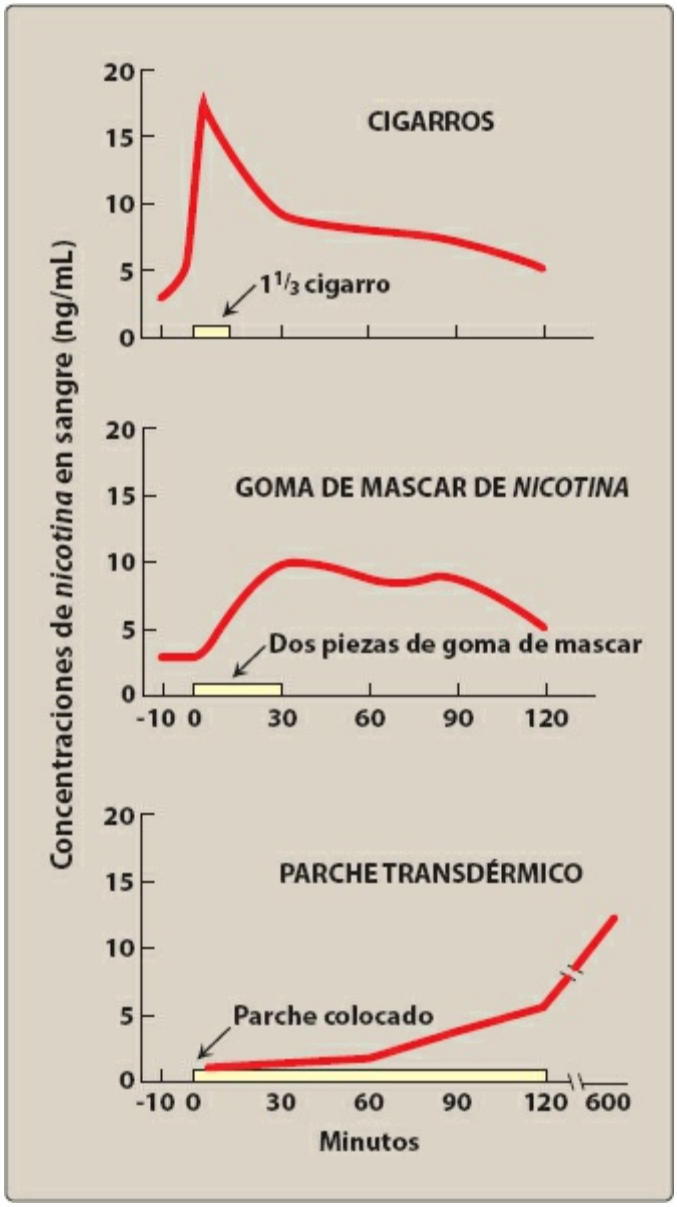


Figura 15-4
Concentraciones sanguíneas de *nicotina* en individuos que fuman cigarros, masticaron goma de mascar de *nicotina* o recibieron *nicotina* en parche transdérmico.

Figura 15-5
Cocaína y *anfetamina* tienen potencial de adicción.

2. Acciones

a. SNC: los principales efectos conductuales de *anfetamina* resultan de una combinación de sus propiedades potenciadoras de la liberación de dopamina y norepinefrina. *Anfetamina* estimula la totalidad del eje cerebroespinal, la corteza, el tronco encefálico y la médula o bulbo raquídeo. Esto conduce a un aumento de la alerta, disminución de la fatiga, depresión del apetito e insomnio. Los efectos estimulantes del SNC de *anfetamina* y sus derivados han llevado a su uso en el tratamiento de la hiperactividad en niños, narcolepsia y obesidad. A dosis elevadas, pueden ocurrir psicosis y convulsiones.

b. Sistema nervioso simpático: además de una acción marcada del SNC, *anfetamina* actúa en el sistema adrenérgico, estimulando indirectamente los receptores a través de la liberación de norepinefrina.

3. Usos terapéuticos: los factores que limitan la utilidad terapéutica de *anfetamina* incluyen dependencia psicológica y fisiológica.

a. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH): algunos niños son hipercinéticos y carecen de la capacidad de participar en cualquier actividad por más de unos cuantos minutos. *Dextroanfetamina, metanfetamina,* las *sales de anfetamina mixtas* y *metilfenidato* ayudan a mejorar el periodo de atención y alivian muchos de los problemas conductuales relacionados con este síndrome, además de reducir la hipercinesia. *Lisdexanfetamina* es un profármaco que se convierte a L-lisina y el componente activo *dextroanfetamina* a través de las acciones hidrolíticas de los eritrocitos. *Atomoxetina* es un fármaco no estimulante aprobado para el TDAH en niños y adultos. A diferencia de *metilfenidato,* que bloquea la recaptación de dopamina más que la recaptación de norepinefrina, *atomoxetina* es más selectiva para la inhibición de la recaptación de norepinefrina. Por lo tanto, no se considera formadora de hábito y no es una sustancia controlada.

b. Narcolepsia: la narcolepsia es un trastorno del sueño relativamente raro que se caracteriza por episodios incontrolables de somnolencia durante el día. La somnolencia puede tratarse con fármacos, como las *sales de anfetamina mixtas* o *metilfenidato. Modafinilo* y su derivado R-enantiómero, *armodafinilo,* se consideran agentes de primera línea para el tratamiento de la narcolepsia. *Modafinilo* promueve el estado de alerta, pero produce menos efectos psicoactivos y eufóricos y menos alteraciones en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y sensaciones típicas de otros estimulantes del SNC. El mecanismo de acción sigue siendo poco claro, pero puede involucrar los sistemas adrenérgicos y dopaminérgicos. *Modafinilo* está bien distribuido a lo largo del cuerpo y sufre eliminación a través de metabolismo hepático y excreción en la orina. Los principales efectos adversos son cefalea, náusea y nerviosismo. *Modafinilo* y *armodafinilo* pueden tenercierto potencial para abuso y dependencia física y

ambos se clasifican como sustancias controladas.

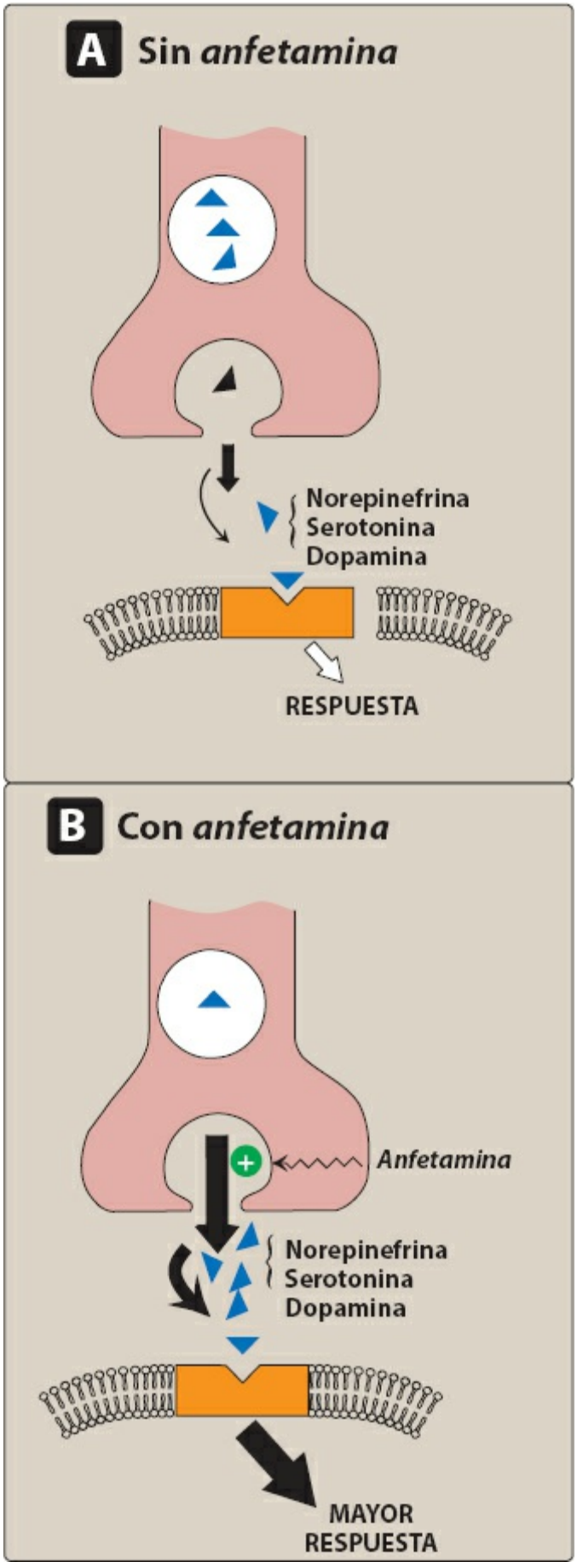


Figura 15-6
Mecanismo de acción de *anfetamina.*

c. Supresión del apetito: *fentermina* y *dietilpropión* son aminas simpaticomiméticas que tienen una relación estructural con *anfetamina.* Estos agentes se usan por sus efectos supresores del apetito en el manejo de la obesidad (*véase* el capítulo 37).

4. Farmacocinética: *anfetamina* se absorbe por completo a partir de las vías gastrointestinales. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. [Nota: la administración de agentes alcalinizantes de la orina como *bicarbonato de sodio* aumentan las especies no ionizadas del fármaco y aumentan la reabsorción de *dextroanfetamina* a partir de los túbulos renales hacia el torrente sanguíneo]. Quienes abusan de *anfetamina* a menudo se administran el fármaco mediante inyección IV/o al fumarlo. La euforia causada por *anfetamina* dura 4 a 6 horas, o cuatro a ocho veces más que los efectos de *cocaína.*

5. Efectos adversos: las anfetaminas pueden causar adicción, lo que conduce a dependencia, tolerancia y conductas de búsqueda de drogas. Además, tienen los siguientes efectos indeseables:

a. Efectos del SNC: los efectos adversos del uso de *anfetamina* incluyen insomnio, irritabilidad, debilidad, mareo, temblor y reflejos hiperactivos (figura 15-7). *Anfetamina* también puede causar confusión, delirio, estados de pánico y tendencias suicidas, en particular en pacientes con enfermedades mentales. [Nota: las benzodiazepinas, como *lorazepam,* a menudo se usan en el manejo de la agitación y la estimulación del SNC secundaria a sobredosis de *anfetamina*]. El uso crónico de *anfetamina* produce un estado de "psicosis por *anfetamina"* que se asemeja a los episodios psicóticos relacionados con esquizofrenia. Si bien el uso de *anfetamina* a largo plazo se relaciona con dependencia psicológica y física, también puede ocurrir tolerancia a sus efectos en unas cuantas semanas. El efecto anoréctico de *anfetamina* se debe a su acción sobre el centro de alimentación hipotalámico lateral.

b. Efectos cardiovasculares: además de sus efectos en el SNC, *anfetamina* puede causar palpitaciones, arritmias cardiacas, hipertensión, dolor anginoso y colapso circulatorio. También pueden ocurrir cefalea, escalofríos y sudoración excesiva.

c. Efectos gastrointestinales: *anfetamina* actúa sobre el sistema gastrointestinal, causando anorexia, náusea, vómito, cólicos abdominales y diarrea.

d. Contraindicaciones: los pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, glaucoma o antecedentes de abuso de drogas, o quienes toman inhibidores de la MAO no deben tratarse con *anfetamina.*

Vértigo

Hipertensió

Insomnio

Confusión

Potencial
de adicción

Náusea

Diarrea

Figura 15-7
Efectos adversos de anfetaminas y *metilfenidato.*

F. Metilfenidato

Metilfenidato tiene propiedades estimulantes del SNC similares a las de *anfetamina* y suele usarse en el tratamiento del TDAH. *Metilfenidato* tiene potencial de abuso y es una sustancia controlada de la Lista II. El isómero con actividad farmacológica, *dexmetilfenidato,* también es un fármaco de la Lista II usado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

1. **Mecanismo de acción:** los niños con TDAH pueden producir señales de dopamina débiles, lo que sugiere que las actividades que en alguna ocasión fueron interesantes proporcionan menos recompensas a esos niños. *Metilfenidato* es un inhibidor del transporte de dopamina y norepinefrina y puede actuar al aumentar tanto dopamina como norepinefrina en la hendidura sináptica.
2. **Usos terapéuticos:** *metilfenidato* se usa en el tratamiento del TDAH. También es efectivo en el tratamiento de la narcolepsia. A diferencia de *metilfenidato, dexmetilfenidato* no está indicado en el tratamiento de la narcolepsia.
3. **Farmacocinética:** tanto *metilfenidato* como *dexmetilfenidato* se absorben después de su administración oral. *Metilfenidato* está disponible como formulaciones de dosis extendida y como parche transdérmico para su aplicación una vez al día. El producto desesterificado, ácido ritalínico, se excreta en la orina.
4. **Efectos adversos:** los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes e incluyen dolor abdominal y náusea. Otras reacciones incluyen anorexia, insomnio, nerviosismo y fiebre. En pacientes con epilepsia, *metilfenidato* puede aumentar la frecuencia de las convulsiones. El fármaco está contraindicado en pacientes con glaucoma. *Metilfenidato* puede inhibir el metabolismo de *warfarina, fenitoína, fenobarbital, primidona* y los antidepresivos tricíclicos.

III. ALUCINÓGENOS

Unos cuantos fármacos tienen, como su acción primaria, la capacidad de inducir estados de percepción alterados que recuerdan a los sueños. Muchos de estos estados alterados están acompañados por visiones de cambios brillantes y coloridos en el ambiente y por una plasticidad de formas y color que cambian constantemente. El individuo bajo la influencia de estos fármacos es incapaz de tomar decisiones de forma normal debido a que el fármaco interfiere con el pensamiento racional. Estos compuestos se conocen como alucinógenos y algunos ejemplos de los agentes en esta clase son *dietilamida del ácido lisérgico (LSD)* y *tetrahidrocannabinol* (de la marihuana). Estos agentes se analizan con detalle en el capítulo 45.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

15.1 Un hombre joven es llevado a la sala de urgencias por la policía debido a agitación intensa. La exploración psiquiátrica reveló que se había inyectado dextroanfetamina varias veces en los días previos. Su último uso fue 10 horas antes. Se le administró un fármaco intramuscular que lo sedó y se quedó dormido. ¿Qué fármaco es el más probable que se haya usado para contrarrestar los síntomas de abstinencia de dextroanfetamina en este paciente?

A. Trazodona
B. Lorazepam
C. Cocaína
D. Hidroxizina

Respuesta correcta = B. Las propiedades ansiolíticas de las benzodiazepinas, como lorazepam, las hacen los fármacos de elección para tratar la ansiedad y la agitación por el abuso de anfetamina o cocaína. Lorazepam también tiene propiedades hipnóticas. Trazodona tiene propiedades hipnóticas, pero sus propiedades ansiolíticas son inferiores a las de las benzodiazepinas. Hidroxizina, un antihistamínico, es efectivo como hipnótico y en ocasiones se usa para tratar la ansiedad, en particular si la emesis es un problema, pero rara vez se usa en situaciones de urgencias cuando se requiere de un tratamiento ansiolítico y anticonvulsivo rápido.

15.2 Un niño de 10 años de edad es enviado al neurólogo pediatra para una evaluación debido a un mal desempeño e incapacidad para prestar atención en la escuela. Ha estado peleando con otros niños. Se le diagnostica con TDAH con impulsividad e irritabilidad. ¿Qué es más apropiado para el manejo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad?

A. Clonidina
B. Mirtazapina
C. Dextroanfetamina
D. Haloperidol

Respuesta correcta = C. Dextroanfetamina es el único medicamento estimulante en la lista que está aprobado para el TDAH. Los síntomas como las peleas pueden mejorar con haloperidol y la hiperactividad puede mejorar con clonidina, pero estos agentes no mejorarían el desempeño académico del paciente y los problemas subyacentes.

15.3 Un niño de 10 años de edad con TDAH tiene síntomas que se controlan con un psicoestimulante oral. Sin embargo, él y su familia desean evitar el tener que tomar una segunda dosis del medicamento en la escuela. Prefieren un tratamiento alternativo que pueda administrarse por la mañana y que dure todo el día. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento?

A. Sales de anfetamina mixtas en la formulación de tableta oral de liberación inmediata.
B. Metilfenidato en un sistema de administración transdérmica.
C. Nicotina en una formulación de goma de mascar para absorción bucal.
D. Metilfenidato en pastillas de liberación inmediata.

Respuesta correcta = B. Metilfenidato también es un psicoestimulante y la formulación transdérmica (parche) está designada para uso una vez al día para evitar la dosificación al mediodía. Las formulaciones de liberación inmediata requieren de una dosificación al menos dos veces al día.

15.4 ¿Cuál de los siguientes agentes para TDAH es una sustancia controlada (Lista II)?

A. Clonidina
B. Atomoxetina
C. Lisdexanfetamina
D. Desipramina

Respuesta correcta = C. Lisdexanfetamina es la única sustancia controlada en la lista y es de Lista II. Los

otros agentes pueden ayudar en el manejo del TDAH pero no son sustancias controladas.

15.5 ¿En pacientes con cuál de las siguientes condiciones pueden usarse anfetaminas?

A. Enfermedad cardiovascular
B. Hipertensión
C. Hipertiroidismo
D. Obesidad

Respuesta correcta = D. El uso de anfetaminas en el manejo de la obesidad debe vigilarse de cerca. Los análogos de anfetamina como fentermina están aprobados para la obesidad. Los otros trastornos son contraindicaciones cuando se considera el uso de anfetaminas.

15.6 ¿Cuál de los siguientes agentes se considera un tratamiento de primera línea para narcolepsia?

A. Galantamina
B. Atomoxetina
C. Temazepam
D. Modafinilo

Respuesta correcta = D. Modafinilo es el único fármaco enlistado que está aprobado para narcolepsia. Temazepam está indicado para el insomnio, galantamina para la enfermedad de Alzheimer y atomoxetina para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

15.7 ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso frecuente de las anfetaminas?

A. Bradicardia
B. Somnolencia
C. Estreñimiento
D. Hipertensión

Respuesta correcta = D. La hipertensión es un posible efecto adverso que requiere tener cuidado, en especial en individuos con factores de riesgo para aumento de la presión arterial. Las anfetaminas causan taquicardia (no bradicardia), insomnio (no somnolencia) y diarrea (no estreñimiento).

15.8 ¿Cuál de los siguientes estimulantes del SNC ocurre de forma natural y puede encontrarse en ciertos dulces?

A. Anfetamina
B. Modafinilo
C. Cafeína
D. Atomoxetina

Respuesta correcta = C. La cafeína es una sustancia que ocurre de forma natural y que se encuentra en el cacao, el chocolate y muchas formas de té. El consumo excesivo de bebidas de cola y otros productos que contienen cafeína puede causar efectos adversos, lo que incluye ansiedad e insomnio e incluso aumenta el riesgo de convulsiones.

15.9 Un hombre de 35 años de edad está interesado en dejar de fumar. En sus intentos previos por dejar el hábito ha intentado con goma de mascar con nicotina, el parche de nicotina y el método de "dejar de jalón". No ha tenido éxito en ninguno de estos intentos y volvió a fumar en 4 a 6 semanas. ¿Qué puede ser útil para ayudar en sus intentos por dejar de fumar?

A. Vareniclina
B. Dextroanfetamina
C. Lorazepam
D. Metilfenidato

Respuesta correcta = A. Vareniclina está aprobada como una opción de tratamiento coadyuvante para el manejo de la dependencia de nicotina. Se cree que atenúa los síntomas de abstinencia de la suspensión del tabaquismo, aunque se requiere vigilancia para los cambios en el estado psiquiátrico, incluyendo ideación

suicida. El uso de dextroanfetamina, lorazepam y metilfenidato llevan el riesgo de adición a otra sustancia con potencial de abuso.

15.10 ¿Cuál de los siguientes agentes se acompaña del menor riesgo de adicción?

A. Armodafinilo
B. Lisdexanfetamina
C. Dexmetilfenidato
D. Vareniclina

Respuesta correcta = D. Vareniclina es el único agente enlistado que no es una sustancia controlada. Todos los demás agentes se consideran como con riesgo de adicción o dependencia o ambos.

UNIDAD IV:
Fármacos que afectan el sistema cardiovascular

Antihipertensivos

16

Benjamin Gross

I. GENERALIDADES

La presión arterial está elevada cuando la presión arterial sistólica supera los 120 mm Hg y la presión arterial diastólica permanece por debajo de 80 mm Hg. Ocurre hipertensión cuando la presión arterial sistólica es mayor de 130 mm Hg o la presión arterial diastólica supera los 80 mm Hg al menos en dos ocasiones. La hipertensión es el resultado de un aumento en el tono del músculo liso arteriolar vascular periférico, que conduce a una mayor resistencia arteriolar y una reducción en la capacitancia del sistema venoso. En la mayoría de los casos, la causa del aumento del tono vascular se desconoce. La presión arterial elevada es un trastorno frecuente, que afecta a aproximadamente 30% de los adultos en Estados Unidos. Aunque muchos pacientes no tienen síntomas, la hipertensión crónica puede conducir a cardiopatía y accidente vascular cerebral, las dos causas principales de muerte en el mundo. La hipertensión también es un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca. La incidencia de morbilidad y mortalidad disminuyen de forma significativa cuando la hipertensión se diagnostica de forma temprana y se trata de manera adecuada. Los fármacos usados en el tratamiento de la hipertensión se muestran en la figura 16-1. En reconocimiento de la naturaleza progresiva de la hipertensión, la hipertensión se clasifica en cuatro categorías (figura 16-2). La mayoría de las guías actuales recomiendan tomar decisiones terapéuticas con base en los objetivos del tratamiento antihipertensivo, más que en la categoría de hipertensión.

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Azilsartán EDARBI
Candesartán ATACAND
Eprosartán SOLO GENÉRICO
Irbesartán AVAPRO
Losartán COZAAR
Olmesartán BENICAR
Telmisartán MICARDIS
Valsartán DIOVAN

INHIBIDORES DE RENINA

Aliskiren TEKTURNA

INHIBIDORES DE LA ECA

Benazeprilo LOTENSIN
Captoprilo SOLO GENÉRICO
Enalaprilo VASOTEC
Fosinoprilo SOLO GENÉRICO
Lisinoprilo PRINIVIL, ZESTRIL
Moexiprilo SOLO GENÉRICO
Quinaprilo ACCUPRIL
Perindoprilo SOLO GENÉRICO
Ramiprilo ALTACE
Trandolaprilo SOLO GENÉRICO

DIURÉTICOS

Amilorida MIDAMOR
Bumetanida BUMEX
Clortalidona SOLO GENÉRICO
Eplerenona INSPRA
Ácido etacrínico EDECRIN
Furosemida LASIX
Hidroclorotiacida MICROZIDE
Indapamida SOLO GENÉRICO
Metolazona SOLO GENÉRICO
Espironolactona ALDACTONE
Triamtereno DYRENIUM
Torsemida DEMADEX

β-BLOQUEADORES

Acebutolol SOLO GENÉRICO
Atenolol TENORMIN
Betaxolol SOLO GENÉRICO
Bisoprolol SOLO GENÉRICO
Carvedilol COREG, COREG CR
Esmolol BREVIBLOC
Labetalol TRANDATE
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL
Nadolol CORGARD
Nebivolol BYSTOLIC
Pindolol SOLO GENÉRICO
Propranolol INDERAL LA, INNOPRAN XL

Figura 16-1
Resumen de fármacos antihipertensivos. ECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. (La figura continúa en la siguiente página)

II. ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

Aunque puede ocurrir hipertensión secundaria a otros procesos patológicos, más de 90% de los pacientes tienen hipertensión esencial (hipertensión con causa no identificable). Los antecedentes familiares de hipertensión aumentan la probabilidad de que el individuo desarrolle hipertensión. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad pero disminuye con la educación y el nivel de ingresos. Las personas afroamericanas no hispanas tienen una mayor incidencia de hipertensión que los caucásicos no hispanos y los caucásicos hispanos. Las personas con diabetes, obesidad o estado de discapacidad tienen mayores probabilidades de tener hipertensión que aquellos sin estas condiciones. Además, los factores ambientales, como un estilo de vida estresante, consumo de una dieta con alto contenido en sodio y tabaquismo, pueden predisponer a un individuo a hipertensión.

III. MECANISMOS PARA CONTROLAR LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial se regula dentro de un estrecho rango que proporciona una perfusión adecuada de los tejidos sin causar daño al sistema vascular, en particular la íntima arterial (endotelio). La presión arterial es directamente proporcional al gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica (figura 16-3). El gasto cardiaco y la resistencia periférica, a su vez, se controlan sobre todo por dos mecanismos que se superponen: los barorreflejos y el sistema de reninaangiotensina-aldosterona (figura 16-4). La mayoría de los fármacos antihipertensivos reducen la presión arterial al reducir el gasto cardiaco o disminuir la resistencia periférica.

A. Barorreceptores y el sistema nervioso periférico

Los barorreceptores actúan al cambiar la actividad del sistema nervioso simpático y parasimpático. Por lo tanto, son responsables de la regulación rápida, momento a momento, de la presión arterial. Una caída en la presión arterial causa que las neuronas sensibles a la presión (barorreceptores en el arco aórtico y senos carótidos) para enviar menos impulsos a los centros cardiovasculares en la médula espinal. Esto promueve una respuesta refleja incrementando la actividad del simpático y disminuyendo la actividad del parasimpático en el corazón y la vasculatura, lo que resulta en vasoconstricción y aumento del gasto cardiaco. Estos cambios resultan en una elevación compensatoria en la presión arterial (figura 16-4).

B. Sistema de renina-angiotensina-aldosterona

El riñón proporciona control a largo plazo de la presión arterial al alterar el volumen sanguíneo. Los barorreceptores en el riñón responden a una menor presión arterial (y a la estimulación simpática de los adrenorreceptores β_1) al liberar la enzima renina (figura 16-4). Un consumo bajo de sodio y una mayor pérdida de sodio también aumenta la liberación de renina. La renina convierte angiotensinógeno a angiotensina I, que se convierte a su vez a angiotensina II, en presencia de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor circulante, que constriñe tanto arteriolas como venas, lo que resulta en un aumento en la presión arterial. La angiotensina II ejerce una acción vasoconstrictora preferencial de las arteriolas eferentes del glomérulo renal, aumentando la filtración glomerular. Asimismo, angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, lo que conduce a un aumento de la reabsorción de sodio renal y un aumento del volumen sanguíneo, que contribuyen a un mayor incremento en la presión arterial. Estos efectos de angiotensina II están mediados por la estimulación de los receptores de angiotensina de tipo 1 (AT_1).

	Sistólica mm Hg		Diastólica mm Hg
Normal	< 120	y	< 80
Elevada	120-129	o	< 80
Hipertensión etapa 1	130-139	o	80-89
Hipertensión etapa 2	≥ 140	o	≥ 90

Figura 16-2
Clasificación de la presión arterial.

IV. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal. Para la mayoría de los pacientes, la meta en la presión arterial al tratar la hipertensión es una presión arterial sistólica de menos de 130 mm Hg y una presión arterial diastólica de menos de 80 mm Hg. Las recomendaciones actuales son iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico, inhibidor de la ECA, bloqueador del receptor de angiotensina o bloqueador de los canales de calcio. Sin embargo, la opción inicial para la farmacoterapia puede variar dependiendo de las guías y de las enfermedades concomitantes (figura 16-5). Si la presión arterial no se controla de forma adecuada, debe añadirse un segundo fármaco, basando la selección en minimizar los efectos adversos del esquema combinado y lograr una presión arterial objetivo. Los pacientes con una presión arterial sistólica mayor de 20 mm Hg por arriba del objetivo o una presión arterial diastólica mayor de 10 mm Hg por arriba del objetivo deben iniciarse con dos antihipertensivos de forma simultánea. El tratamiento en combinación con agentes separados o una pastilla de combinación a dosis fija puede reducir la presión arterial más rápido con efectos adversos mínimos. Se cuenta con una variedad de formulaciones en combinación de las diferentes clases farmacológicas para aumentar la facilidad de cumplimiento por parte del paciente con tratamientos que requieren múltiples medicamentos.

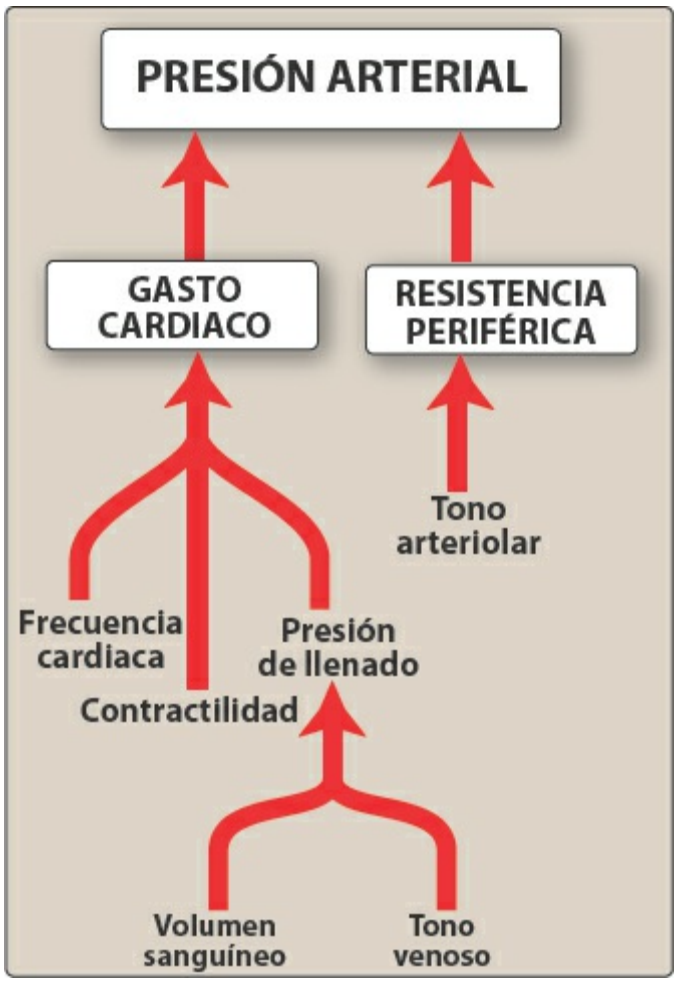


Figura 16-3
Principales factores que influyen sobre la presión arterial.

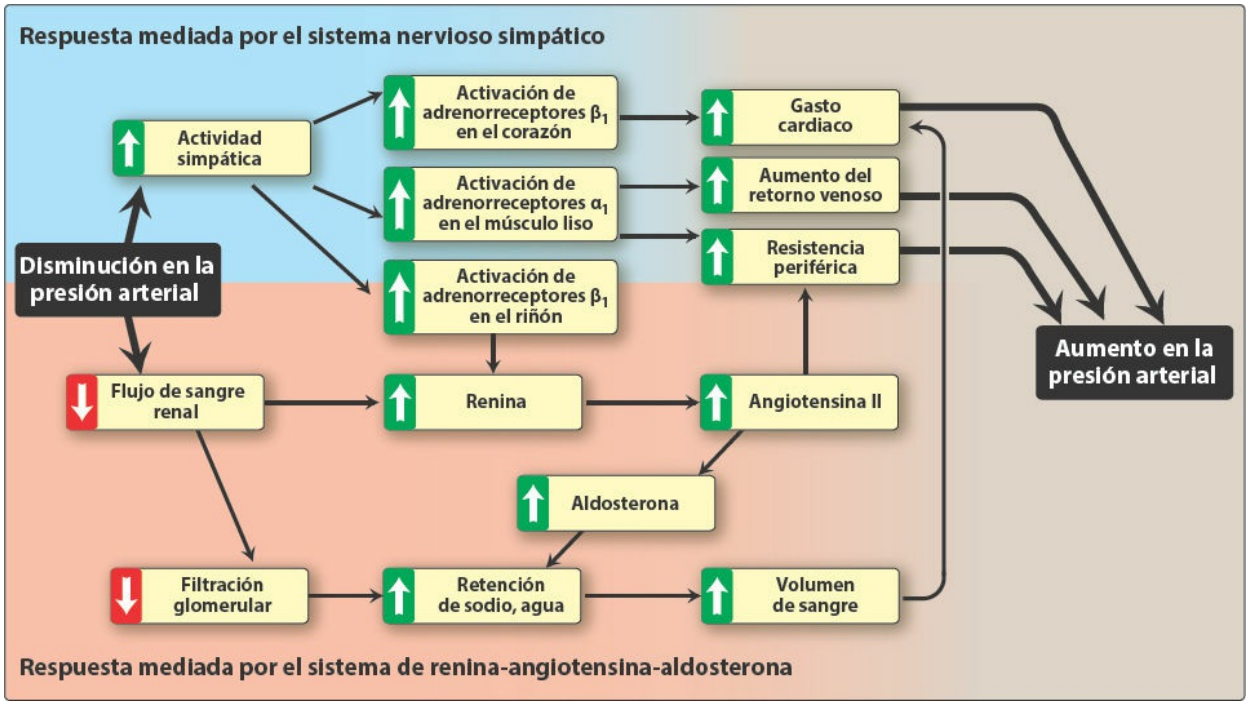


Figura 16-4
Respuesta del sistema nervioso autónomo y del sistema de renina-angiotensina-aldosterona a una disminución

en la presión arterial.

GUÍAS	DEMOGRAFÍA DE LA POBLACIÓN	OBJETIVO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	OPCIONES PARA FARMACOTERAPIA INICIAL
ACC/AHA 2017	Por lo general no personas de edad avanzada	< 130/80	No de raza negra, diurético tiazídico, inhibidor de la ECA, BRA, BCC Raza negra: diurético tiazídico o BCC
	Edad avanzada > 65 años de edad	< 130/80	Usar el juicio clínico sobre el objetivo de la presión arterial y el fármaco de elección si hay comorbilidades graves
ADA 2017	Diabetes	< 140/90	Inhibidor de la ECA o BRA
KDIGO 2016	NC sin proteinuria	< 140/90	Inhibidor de la ECA o BRA
	NC y proteinuria	≤ 130/80	Inhibidor de la ECA o BRA
ESH/ESC 2013	Por lo general no de edad avanzada	< 140/90	Diurético tiazídico, β-bloqueador, inhibidor de la ECA o BRA
	Por lo general edad avanzada <80 años de edad Por lo general edad avanzada >80 años de edad	< 150/90	Diurético tiazídico, β-bloqueador, inhibidor de la ECA o BRA
	Diabetes	< 140/85	Inhibidor de la ECA o BRA
	NC sin proteinuria	< 140/90	Inhibidor de la ECA o BRA
	NC más proteinuria	< 130/90	Inhibidor de la ECA o BRA
JNC 8 2013	≥ 60 años de edad	< 150/90	No de raza negra: diurético tiazídico, inhibidor de la ECA, BRA, BCC Raza negra: diurético tiazídico o BCC
	< 60 años de edad	< 140/90	
	Diabetes	< 140/90	
	NC	< 140/90	Inhibidor de la ECA o BRA
NICE 2011	> 80 años de edad	< 150/90	≥ 55 años de edad y afroamericanos: BCC
	< 80 años de edad	< 140/90	< 55 años de edad: inhibidor de la ECA o BRA
	Síndrome de bata blanca y < 80 años de edad	< 135/85	
	Síndrome de bata blanca y > 80 años de edad	< 145/85	

Figura 16-5
Comparación de los objetivos de presión arterial y farmacoterapia inicial con varias guías para hipertensión. ACC = American College of Cardiology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; BCC = bloqueador de los canales de calcio; BRA = bloqueador del receptor de angiotensina; ECA = enzima convertidora de angiotensina; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; JNC 8 = Eighth Joint National Committee; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; NC = nefropatía crónica; NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

A. Atención individualizada

La hipertensión puede coexistir con otros trastornos que pueden verse agravados por alguno de los fármacos antihipertensivos o que pueden beneficiarse del uso de algunos fármacos antihipertensivos independientemente del control de la presión arterial. En estos casos, es importante seleccionar los fármacos antihipertensivos más adecuados para cada paciente en particular. En la figura 16-6 se muestran los tratamientos preferidos en pacientes hipertensos con enfermedades concomitantes. Además de la elección del tratamiento, los objetivos de la presión arterial también pueden ser individualizados con base en estados patológicos concurrentes y edad (figura 16-5).

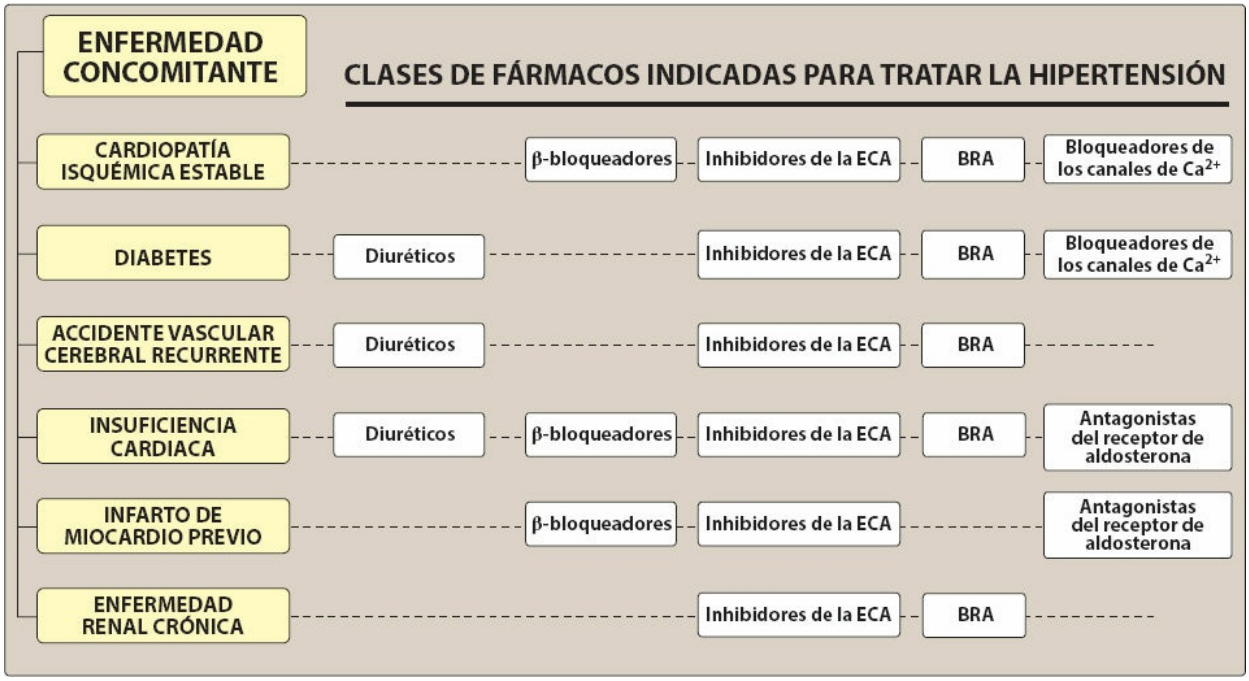


Figura 16-6
Tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedades concomitantes. [Nota: los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) son una alternativa a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)].

V. DIURÉTICOS

Para todas las clases de diuréticos, el mecanismo de acción inicial se basa en la disminución del volumen sanguíneo, que a la larga conduce a una disminución de la presión arterial. La monitorización sistemática de los electrólitos séricos debe realizarse en todos los pacientes que reciben diuréticos. Se presenta un análisis completo de las acciones, usos terapéuticos, farmacocinética y efectos adversos de los diuréticos en el capítulo 17.

A. Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos, como *hidroclorotiazida* y *clortalidona,* reducen la presión inicialmente al aumentar la excreción de sodio y agua. Esto causa una diminución en el volumen extracelular, que resulta en una disminución del gasto cardiaco y el flujo de sangre renal (figura 16-7). Con el tratamiento a largo plazo, el volumen de plasma se aproxima a su valor normal, pero persiste un efecto hipotensor que se relaciona con una diminución en la resistencia periférica. Los diuréticos tiazídicos pueden usarse como farmacoterapia inicial para hipertensión a menos que existan razones poderosas para elegir otro agente. Las tiazidas son útiles en el tratamiento en combinación con una variedad de otros agentes antihipertensivos, incluyendo β-bloqueadores, inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio. Con excepción de *metolazona,* los diuréticos tiazídicos no son efectivos en pacientes con función renal inadecuada (filtración glomerular estimada menor de 30 $mL/min/m^2$). Los diuréticos de asa pueden inducir hipopotasiemia, hiperuricemia

y, en menor grado, hiperglucemia en algunos pacientes.

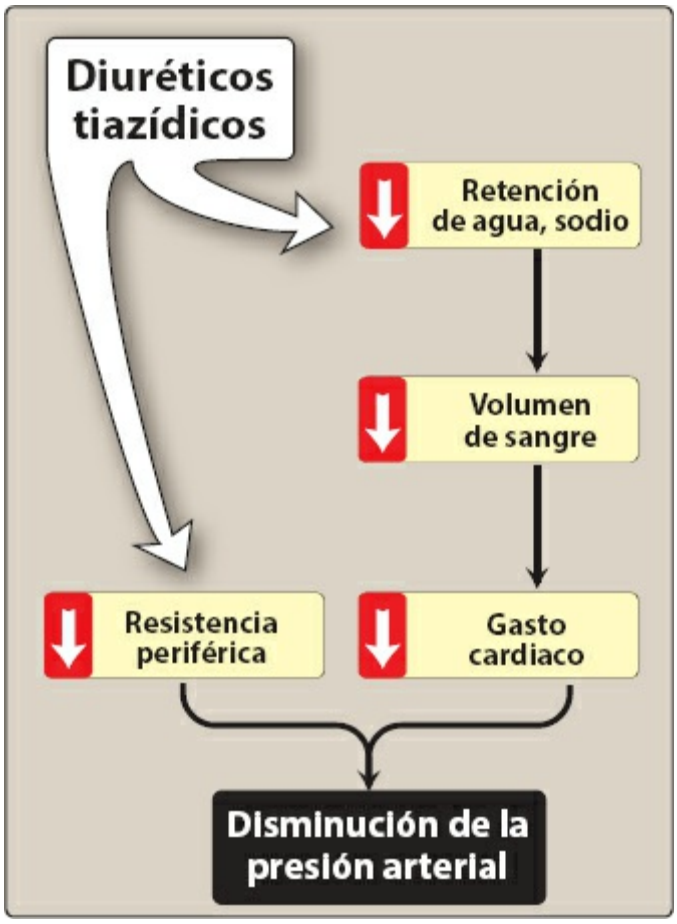


Figura 16-7
Acciones de los diuréticos tiazídicos.

B. Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa (*furosemida, torsemida, bumetanida* y *ácido etacrínico; véase* el capítulo 17) actúan sin demora al bloquear la reabsor ción de sodio y cloro en los riñones, incluso en pacientes con una función renal deficiente en quienes no han respondido a los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos de asa causan disminución de la resistencia vascular renal y aumento del flujo sanguíneo renal. Al igual que las tiazidas, pueden causar hipopotasiemia. Sin embargo, a diferencia de las tiazidas, los diuréticos de asa aumentan el contenido de calcio en la orina, en tanto que los diuréticos tiazídicos lo disminuyen. Estos agentes rara vez se usan de forma aislada para tratar la hipertensión, pero suelen usarse para manejar los síntomas de insuficiencia cardiaca y edema.

C. Diuréticos ahorradores de potasio

Amilorida y *triamtereno* son inhibidores del transporte de sodio epitelial en la parte final de los túbulos distales y túbulos colectores y *espironolactona* y *eplerenona* son antagonistas del receptor de aldosterona. Todos estos agentes reducen la pérdida de potasio en la orina. Los antagonistas de aldosterona tienen el beneficio adicional de disminuir la remodelación cardiaca que ocurre en la

insuficiencia cardiaca (*véase* el capítulo 18). Los diuréticos ahorradores de potasio en ocasiones se usan en combinación con diuréticos de asa y tiazidas para reducir la cantidad de pérdida de potasio inducida por estos diuréticos.

VI. AGENTES BLOQUEADORES DEL ADRENORRECEPTOR β

Los β-bloqueadores son una opción terapéutica para pacientes hipertensos con cardiopatía o insuficiencia cardiaca concomitantes (figura 16-6).

A. Acciones

Los β-bloqueadores reducen la presión arterial sobre todo al disminuir el gasto cardiaco (figura 16-8). Pueden también disminuir el flujo de salida simpático del sistema nervioso central (SNC) e inhibir la liberación de renina de los riñones, con lo que disminuyen la formación de angiotensina II y la secreción de aldosterona. El prototipo de β-bloqueador es *propranolol,* que actúa tanto en los receptores β_1 como β_2. Los bloqueadores selectivos de receptores β_1, como *metoprolol* y *atenolol* están entre los β-bloqueadores más comúnmente prescritos. *Nebivolol* es un bloqueador selectivo de los receptores β_1, que también aumenta la producción de óxido nítrico, lo que conduce a vasodilatación. Los β-bloqueadores selectivos pueden administrarse con cuidado en pacientes hipertensos que también tienen asma. Los β-bloqueadores no selectivos están contraindicados en pacientes con asma debido a su efecto inhibidor de la broncodilatación mediada por β_2. (*Véase* el capítulo 7 para una discusión a fondo de los β-bloqueadores). Los β-bloqueadores deben usarse con precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda o enfermedad vascular periférica.

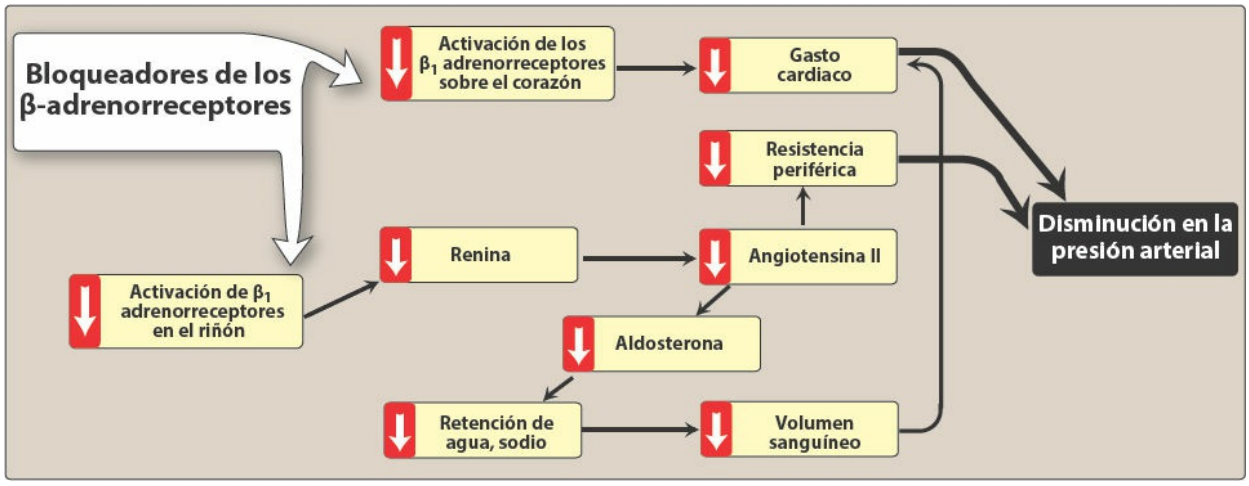


Figura 16-8
Acciones de los agentes bloqueadores de β-adrenorreceptor.

B. Usos terapéuticos

Los beneficios terapéuticos primarios de los β-bloqueadores se observan en pacientes hipertensos con cardiopatía concomitante, como taquiarritmia supraventricular (p. ej., fibrilación auricular), infarto de miocardio previo,

cardiopatía isquémica estable e insuficiencia cardiaca crónica. Las condiciones en que se desaconseja el uso de β-bloqueadores incluyen enfermedad broncoespástica reversible como asma, bloqueo cardiaco de segundo y tercer grados y enfermedad vascular periférica grave.

C. Farmacocinética

Los β-bloqueadores tienen actividad oral para el tratamiento de la hipertensión. *Propranolol* pasa por un metabolismo de primer paso altamente variable y extenso. Los β-bloqueadores orales pueden tardar varias semanas en desarrollar sus efectos totales. *Esmolol, metoprolol* y *propranolol* están disponibles en formulaciones intravenosas.

D. Efectos adversos

1. **Efectos comunes:** en la figura 16-9 se describen algunos de los efectos adversos de los β-bloqueadores. Los β-bloqueadores pueden disminuir la libido y causar disfunción eréctil, que puede reducir en gran medida el cumplimiento del paciente.
2. **Alteraciones en los patrones de lípidos séricos:** los β-bloqueadores no cardioselectivos pueden alterar el metabolismo de los lípidos, disminuyendo el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y aumentando los triglicéridos.
3. **Abstinencia de fármacos:** la abstinencia abrupta puede inducir hipertensión grave, angina, infarto de miocardio e incluso muerte repentina en pacientes con cardiopatía isquémica. Por lo tanto, estos fármacos deben retirarse de forma gradual a lo largo de unas cuantas semanas en pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica.

Figura 16-9
Algunos efectos adversos de β-bloqueadores.

VII. INHIBIDORES DE LA ECA

Los inhibidores de la ECA como *captoprilo, enalaprilo* y *lisinoprilo* se recomiendan como tratamiento de primera línea de la hipertensión en pacientes con una variedad de indicaciones imperiosas, lo que incluye riesgo elevado de enfermedad coronaria o antecedentes de diabetes, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardiaca, infarto

de miocardio o nefropatía crónica (figura 16-6).

A. Acciones

Los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica sin aumentar de forma refleja el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca o la contractilidad. Estos fármacos bloquean la enzima ECA, que disocia la angiotensina I para formar el potente vasoconstrictor angiotensina II (figura 16-10). La ECA también es responsable de la degradación de bradicinina, un péptido que aumenta la producción de óxido nítrico y prostaciclina por los vasos sanguíneos. Tanto óxido nítrico como prostaciclina son potentes vasodilatadores. La vasodilatación tanto de las arteriolas como las venas ocurre como resultado de una vasoconstricción disminuida (por concentraciones disminuidas de angiotensina II) y aumento de la vasodilatación (por aumento de bradicinina). Al reducir las concentraciones circulantes de angiotensina II, los inhibidores de la ECA también disminuyen la secreción de aldosterona, lo que resulta en una disminución de la retención de sodio y agua. Los inhibidores de la ECA reducen tanto la precarga como la poscarga cardiacas, con lo que disminuye la carga de trabajo del corazón.

B. Usos terapéuticos

Los inhibidores de la ECA hacen más lenta la progresión de la neuropatía diabética y reducen la albuminuria y, por lo tanto, tienen una fuerte indicación para usarse en pacientes con nefropatía diabética. Los efectos benéficos sobre la función renal pueden ser el resultado de reducción de las presiones intraglomerulares, debido a vasodilatación arteriolar eferente. Los inhibidores de la ECA son un estándar en la atención de un paciente después de un infarto de miocardio y agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica. El tratamiento crónico con inhibidores de la ECA logra una reducción sostenida de la presión arterial, regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y prevención de la remodelación ventricular después de un infarto del miocardio. Los inhibidores de la ECA son fármacos de primera línea para tratar insuficiencia cardiaca, pacientes hipertensos con nefropatía crónica y pacientes con riesgo elevado de arteriopatía coronaria. Todos los inhibidores de la ECA son igualmente efectivos en el tratamiento de la hipertensión a dosis equivalentes.

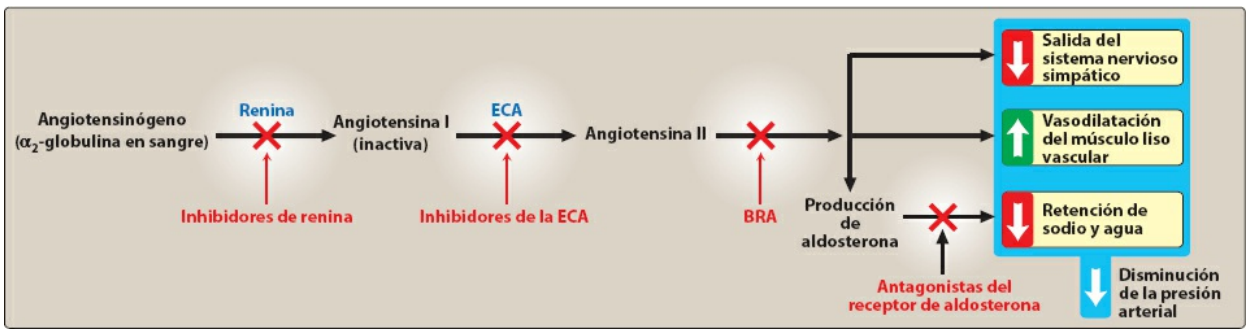


Figura 16-10
Efectos de varias clases de fármacos sobre el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. *Azul* = enzimas objetivo del fármaco; *rojo* = clase del fármaco.

C. Farmacocinética

Todos los inhibidores de la ECA tienen biodisponibilidad oral como fármaco o profármaco. Todos excepto por *captoprilo* y *lisinoprilo* pasan por conversión hepática a metabolitos activos, de modo que estos agentes pueden preferirse en pacientes con afección hepática grave. *Fosinoprilo* es el único inhibidor de la ECA que no se elimina sobre todo por los riñones. Por lo tanto, no requiere de ajuste de la dosis en pacientes con afección renal. *Enalaprilato* es el único fármaco en esta clase disponible por vía intravenosa.

D. Efectos adversos

La figura 16-11 describe algunos de los efectos adversos comunes de los inhibidores de la ECA. Se cree que la tos seca, que ocurre en hasta 10% de los pacientes, se debe a las mayores concentraciones de bradicinina y sustancia P en el árbol pulmonar y ocurre con mayor frecuencia en mujeres. La tos se resuelve en unos cuantos días después de la descontinuación. El angioedema es una reacción rara pero que puede poner en riesgo la vida y que puede deberse a las mayores concentraciones de bradicinina. Las concentraciones de potasio deben vigilarse mientras se tomen inhibidores de la ECA y los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio deben usarse con cuidado debido al riesgo de hiperpotasiemia. Las concentraciones séricas de creatinina también deben vigilarse, sobre todo en pacientes con enfermedad renal subyacente. Sin embargo, un aumento en la creatinina sérica de hasta 30% por arriba de los valores iniciales es aceptable y en sí mismo no justifica la descontinuación del tratamiento. Los inhibidores de la ECA pueden inducir las malformaciones fetales y no deben usarse en embarazadas.

VIII. BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Los bloqueadores del receptor de angiotensina, como *losartán* e *irbesartán,* bloquean los receptores AT_1, disminuyendo la activación de los receptores AT_1 por angiotensina II. Sus efectos farmacológicos son similares a los de los inhibidores de la ECA en que producen dilatación arteriolar y venosa y bloquear la secreción de aldosterona, con lo que reducen la presión arterial y disminuyen la retención de sal y agua (figura 16-10). Los bloqueadores del receptor de angiotensina no aumentan las concentraciones de bradicinina. Pueden usarse como agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión, en especial en pacientes con indicaciones poderosas de diabetes, insuficiencia cardiaca o nefropatía crónica (figura 16-6). Los efectos adversos son similares a los de los inhibidores de la ECA, aunque los riesgos de tos y angioedema están significativamente disminuidos. Los bloqueadores del receptor de angiotensina no deben combinarse con un inhibidor de la ECA para el tratamiento de hipertensión debido a mecanismos y eventos adversos similares. Estos agentes también son teratógenos y no deben usarse en embarazadas. [Nota: los bloqueadores del receptor de angiotensina se analizan con mayor detalle en el capítulo 18].

IX. INHIBIDOR DE RENINA

Un inhibidor selectivo de renina, *aliskiren,* está disponible para el tratamiento de la hipertensión. *Aliskiren* inhibe directamente la renina y, por lo tanto, actúa antes en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona que los inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (figura 16-10). *Aliskiren* no debe combinarse con inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina en el tratamiento de hipertensión. *Aliskiren* puede causar diarrea, sobre todo a dosis mayores. También pue de causar tos y angioedema, pero menos a menudo que los inhibidores de la ECA. Al igual que con los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina, *aliskiren* está contraindicado durante el embarazo. *Aliskiren* se metaboliza por CYP3A4 está sujeto a muchas interacciones farmacológicas.

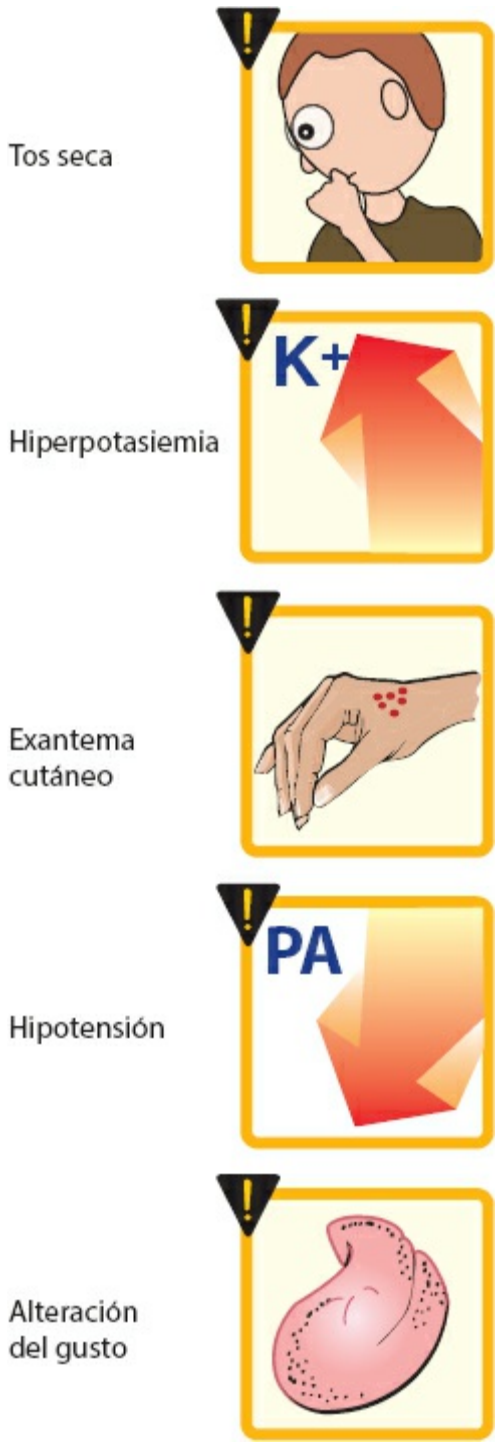


Figura 16-11
Algunos efectos adversos frecuentes de los inhibidores de la ECA.

X. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Los bloqueadores de los canales de calcio son la opción de tratamiento de primera línea recomendado en pacientes afroamericanos. También pueden usarse en pacientes hipertensos con diabetes o cardiopatía isquémica estable. Las dosis elevadas de bloqueadores de los canales de calcio de acción breve deben evitarse debido a un mayor riesgo de infarto de miocardio debido a vasodilatación excesiva y la marcada

estimulación cardiaca refleja.

A. Clases de bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio se dividen en tres clases químicas, cada una con diferentes propiedades farmacocinéticas e indicaciones clínicas (figura 16-12).

1. **Difenialquilaminas:** *verapamilo* es el único miembro de esta clase que está disponible en Estados Unidos. *Verapamilo* tiene efectos significativos tanto en las células de músculo liso cardiaco como vascular. También se usan para tratar angina y taquiarritmias supraventriculares y para prevenir migrañas y cefaleas en racimo.
2. **Benzotiazepinas:** *diltiacem* es el único miembro de esta clase que está aprobado a la fecha en Estados Unidos. Al igual que *verapamilo, diltiacem* afecta tanto las células de músculo liso cardiaco como vascular, pero tiene un efecto inotrópico negativo menos pronunciado en el corazón comparado con *verapamilo. Diltiacem* tiene un perfil favorable de efectos adversos.
3. **Dihidropiridinas:** esta clase de bloqueadores de los canales de calcio incluye *nifedipina* (el prototipo), *amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina* y *nisoldipina.* Estos agentes difieren en cuanto a su farmacocinética, usos aprobados e interacciones farmacológicas. Todas las dihidropiridinas tienen una afinidad mucho mayor para los canales de calcio vasculares que para los canales de calcio del corazón. Son, por lo tanto, particularmente benéficos para tratar la hipertensión. Las dihidropiridinas tienen la ventaja de que tienen muy poca interacción con otros fármacos cardiovasculares, como *digoxina* o *warfarina,* que a menudo se usan de forma concomitante con los bloqueadores de los canales de calcio.

B. Acciones

La concentración intracelular de calcio desempeña un importante papel en el mantenimiento del tono del músculo liso y en la contracción del miocardio. Los antagonistas de los canales de calcio bloquean el movimiento hacia adentro del calcio al unirse a los canales de calcio tipo L en el corazón y en el músculo liso de la vasculatura arteriolar periférica y coronaria. Esto hace que el músculo liso se relaje, dilatando sobre todo las arteriolas. Los bloqueadores de los canales de calcio no dilatan las venas.

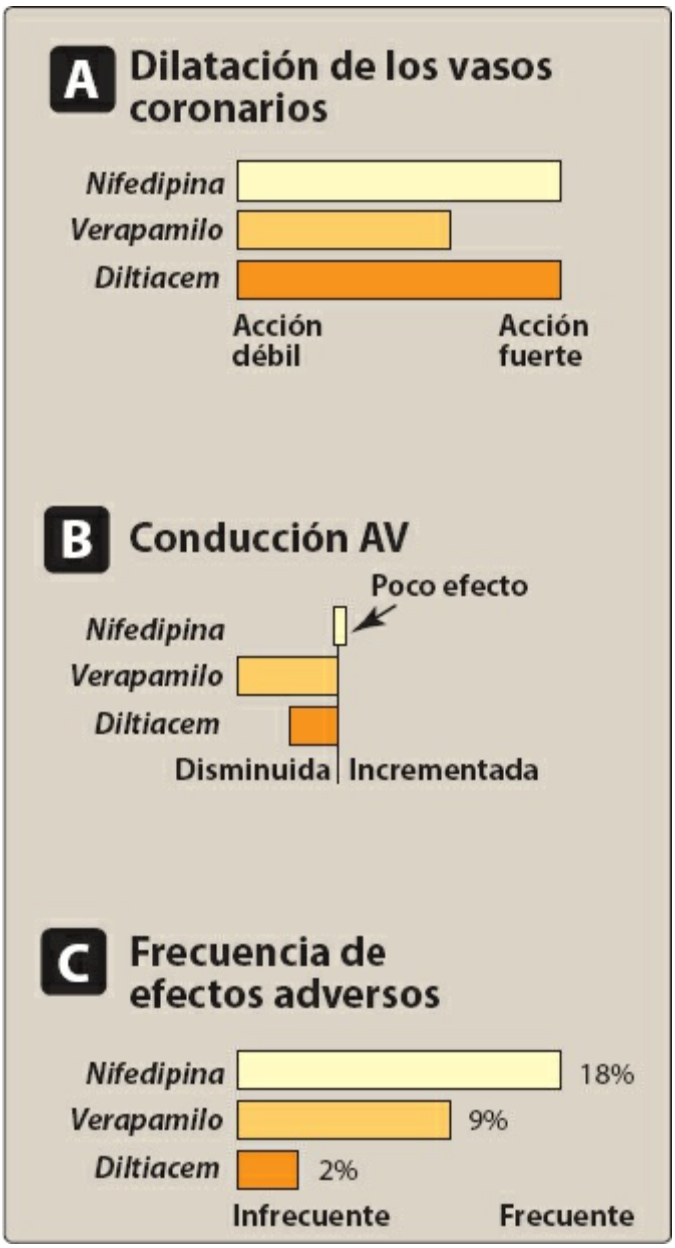


Figura 16-12
Acciones de los bloqueadores de los canales de calcio. AV = auriculoventricular.

C. Usos terapéuticos

En el manejo de la hipertensión, los bloqueadores de los canales de calcio pueden usarse como un tratamiento inicial o como un tratamiento añadido. Son útiles en el tratamiento de los pacientes hipertensos que también tienen asma, diabetes o enfermedad vascular periférica o más de una a la vez, porque a diferencia de los β-bloqueadores, no tienen el potencial de afectar de forma adversa estas condiciones. Todos los bloqueadores de los canales de calcio son útiles en el tratamiento de la angina. Además, *diltiacem* y *verapamilo* se usan en el tratamiento de la fibrilación auricular.

D. Farmacocinética

La mayoría de estos agentes tienen vidas medias breves (3 a 8 horas) después de

una dosis oral. Se cuenta con preparaciones de liberación sostenida y permiten la dosificación una vez al día. *Amlodipina* tiene una vida media muy prolongada y no requiere de una formulación de liberación sostenida.

E. Efectos adversos

El bloqueo arterioventricular de primer grado y el estreñimiento son eventos secundarios frecuentes dependientes de la dosis de *verapamilo. Verapamilo* y *diltiacem* deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca o con bloqueo auriculoventricular debido a su efecto inotrópico (fuerza de la contracción del músculo cardiaco) y dromotrópico (velocidad de conducción) negativos. El mareo, la cefalea y una sensación de fatiga causados por una disminución en la presión arterial son más frecuentes con las dihidropiridinas (figura 16-13). El edema periférico es otro efecto secundario que suele reportarse con frecuencia en esta clase. *Nifedipina* y otras dihidropiridinas pueden causar hiperplasia gingival.

XI. AGENTES BLOQUEADORES DEL α-ADRENORRECEPTOR

Los bloqueadores α-adrenérgicos usados en el tratamiento de la hipertensión incluyen *prazosina, doxazosina* y *terazosina.* Estos agentes producen un bloque competitivo de α_1-adrenorreceptores. Disminuyen la resistencia vascular periférica y reducen la presión arterial al causar relajación tanto en el músculo liso arterial como venoso. Estos fármacos solo causan cambios mínimos en el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Por lo tanto, no ocurre taquicardia a largo plazo, pero sí retención de sal y agua. A menudo ocurren taquicardia refleja e hipotensión postural al inicio del tratamiento y con aumentos de las dosis, lo que requiere un ajuste gradual lento del fármaco en dosis divididas. Debido a datos de resultado más débiles y a su perfil de efectos secundarios, los α-bloqueadores ya no se recomiendan como tratamiento inicial para la hipertensión, sino que pueden usarse para casos refractarios. Otros bloqueadores α_1 con mayor selectividad para la próstata se usan en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (*véase* el capítulo 41).

XII. AGENTES BLOQUEADORES DE LOS α/β-ADRENORRECEPTORES

Labetalol y *carvedilol* bloquean los receptores α_1, β_1 y β_2. *Carvedilol* está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión. Se ha mostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la insufi ciencia cardiaca. *Labetalol* se usa en el manejo de la hipertensión gestacional y las urgencias hipertensivas.

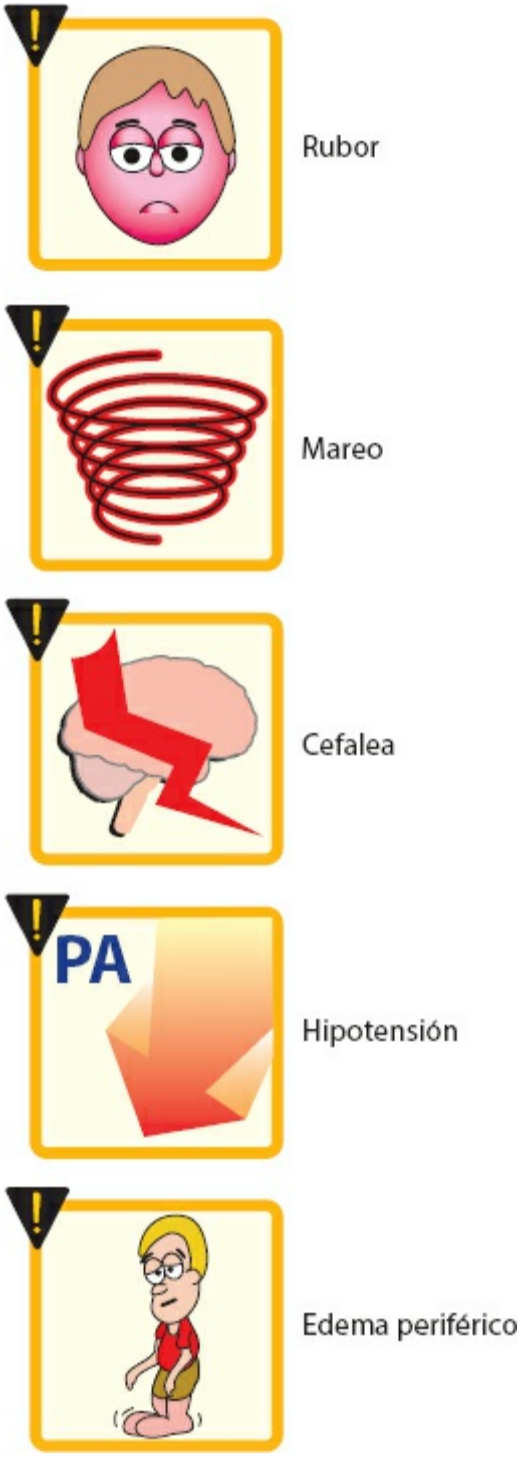


Figura 16-13
Algunos efectos adversos frecuentes de los bloqueadores de los canales de calcio.

XIII. FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL

A. Clonidina

Clonidina actúa a nivel central como un agonista α_2 para producir la inhibición de los centros vasomotores simpáticos, disminuyendo el flujo de salida simpático hacia la periferia. Esto conduce a una reducción de la resistencia periférica total y

una disminución de la presión arterial. *Clonidina* se usa sobre todo para el tratamiento de la hipertensión que no ha respondido adecuadamente al tratamiento con dos o más fármacos. *Clonidina* no disminuye el flujo sanguíneo renal o la filtración glomerular y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de la hipertensión complicada por nefropatía. *Clonidina* es bien absorbida después de su administración oral y se excreta por el riñón. También está disponible en parche transdérmico. Los efectos adversos incluyen sedación, boca seca y estreñimiento (figura 16-14). Ocurre hipertensión de rebote después de la retirada súbita de *clonidina.* El fármaco debe, por lo tanto, retirarse paulatinamente si se requiere su descontinuación.

B. Metildopa

Metildopa es un agonista α_2 que se convierte a metilnorepinefrina a nivel central para disminuir el flujo de salida adrenérgico del SNC. Los efectos secundarios más frecuentes de *metildopa* son sedación y somnolencia. Su uso es limitado debido a sus efectos adversos y la necesidad de múltiples dosis diarias. Se usa sobre todo para el manejo de hipertensión en el embarazo, en el cual tiene un récord por seguridad.

XIV. VASODILATADORES

Los relajantes de músculo liso de acción directa, como *hidralacina* y *minoxidilo,* no se usan como fármacos primarios para tratar la hipertensión. Estos vasodilatadores actúan al producir relajación del músculo liso vascular, en particular en arterias y arteriolas. Esto resulta en una diminución de la resistencia periférica y, por lo tanto, de la presión arterial. Ambos agentes producen estimulación refleja del corazón, con incremento de la contractilidad del miocardio, la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno. Estas acciones pueden llevar a angina de pecho, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca en individuos predispuestos. Los vasodilatadores también incrementan la concentración plasmática de renina, lo que resulta en retención de sodio y agua. Estos efectos secundarios indeseables pueden bloquearse con uso concomitante de un diurético (para disminuir la retención de sodio) y un β-bloqueador (para equilibrar la taquicardia refleja). En conjunto, los tres fármacos disminuyen el gasto cardiaco, el volumen de plasma y la resistencia vascular periférica. *Hidralacina* es un medicamento aceptado para controlar la presión arterial en la hipertensión inducida por el embarazo. Los efectos adversos de *hidralacina* incluyen cefalea, taquicardia, náusea, sudoración, arritmia y precipitación de angina (figura 16-15). Puede ocurrir un síndrome similar a lupus con las dosis elevadas, pero es reversible al descontinuar el fármaco. El tratamiento con *minoxidilo* causa hipertricosis (el crecimiento de vello corporal). Este fármaco se usa de forma tópica para tratar la alopecia de patrón masculino.

Figura 16-14
Algunos efectos adversos de *clonidina.*

XV. URGENCIA HIPERTENSIVA

La urgencia hipertensiva es una situación rara pero que pone en riesgo la vida caracterizada por elevaciones intensas en la presión arterial (sistólica mayor de 180 mm Hg o diastólica mayor de 120 mm Hg) con evidencia de daño a órgano blanco inminente o progresiva (p. ej., accidente vascular cerebral, infarto de miocardio). [Nota: una elevación intensa de la presión arterial sin evidencia de daño a órganos

blanco se considera una urgencia hipertensiva]. Las urgencias hipertensivas requieren de una reducción oportuna de la presión arterial con tratamiento administrado por vía intravenosa para prevenir o limitar el daño al órgano blanco. Se usa una variedad de medicamentos, incluyendo bloqueadores de los canales de calcio (*nicardipina* y *clevidipina),* vasodilatadores de óxido nítrico (*nitroprusiato* y *nitroglicerina*), antagonistas del receptor adrenérgico (*fentolamina, esmolol* y *labetalol*), el vasodilatador *hidralacina* y el agonista de dopamina *fenoldopam.* El tratamiento está dirigido al tipo de daño de órgano blanco y/o comorbilidades presentes.

XVI. HIPERTENSIÓN RESISTENTE

La hipertensión resistente se define como una presión arterial que permanece elevada (por arriba del objetivo) a pesar de la administración de un esquema óptimo de tres fármacos que incluye un diurético. Las causas más frecuentes de hipertensión resistente son mal cumplimiento, consumo excesivo de etanol, trastornos concomitantes (diabetes, obesidad, apnea del sueño, hiperaldosteronismo, consumo elevado de sal o síndrome metabólico o varias de las anteriores a la vez), medicamentos concomitantes (simpaticomiméticos, fármacos antiinflamatorios no esteroides o corticoesteroides), dosis o fármacos insuficientes y uso de fármacos con mecanismos de acción similares.

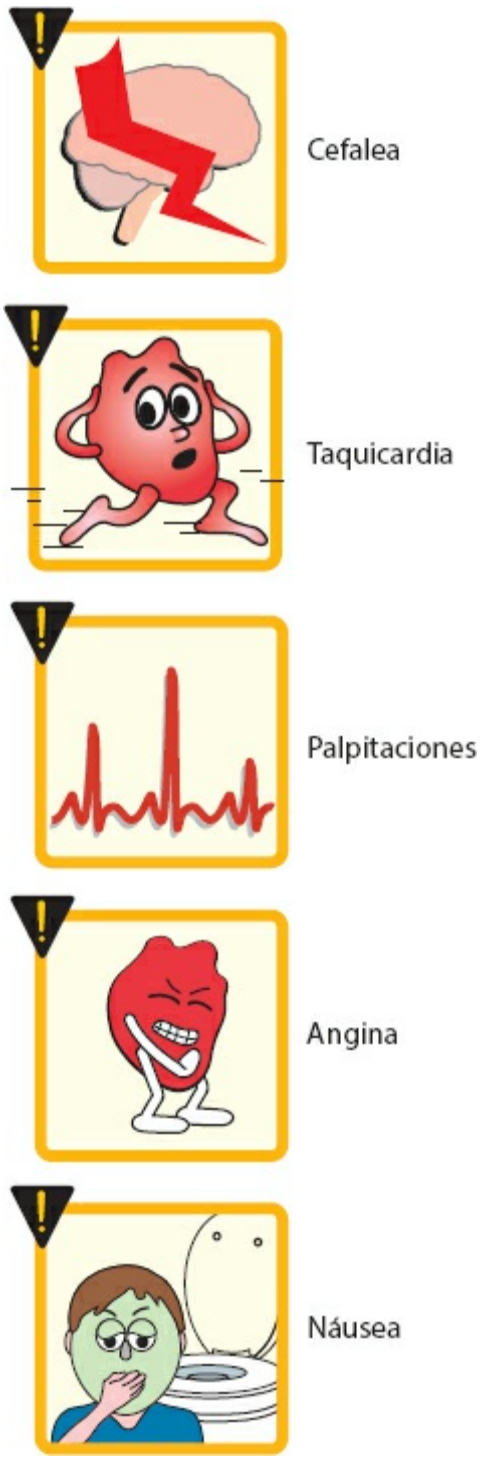


Figura 16-15
Algunos efectos adversos de hidralacina.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

16.1 Un hombre afroamericano no hispano de 55 años de edad tiene hipertensión. Sus antecedentes médicos previos también incluyen diabetes e hiperlipidemia. De acuerdo con las guías de la ACC/AHA, ¿cuál de entre las siguientes opciones representa el objetivo de presión arterial más apropiado para el paciente?

A. Menos de 140/85

B. Menos de 135/85
C. Menos de 130/80
D. Menos de 140/80

Respuesta correcta = C. Los objetivos del tratamiento difieren de acuerdo con la guía utilizada por el médico en su práctica. De acuerdo con las guías de la ACC/AHA, el objetivo de presión arterial para un paciente diabético es 130/80.

16.2 Un paciente de raza blanca no hispano de 59 años de edad se presenta para tratamiento de su hipertensión. Sus antecedentes médicos previos también incluyen diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. La presión arterial del paciente es de 150/93 (tanto ese día como en la cita previa). ¿Cuál es el tratamiento inicial recomendado para tratar la hipertensión en este paciente?

A. Enalaprilo
B. Hidralacina
C. Verapamilo
D. Metoprolol

Respuesta correcta = A. Enalaprilo es un inhibidor de la ECA y se recomienda para tratamiento de primera línea en varias poblaciones de pacientes, incluyendo aquellos que tienen una indicación relevante, como diabetes. Los otros tratamientos no se consideran de primera línea.

16.3 Un hombre de 45 años de edad se queja de estreñimiento. Recién inició con dos antihipertensivos debido a presión arterial sistólica elevada (mayor de 20 mm Hg de su objetivo). Sus medicamentos actuales incluyen lisinoprilo, clortalidona, verapamilo, rosuvastatina y aspirina. ¿Cuál es más probable que esté contribuyendo a su estreñimiento?

A. Clortalidona
B. Verapamilo
C. Aspirina
D. Lisinoprilo

Respuesta correcta = B. Algunos efectos secundarios frecuentes específicos para verapamilo incluyen estreñimiento y bloqueo auriculoventricular de primer grado, que suelen ser dependientes de la dosis. Las alteraciones electrolíticas suelen relacionarse tanto con los diuréticos (clortalidona) como con inhibidores de la ECA (lisinoprilo).

16.4 ¿Qué medicamentos antihipertensivos pueden causar el raro efecto secundario de angioedema?

A. Amlodipina
B. Fosinoprilo
C. Prazosina
D. Propranolol

Respuesta correcta = B. Los inhibidores de la ECA (fosinoprilo), bloqueadores del receptor de angiotensina (p. ej., losartán), e inhibidores de renina (aliskiren) pueden causar angioedema. La ocurrencia de angioedema es más frecuente con inhibidores de la ECA. Amlodipina puede causar mareo, cefalea y edema periférico. Prazosina puede causar taquicardia refleja e hipotensión postural. Propranolol puede causar insomnio, disminución de la libido, fatiga y bradicardia.

16.5 Una mujer de 52 años de edad tiene hipertensión descontrolada (presión arterial de 154/82 mm Hg) bajo tratamiento con lisinoprilo. Recientemente tuvo un infarto de miocardio y sus antecedentes médicos previos incluyen diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y osteoartritis. Considerando sus indicaciones destacadas, ¿qué agente puede ser apropiado añadir a su tratamiento antihipertensivo?

A. Clonidina
B. Olmesartán
C. Furosemida
D. Metoprolol

Respuesta correcta = D. La atención individual del paciente está justificada, en particular en caso de una indicación importante para cierto medicamento. Considerando su reciente infarto de miocardio, la mejor opción es un β_1-bloqueador (metoprolol). No es apropiado combinar un inhibidor de la ECA (lisinoprilo) y un bloqueador del receptor de angiotensina (olmesartán). Los otros agentes no se consideran tratamiento de primera línea y no tienen una indicación importante para su adición al esquema.

16.6 La presión arterial de un paciente con hipertensión esencial está en su objetivo con tratamiento usando enalaprilo. Desde que se inició enalaprilo, la creatinina sérica ha aumentado 25% por arriba de valores iniciales. ¿Cuál es el siguiente paso apropiado para el tratamiento con enalaprilo?

A. Descontinuar enalaprilo.
B. Reducir la dosis de enalaprilo.
C. Continuar la dosis actual de enalaprilo.
D. Aumentar la dosis de enalaprilo.

Respuesta correcta = C. La presión arterial está en su objetivo. Los electrólitos (como potasio) y la creatinina sérica deben vigilarse en pacientes que inician con inhibidores de la ECA. Los aumentos en la creatinina sérica de hasta 30% por arriba de valores iniciales son aceptables y no justifican la descontinuación o reducción del tratamiento. Debido a que la presión arterial está en su objetivo, no es necesario aumentar enalaprilo.

16.7 ¿Cuál de los siguientes resume de forma correcta una importante diferencia en las alteraciones de electrólitos relacionadas con los diuréticos tiazídicos y de asa?

A. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el potasio y los diuréticos de asa aumentan el potasio.
B. Los diuréticos tiazídicos aumentan el potasio y los diuréticos de asa disminuyen el potasio.
C. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio y los diuréticos de asa aumentan el calcio.
D. Los diuréticos tiazídicos aumentan el calcio y los diuréticos de asa disminuyen el calcio.

Respuesta correcta = D. Los diuréticos tiazídicos y los de asa disminuyen el potasio, el sodio y el magnesio. Sin embargo, los diuréticos tiazídicos aumentan el calcio (mediante una excreción urinaria reducida), en tanto que los diuréticos de asa reducen el calcio (mediante una mayor excreción urinaria).

16.8 ¿Cuál puede precipitar una crisis hipertensiva después de una suspensión abrupta del tratamiento?

A. Clonidina
B. Diltiacem
C. Valsartán
D. Hidroclorotiacida

Respuesta correcta = A. Ocurre un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático si el tratamiento con clonidina se suspende de forma abrupta después de su administración prolongada. Puede ocurrir una elevación descontrolada de la presión arterial. Los pacientes deben dejar clonidina de forma gradual en tanto que se inician otros medicamentos antihipertensivos. Los otros fármacos en la lista no producen este fenómeno.

16.9 ¿Cuál de los siguientes es un bloqueador de los canales de calcio de dihidropiridina?

A. Amlodipina
B. Metoprolol
C. Verapamilo
D. Lisinoprilo

Respuesta correcta = A. Hay tres clases de bloqueadores de los canales de calcio: no dihidropiridinas (benzotiazepinas, difenilalquilaminas) y dihidropiridinas. Amlodipina es un miembro de la clase dihidropiridina de los bloqueadores de los canales de calcio, que también incluye nifedipina y felodipina. Verapamilo es un bloqueador de los canales de calcio benzotiapina, metoprolol es un β-bloqueador y lisinoprilo es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

16.10 Un hombre de 45 años de edad ha empezado tratamiento para hipertensión y desarrollado una tos seca

persistente. ¿Cuál es más probable que sea responsable de este efecto secundario?

A. Lisinoprilo
B. Losartán
C. Nifedipina
D. Atenolol

Respuesta correcta = A. Es más probable que la tos sea un efecto adverso del inhibidor de la ECA lisinoprilo. Losartán es un bloqueador del receptor de angiotensina que tiene los mismos efectos benéficos de un inhibidor de la ECA, pero tiene menos probabilidades de producir tos. Nifedipina y atenolol no causan este efecto secundario.

Diuréticos

17

Zachary L. Cox

I. GENERALIDADES

Los diuréticos son fármacos que aumentan el volumen de orina excretada. La mayoría de los agentes diuréticos son inhibidores de los transportadores de iones renales que disminuyen la reabsorción de Na^+ en diferentes sitios de la nefrona. Como resultado, Na^+ y otros iones entran a la orina en cantidades mayores de lo normal junto con agua, que se transporta de forma pasiva para mantener un equilibrio osmótico. Así, los diuréticos aumentan el volumen de la orina y a menudo cambian su pH, así como la composición iónica de la orina y la sangre. El efecto diurético de las diferentes clases de diuréticos varía de forma considerable con el sitio de acción. Además de los inhibidores del transporte de iones, otros tipos de diuréticos incluyen diuréticos osmóticos, antagonistas de aldosterona e inhibidores de la anhidrasa carbónica. Si bien los diuréticos se usan más a menudo para el manejo de la retención excesiva de líquido (edema), muchos agentes dentro de esta clase se prescriben para indicaciones no diuréticas o para efectos sistémicos además de sus acciones en el riñón. Algunos ejemplos, que se analizan más adelante, incluyen el uso de tiazidas en la hipertensión, el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica en el glaucoma y el uso de antagonistas de la aldosterona en la insuficiencia cardiaca. En este capítulo, los fármacos diuréticos (figura 17-1) se analizan de acuerdo con la frecuencia de su uso.

II. REGULACIÓN NORMAL DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS POR LOS RIÑONES

Aproximadamente 16 a 20% del plasma sanguíneo que entra a los riñones se filtra desde los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman. El filtrado, aunque normalmente libre de proteínas y células sanguíneas, contiene la mayoría de los componentes plasmáticos de bajo peso molecular en concentraciones similares a las que se encuentran en plasma. Estos incluyen glucosa, bicarbonato de sodio, aminoácidos y otros solutos orgánicos, así como electrólitos, como Na^+, K^+ y Cl^-. El riñón regula la composición iónica y el volumen de la orina mediante reabsorción activa o secreción de iones y/o reabsorción pasiva del agua en cinco zonas funcionales a lo largo de la nefrona: 1) los túbulos contorneados proximales, 2) el asa de Henle descendente, 3) el asa de Henle ascendente, 4) los túbulos contorneados distales y 5) los túbulos y conductos recolectores (figura 17-2).

A. Túbulo contorneado proximal

En el túbulo contorneado proximal ubicado en la corteza del riñón se reabsorben casi toda la glucosa, bicarbonato, aminoácidos y otros metabolitos (figura 17-3). Aproximadamente 65% del Na^+ (y agua) filtrado se reabsorbe. Considerando la elevada permeabilidad de agua, alrededor de 60% del agua se reabsorbe a partir de la luz a la sangre para mantener una igualdad osmolar. El cloro entra a la luz del túbulo a cambio de un anión, como oxalato, así como de forma paracelular a través de la luz. El Na^+ que se reabsorbe se bombea hacia el intersticio mediante la bomba de Na^+/K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa). La anhidrasa carbónica en la membrana luminal y el citoplasma de las células tubulares proximales modulan la reabsorción de bicarbonato. A pesar de tener el mayor porcentaje de Na^+ filtrado que se reabsorbe, los diuréticos que funcionan en el túbulo contorneado proximal exhiben débiles propiedades diuréticas. La presencia de un área de alta capacidad para reabsorción de Na^+ y agua (asa de Henle) distal al túbulo contorneado proximal permite la reabsorción de Na^+ y agua que se mantienen en la luz por los diuréticos que actúan en el túbulo contorneado proximal y limita la diuresis efectiva.

Figura 17-1

Resumen de fármacos diuréticos.

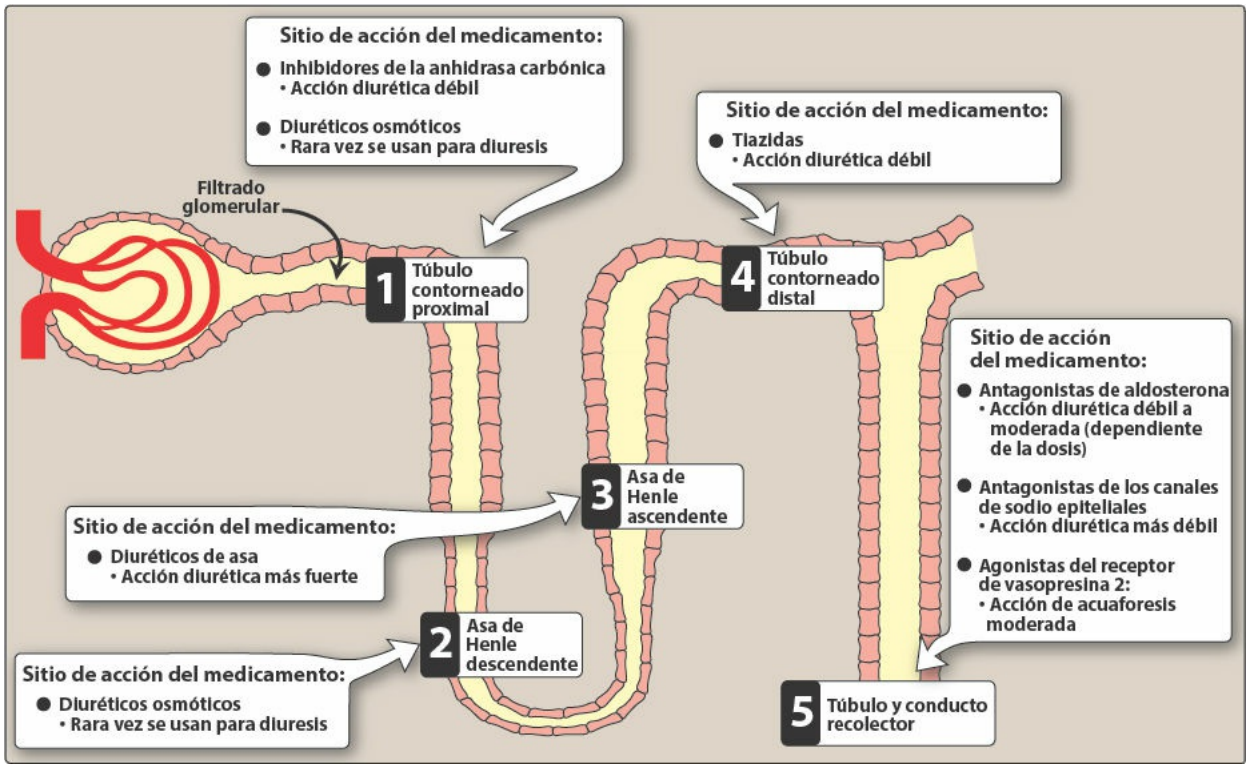


Figura 17-2
Principales ubicaciones de intercambio de iones y agua en la nefrona, que muestra sitios de acción de los fármacos diuréticos.

El túbulo proximal es el sitio de los sistemas secretores de ácidos y bases orgánicos. El sistema secretor de ácido orgánico, ubicado en el tercio medio del túbulo proximal, secreta una variedad de ácidos orgánicos, como ácido úrico, algunos antibióticos y diuréticos, desde el torrente sanguíneo hacia la luz tubular proximal. El sistema secretor de ácido orgánico es saturable y los fármacos diuréticos en el torrente sanguíneo compiten por la transferencia con los ácidos orgánicos endógenos, como el ácido úrico. También puede ocurrir una variedad de otras interacciones. Por ejemplo, *probenecid* interfiere con la secreción de *penicilina*. El sistema secretor de bases orgánicas, ubicado en los segmentos superior y medio del túbulo proximal, es responsable de la secreción de creatinina y colina.

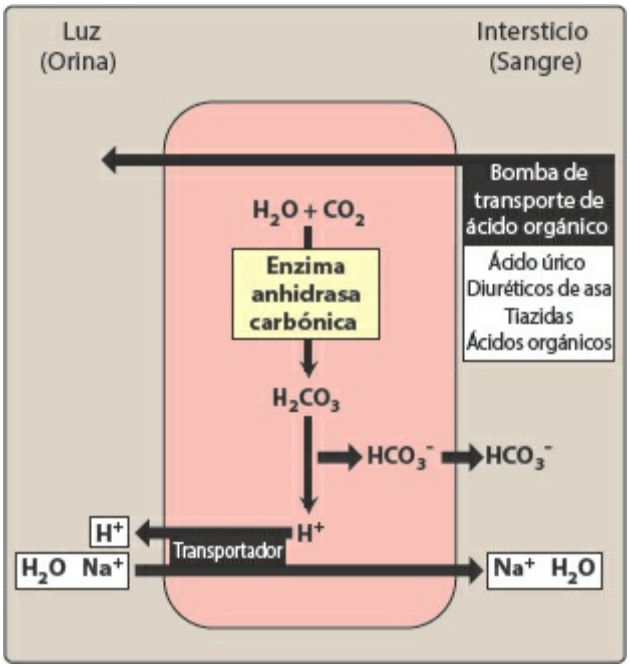


Figura 17-3
Célula del túbulo contorneado proximal.

B. Asa de Henle descendente

El filtrado restante, que es isotónico, entra a continuación al tramo descendente del asa de Henle y pasa hacia la médula del riñón. La osmolaridad aumenta a lo largo de la porción descendente del asa de Henle debido al mecanismo de contracorriente que es responsable de la absorción de agua. Esto resulta en un líquido tubular con un aumento del triple en la concentración de Na^+ y Cl^-. Los diuréticos osmóticos ejercen parte de su acción en esta región.

C. Asa de Henle ascendente

Las células del epitelio tubular ascendente son únicas porque son impermeables al agua. La reabsorción activa de Na^+, K^+ y Cl^- está mediada por el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (figura 17-4). Tanto Mg^{2+} como Ca^{2+} se reabsorben a través de la vía paracelular. Así, el asa ascendente diluye el líquido tubular y aumenta la osmolaridad del intersticio medular. Aproximadamente 25 a 30% del cloruro de sodio filtrado se absorbe aquí. Debido a que el asa de Henle ascendente es un importante sitio de reabsorción de sal y no hay segmentos distales capaces de una reabsorción significativa de Na^+ y agua, los fármacos que afectan este sitio, como los diuréticos de asa, tienen el mayor efecto diurético.

D. Túbulo contorneado distal

Las células del túbulo contorneado distal también son impermeables al agua. Alrededor de 5 a 10% del cloruro de sodio filtrado se reabsorbe a través del transportador de Na^+/Cl^-, el objetivo de los diuréticos tiazídicos. La reabsorción de calcio, bajo la regulación de la hormona paratiroidea, está medida por un canal apical y después se transporta por el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} al líquido

intersticial (figura 17-5).

E. Túbulo y conducto recolector

Las principales células del conducto y el túbulo recolector son responsables del transporte de Na^+, K^+ y agua, en tanto que las células intercaladas afectan la secreción de H^+ (figura 17-6). Aproximadamente 1 a 2% del sodio filtrado entra a las células principales a través de los canales de sodio epiteliales que se inhiben por *amilorida* y *triamtereno*. Una vez en el interior de la célula, la reabsorción de Na^+ depende de la bomba de Na^+/K^+-ATPasa para su transporte hacia la sangre. Los receptores de aldosterona en las células principales influyen sobre la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. Aldosterona aumenta la síntesis de los canales de sodio epitelial y de la bomba de Na^+/K^+-ATPasa para aumentar la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. La hormona antidiurética (ADH; vasopresina) se une a los receptores V2 para promover la reabsorción de agua a través de los canales de acuaporina.

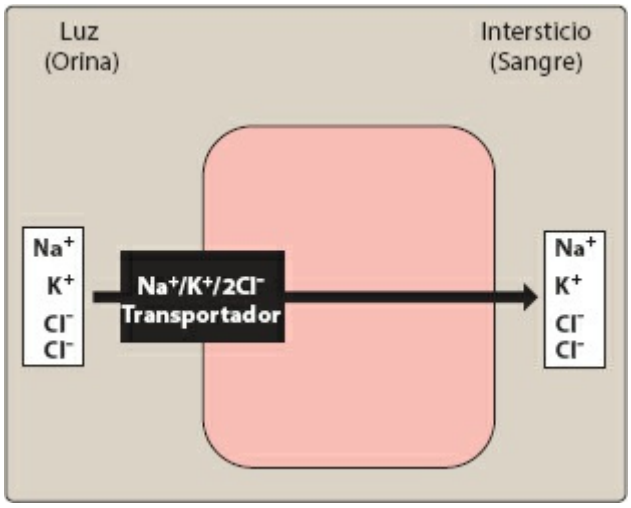


Figura 17-4
Célula del asa de Henle ascendente.

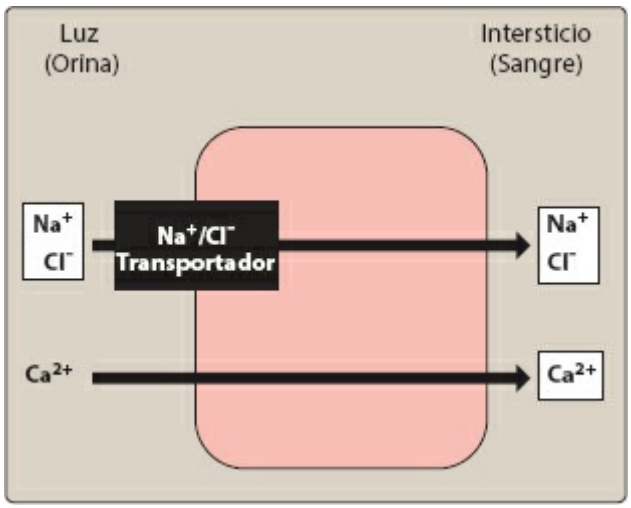


Figura 17-5

Célula del túbulo contorneado distal.

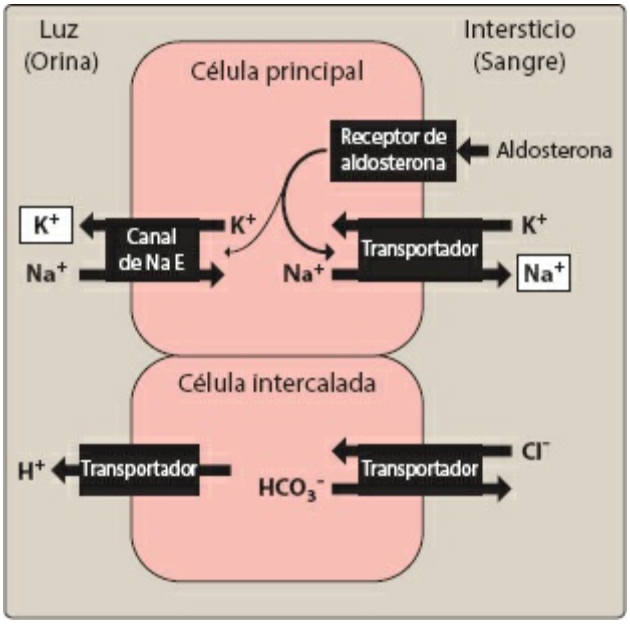


Figura 17-6
Células del túbulo y el conducto recolector. Canal Na E = canal de sodio epitelial.

III. TIAZIDAS

Las tiazidas son los diuréticos usados más ampliamente debido a sus efectos antihipertensivos. Sin embargo, la eficacia de las tiazidas para la hipertensión no depende por completo de sus acciones diuréticas. Estos agentes también reducen la resistencia vascular periférica con el tratamiento a largo plazo. A pesar de ser derivados de sulfonamida, las tiazidas por lo general no causan reacciones de hipersensibilidad en pacientes con alergias a los antimicrobianos de sulfonamida, como *sulfametoxazol.* Todas las tiazidas afectan al túbulo contorneado distal (figura 17-2) y todas tienen efectos diuréticos máximos iguales, que difieren solo en su potencia. Las tiazidas en ocasiones se denominan "diuréticos de techo bajo" debido a que el aumentar la dosis por arriba de las dosis terapéuticas normales no promueve una respuesta diurética adicional.

A. Tiazidas

Clorotiazida fue la primera tiazida con actividad oral, aunque *hidroclorotiazida* y *clortalidona* se usan ahora con mucho más frecuencia debido a una mejor biodisponibilidad. *Hidroclorotiazida* es más potente, de modo que la dosis requerida es considerablemente menor que con *clorotiazida,* pero su eficacia es comparable con la del fármaco original. En todos los demás aspectos, *hidroclorotiazida* se parece a *clorotiazida. Clortalidona* es aproximadamente el doble de potente que *hidroclorotiazida. Clortalidona, indapamida* y *metolazona* se conocen como diuréticos tipo tiazida debido a que carecen de la estructura química característica de benzotiadizina; sin embargo, su mecanismo de acción, sus indicaciones y sus efectos adversos son similares a los de *hidroclorotiazida.*

1. **Mecanismo de acción:** los diuréticos tiazídicos y similares a tiazida actúan sobre todo en el túbulo contorneado distal para disminuir la reabsorción de Na^+ mediante la inhibición del cotransportador de Na^+/Cl^- (figura 17-5). Como resultado, estos fármacos aumentan la concentración de Na^+ y Cl^- en el líquido tubular. Las tiazidas deben excretarse hacia la luz tubular en el túbulo contorneado distal para ser efectivas (figura 17-3). Por lo tanto, la función renal decreciente reduce los efectos diuréticos. Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden persistir incluso cuando la filtración glomerular está por debajo de 30 mL/min/1.73m^2. Sin embargo, la hipertensión a este nivel de disfunción renal suele verse exacerbada por hipervolemia, lo que requiere un cambio a diuréticos de asa para estado de volumen y, por lo tanto, control de la presión arterial. La eficacia de las tiazidas puede disminuir con el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como *indometacina,* que inhibe la producción de las prostaglandinas renales, con lo que se reduce el flujo de sangre renal.

2. **Acciones**

   a. **Aumento de la excreción de Na^+ y Cl^-:** los diuréticos tiazídicos y tipo tiazida causan diuresis con aumento de la excreción de Na^+ y Cl^-, lo que puede resultar en la excreción de orina muy hiperosmolar (concentrada). Este último efecto es único, debido a que las otras clases de diuréticos tienen pocas probabilidades de producir una orina hiperosmolar. En la figura 17-7 se delinean los cambios relativos en la composición iónica de la orina con diuréticos tiazídicos y tipo tiazida.

   b. **Disminución de la excreción urinaria de calcio:** los diuréticos tiazídicos y tipo tiazida disminuyen el contenido de Ca^{2+} de la orina al promover la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo contorneado distal donde la hormona paratiroidea regula la reabsorción.

   c. **Reducción de la resistencia vascular periférica:** una reducción inicial en la presión arterial resulta de una disminución en el volumen sanguíneo y, por lo tanto, una disminución en el gasto cardiaco. Con el tratamiento continuo, el volumen de sangre regresa a valores iniciales. Sin embargo, los efectos antihipertensivos continúan, resultado de una resistencia vascular periférica reducida causada por relajación del músculo liso arteriolar.

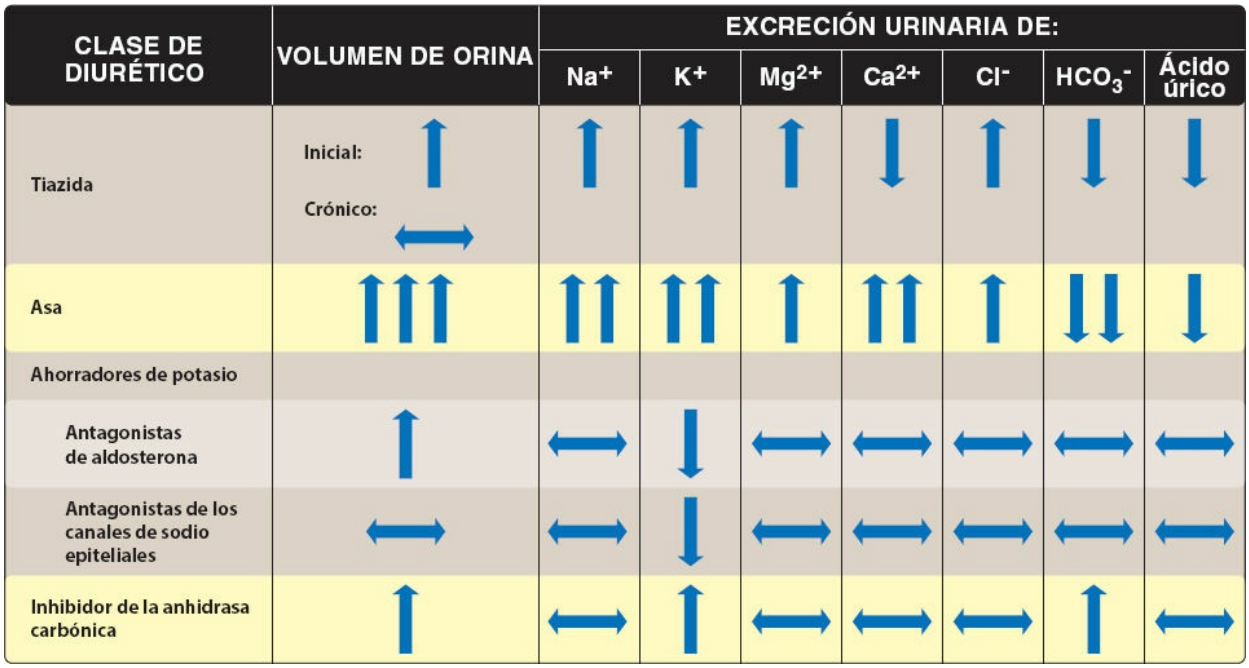


Figura 17-7
Excreción urinaria por tratamiento con diuréticos.

3. Usos terapéuticos

a. Hipertensión: en clínica, las tiazidas son la base del tratamiento antihipertensivo, debido a que no son costosas, son convenientes de administrar y bien toleradas. La presión arterial puede reducirse con una dosis diaria de tiazida. A dosis equipotentes a *hidroclorotiazida, clortalidona* se considera una opción preferida por algunos médicos debido a su vida media más prolongada (50 a 60 horas) y un mejor control de la presión arterial a lo largo de todo el día. Sin embargo, las guías de tratamiento actuales para hipertensión no recomiendan ninguna tiazida de forma preferencial.

b. Insuficiencia cardiaca: los diuréticos de asa (no tiazidas) son los diuréticos de elección para reducir el volumen extracelular en la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los diuréticos tiazídicos pueden añadirse en pacientes resistentes a los diuréticos de asa, con monitorización cuidadosa para detectar hipopotasemia. *Metolazo na* es el utilizado con mayor frecuencia como una adición a los diuréticos de asa, aunque hay una falta de evidencia de que sea más efectiva que otras tiazidas para esta indicación cuando se administra a dosis equipotentes. Históricamente, las tiazidas se prescribían para administrarse 30 minutos antes de los diuréticos de asa para permitir que la tiazida tuviera tiempo de alcanzar el sitio de acción cuando se combinaba con diuresis aumentada en la resistencia a diuréticos. Esta práctica no es necesaria y no se apoya en la práctica actual.

c. Hipercalciuria: las tiazidas pueden ser útiles para tratar la hipercalciuria idiopática y los cálculos de oxalato de calcio en las vías urinarias, debido a que inhiben la excreción urinaria de Ca^{2+}.

d. Diabetes insípida: las tiazidas tienen la capacidad única de producir orina hiperosmolar. Las tiazidas pueden utilizarse como tratamiento de la diabetes insípida nefrógena. El volumen de orina en estos individuos puede caer de 11 a cerca de 3 L/día cuando se tratan con tiazidas.

4. **Farmacocinética:** como clase, las tiazidas son efectivas por vía oral, con una biodisponibilidad de 60 a 70%. *Clorotiazida* tiene una biodisponibilidad mucho menor (15 a 30%) y es la única tiazida con una forma de dosis intravenosa. La mayoría de las tiazidas toman de 1 a 3 semanas para producir una reducción estable en la presión arterial y exhiben una vida media prolongada (aproximadamente 10 a 15 horas). *Indapamida* difiere de la clase debido a que pasa por metabolismo hepático y se excreta tanto en la orina como en la bilis. La mayoría de las tiazidas se excretan de forma primaria sin cambios en la orina.

5. **Efectos adversos:** estos incluyen sobre todo problemas en el equilibrio de líquidos y electrólitos (figura 17-8).

   a. Hipopotasemia: la hipopotasemia es el problema más frecuente con los diuréticos tiazídicos. Debido a que las tiazidas aumentan el Na^+ en el filtrado que llega al túbulo distal, también se intercambia más K^+ por Na^+, resultando en una continua pérdida de K^+ del cuerpo con el uso prolongado de estos fármacos. Así, el K^+ sérico debe medirse de forma periódica (con mayor frecuencia al principio del tratamiento) para monitorizar el desarrollo de hipopotasemia. Puede ser necesaria la suplementación con potasio o la combinación con un diurético ahorrador de potasio. Las dietas bajas en sodio reducen el agotamiento de potasio causado por los diuréticos tiazídicos.

   b. Hipomagnesemia: la pérdida urinaria de magnesio puede conducir a hipomagnesemia.

   c. Hiponatremia: la hiponatremia puede desarrollarse debido a elevación de la ADH, así como a una menor capacidad de dilución de los riñones y aumento de la sed.

   d. Hiperuricemia: las tiazidas aumentan el ácido úrico en suero al disminuir la cantidad de ácido que se excreta a través de competencia en el sistema secretor de ácido orgánico. Al ser insoluble, el ácido úrico se deposita en las articulaciones y puede precipitar una crisis de gota en individuos predispuestos. Por lo tanto, las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con gota o concentraciones elevadas de ácido úrico.

   e. Hipovolemia: puede causar hipotensión ortostática o aturdimiento.

   f. Hipercalcemia: las tiazidas inhiben la secreción de Ca^{2+}, conduciendo en ocasiones a hipercalcemia (concentraciones elevadas de Ca^{2+} en la sangre).

   g. Hiperglucemia: el tratamiento con tiazidas puede conducir a elevaciones leves en la glucosa sérica, posiblemente debido a una alteración en la

liberación de insulina relacionada con la hipopotasemia. Los pacientes con diabetes siguen beneficiándose del tratamiento con tiazidas pero debe vigilarse la glucosa para valorar la necesidad de un ajuste en el tratamiento de la diabetes si se inician tiazidas.

Figura 17-8
Resumen de efectos adversos que suelen observarse con las tiazidas y los medicamentos similares a tiazidas.

IV. DIURÉTICOS DE ASA

Bumetanida, furosemida, torsemida y *ácido etacrínico* tienen su mayor acción diurética sobre el tramo ascendente del asa de Henle (figura 17-2). De todos los diuréticos, estos fármacos tienen la mayor eficacia para movilizar Na^+ y Cl^- del cuerpo, produciendo cantidades copiosas de orina. De forma similar a las tiazidas, los diuréticos de asa por lo general no causan reacciones de hipersensibilidad en pacientes con alergias a los antimicrobianos sulfonamida como *sulfametoxazol* debido a diferencias estructurales en su derivado de sulfonamida. *Furosemida* es el más usado de estos fármacos. El uso de *bumetanida* y *torsemida* está aumentando, ya que estos agentes tienen una mejor biodisponibilidad y son más potentes comparados con *furosemida.* El *ácido etacrínico* se usa en casos raros debido a su perfil de efectos adversos.

A. Bumetanida, furosemida, torsemida y ácido etacrínico

1. Mecanismo de acción: los diuréticos de asa inhiben el cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana luminal en el tramo ascendente del asa de Henle (figura 17-4). Por lo tanto, la reabsorción de estos iones hacia la médula renal está disminuida. Al reducir la presión osmótica en la médula, se reabsorbe menos agua desde los segmentos permeables al agua, como el asa de Henle descendente, causando diuresis. Estos agentes tienen el mayor efecto diurético de todos los diuréticos debido a que el asa ascendente explica la reabsorción de 25 a 30% del NaCl filtrado y los sitios corriente abajo no son capaces de compensar el aumento en la carga de Na^+. Los diuréticos de asa deben excretarse hacia la luz tubular en el túbulo contorneado proximal para ser efectivos (figura 17-3). Los AINE inhiben a síntesis de prostaglandina renal y pueden reducir la acción diurética de los diuréticos de asa.

2. Acciones

a. Diuresis: los diuréticos de asa causan diuresis incluso en pacientes con una función renal deficiente o una falta de respuesta a otros diuréticos. Los cambios en la composición de la orina inducidos por los diuréticos de asa se muestran en la figura 17-7.

Los diuréticos de asa exhiben una curva de dosis-respuesta sigmoidal (en forma de "S") con tres partes: un efecto de umbral, un aumento rápido en la diuresis con pequeños cambios en la concentración farmacológica y un efecto de techo (figura 17-9). Debe elegirse una dosis para cruzar el umbral de respuesta, que es específico de cada paciente. El reducir la dosis efectiva con la intención de una reducción en la diuresis puede resultar en ausencia de diuresis, si la concentración de diuréticos de asa cae por debajo del umbral de respuesta. De igual modo, el aumentar la dosis efectiva puede no causar más diuresis debido al efecto de techo. Así, después de determinar una dosis diurética efectiva, el médico debe modificar la frecuencia de administración para aumentar o disminuir la diuresis diaria.

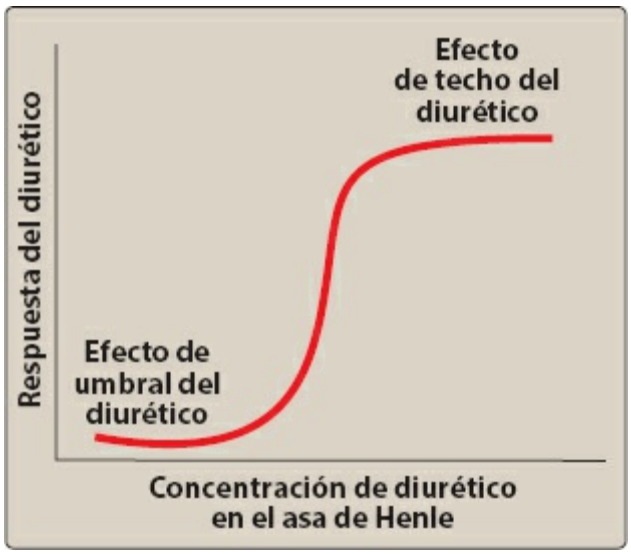


Figura 17-9
Curva de dosis-respuesta de los diuréticos de asa.

b. Aumento de la excreción urinaria de calcio: a diferencia de las tiazidas, los diuréticos de asa aumentan el contenido de Ca^{2+} en la orina. En pacientes con concentraciones séricas normales de Ca^{2+}, no ocurre hipocalcemia debido a que el Ca^{2+} se reabsorbe en el túbulo contorneado distal.

c. Venodilatación: antes de sus acciones diuréticas, los diuréticos de asa causan venodilatación aguda y reducen las presiones de llenado ventricular izquierdo a través de una mayor síntesis de prostaglandinas.

3. Usos terapéuticos:

a. Edema: los diuréticos de asa son los fármacos de elección para el tratamiento del edema pulmonar y el edema periférico agudo/crónico causado por insuficiencia cardiaca o afección renal. Debido a su rápido inicio de acción, sobre todo cuando se administran por vía intravenosa, los fármacos son útiles en situaciones de urgencia como edema pulmonar agudo.

b. Hipercalcemia: los diuréticos de asa (junto con la hidratación) también son útiles para tratar la hipercalcemia, debido a que estimulan la excreción de Ca^{2+} tubular.

c. Hiperpotasemia: los diuréticos de asa pueden usarse con o sin reemplazo del líquido intravenoso para el tratamiento de la hiperpotasemia.

4. Farmacocinética: los diuréticos de asa se administran por vía oral o parenteral. *Furosemida* tiene una biodisponibilidad impredecible de 10 a 90% después de su administración oral. *Bumetanida* y *torsemida* tienen una biodisponibilidad confiable de 80 a 100%, lo que hace que estos agentes se prefieran para tratamiento oral. La duración de acción es de aproximadamente 6 horas para *furosemida* y *bumetanida* y moderadamente más prolongada para *torsemida,* lo

que permite a los pacientes predecir la ventana de diuresis.

5. **Efectos:** los problemas con líquidos y electrólitos son los efectos adversos predominantes (figura 17-10).

   a. **Hipovolemia aguda:** los diuréticos de asa pueden causar una reducción intensa y rápida del volumen sanguíneo, con la posibilidad de hipotensión, choque y arritmias cardiacas.

   b. **Hipopotasemia:** la carga pesada de Na^+ presentada al túbulo recolector resulta en un mayor intercambio de Na^+ tubular para K^+, lo que conduce a hipopotasemia, el efecto adverso más frecuente de los diuréticos de asa. La pérdida de K^+ de las células a cambio de H^+ conduce a alcalosis hipopotasiémica. El uso de diuréticos ahorradores de potasio o de suplementación con K^+ puede prevenir el desarrollo de hipopotasemia.

   c. **Hipomagnesemia:** la pérdida urinaria de magnesio puede conducir a hipomagnesemia.

   d. **Ototoxicidad:** puede ocurrir hipoacusia reversible o permanente con los diuréticos de asa, en especial cuando se infunden por vía intravenosa a una velocidad rápida, a dosis elevadas o cuando se usan en conjunto con otros fármacos ototóxicos (p. ej., antibióticos aminoglucósidos). Con la dosificación actual y velocidades de infusión apropiadas, la ototoxicidad es una ocurrencia rara. El *ácido etacrínico* es el que tiene más probabilidades de causar ototoxicidad. Aunque menos frecuente, la función vestibular también puede verse afectada e inducir vértigo.

Figura 17-10
Resumen de efectos adversos que suelen observarse con los diuréticos de asa.

e. Hiperuricemia: los diuréticos de asa compiten con el ácido úrico por los sistemas secretores renales, con lo que bloquean su secreción y, a su vez, puede causar o exacerbar las crisis gotosas.

V. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Los diuréticos ahorradores de potasio actúan en los túbulos colectores para inhibir la

reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ (figura 17-6). Las concentraciones de potasio deben vigilarse en pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio. Estos fármacos deben usarse con precaución en la disfunción renal moderada y evitarse en pacientes con disfunción renal grave debido al riesgo elevado de hiperpotasemia. Dentro de esta clase, hay fármacos con dos mecanismos de acción distintivos con diferentes indicaciones de uso: antagonistas de aldosterona y bloqueadores de los canales de sodio epiteliales. Los cambios en la composición de la orina inducidos por los diuréticos ahorradores de potasio se muestran en la figura 17-7.

A. Antagonistas de la aldosterona: espironolactona y eplerenona

1. **Mecanismo de acción:** *espironolactona* y *eplerenona* son esteroides sintéticos que antagonizan los receptores de aldosterona. Esto previene la translocación del complejo receptor hacia el núcleo de la célula blanco, lo que a la larga resulta en una falta de proteínas intracelulares que estimulan los sitios de intercambio de Na^+/K^+ del túbulo recolector. Así, los antagonistas de aldosterona previenen la reabsorción de Na^+ y, por lo tanto, la secreción de K^+ y H^+. *Eplerenona* es más selectiva para los receptores de aldosterona y causa menos efectos endocrinos (ginecomastia) que *espironolactona,* que también se une a los receptores de progesterona y andrógeno.

2. **Acciones:** *espironolactona* y *eplerenona* antagonizan los receptores de aldosterona en los sitios renales, lo que causa diuresis, y en los sitios no renales, lo que causa otros efectos. En la mayoría de los es tados edematosos, las concentraciones en sangre de aldosterona son elevadas, lo que causa retención de Na^+. *Espironolactona* antagoniza la actividad de aldosterona, lo que resulta en la retención de K^+ y la excreción de Na^+.

3. **Usos terapéuticos**

   a. **Edema:** los antagonistas de aldosterona son diuréticos particularmente efectivos cuando se usan en dosis elevadas para edema relacionado con hiperaldosteronismo secundario, como cirrosis hepática y síndrome nefrótico. *Espironolactona* es el diurético de elección en pacientes con cirrosis hepática con líquido en la cavidad peritoneal (ascitis). En contraste, en pacientes que no tienen concentraciones circulantes significativas de aldosterona, hay un efecto diurético mínimo con el uso de este fármaco.

   b. **Hipopotasemia:** aunque los antagonistas de aldosterona tienen una baja eficacia para movilizar Na^+ del cuerpo en comparación con otros diuréticos, tienen la útil propiedad de causar retención de K^+. Estos agentes suelen administrarse junto con diuréticos tiazídicos o de asa para prevenir la excreción de K^+ que ocurre con estos diuréticos.

   c. **Insuficiencia cardiaca:** los antagonistas de aldosterona se emplean a dosis menores para prevenir remodelación miocárdica mediada por aldosterona. Se ha mostrado que el uso de estos agentes disminuye la mortalidad

relacionada con insuficiencia cardiaca, en particular en aquellos con una fracción de expulsión reducida.

d. **Hipertensión resistente:** la hipertensión resistente, definida por el uso de tres o más medicamentos sin alcanzar el objetivo de presión arterial, a menudo responde bien a los antagonistas de aldosterona. Este efecto puede apreciarse en aquellos con o sin concentraciones elevadas de aldosterona.

e. **Síndrome de ovario poliquístico:** *espironolactona* se utiliza a menudo fuera de indicación para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Bloquea los receptores de andrógenos e inhibe la síntesis de esteroides en dosis elevadas, con lo que ayuda a compensar las concentraciones elevadas de andrógenos que se observan en este trastorno.

4. **Farmacocinética:** tanto *espironolactona* como *eplerenona* se absorben bien después de su administración oral. *Espironolactona* se metaboliza extensamente y se convierte a varios metabolitos activos, que contribuyen a los efectos terapéuticos. *Eplerenona* se metaboliza por el citocromo P450 3A4.

5. **Efectos adversos**

a. **Hiperpotasemia:** el efecto secundario más frecuente, hiperpotasemia, es dependiente de la dosis y aumenta con la disfunción renal o el uso de otros agentes ahorradores de potasio, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y suplementos de potasio.

b. **Ginecomastia:** *espironolactona,* pero no *eplerenona,* puede inducir ginecomastia en aproximadamente 10% de los pacientes del sexo masculino e irregularidades menstruales en las del sexo femenino.

B. Triamtereno y amilorida

Triamtereno y *amilorida* bloquean los canales de sodio epiteliales, lo que resulta en una disminución en el intercambio de Na^+/K^+. Aunque tienen una acción diurética ahorradora de K^+ similar a la de los antagonistas de aldosterona, su capacidad para bloquear el sitio de intercambio de Na^+/K^+ en el túbulo recolector no depende de la presencia de aldosterona. Al igual que los antagonistas de aldosterona, estos agentes no son unos diuréticos muy eficaces. Tanto *triamtereno* como *amilorida* suelen usarse en combinación con otros diuréticos, casi únicamente por sus propiedades ahorradoras de potasio.

VI. INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida y otros inhibidores de la anhidrasa carbónica se usan con mayor frecuencia por sus otras acciones farmacológicas que por su efecto diurético, debido a que son mucho menos eficaces que los diuréticos tiacídicos o de asa.

A. Acetazolamida

1. **Mecanismo de acción:** *acetazolamida* inhibe la anhidrasa carbónica ubicada en

un sitio intracelular (citoplasma) y en la membrana apical del epitelio tubular proximal (figura 17-3). [Nota: la anhidrasa carbónica cataliza la reacción de CO_2 y H_2O que conduce a H_2CO_3, que se ioniza de forma espontánea a H^+ y HCO_3^- (bicarbonato)]. La menor capacidad para intercambiar Na^+ por H^+ en presencia de *acetazolamida* resulta en una diuresis leve. Además, HCO_3^- se retiene en la luz, con una elevación marcada en el pH urinario. La pérdida de HCO_3^- causa acidosis metabólica hiperclorémica. Los cambios en la composición de los electrólitos urinarios inducidos por *acetazolamida* se resumen en la figura 17-7.

2. Usos terapéuticos

a. Glaucoma: *acetazolamida* oral disminuye la producción de humor acuoso y reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico, probablemente al bloquear la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar del ojo. Los inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica, como *dorzolamida* y *brinzolamida,* tienen la ventaja de no causar efectos sistémicos.

b. Mal de montaña: *acetazolamida* puede usarse en la profilaxis de los síntomas del mal de montaña. *Acetazolamida* previene la debilidad, la falta de aliento, el mareo, la náusea y el edema tanto cerebral como pulmonar característico del síndrome.

3. Farmacocinética: *acetazolamida* puede administrarse por vía oral o intravenosa. Está unida a proteínas aproximadamente en 90% y se elimina por vía renal tanto por secreción tubular activa como por reabsorción pasiva.

4. Efectos adversos: pueden ocurrir acidosis metabólica (leve), agotamiento de potasio, formación de cálculos renales, somnolencia y parestesias. El fármaco debe evitarse en pacientes con cirrosis hepática, debido a que puede conducir a una disminución en la excreción de NH_4^+.

VII. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Un número de sustancias químicas simples e hidrofílicas que se filtran a través del glomérulo, como *manitol,* resultan en diuresis (figura 17-2). Las sustancias filtradas que sufren poca o ninguna reabsorción resultan en una mayor osmolaridad del líquido tubular. Esto previene una reabsorción adicional de agua en el asa de Henle descendente y el túbulo contorneado proximal, lo que resulta en diuresis osmótica con poca excreción adicional de Na^+ (acuaresis). Por lo tanto, estos agentes no son útiles para tratar condiciones en que ocurre retención de Na^+. Se usan para mantener el flujo de orina después de la ingestión tóxica aguda de sustancias capaces de producir insuficiencia renal aguda. Los diuréticos osmóticos son una base del tratamiento para pacientes con aumento de la presión intracraneal. [Nota: *manitol* no se absorbe cuando se administra por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa]. Los efectos adversos incluyen deshidratación y expansión de agua

extracelular por los efectos osmóticos en la circulación sistémica. La expansión de agua extracelular ocurre debido a que la presencia de *manitol* en el líquido extracelular extrae agua de las células y causa hiponatremia hasta que ocurre la diuresis.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

17.1 Un paciente de edad avanzada con antecedentes de cardiopatía tiene dificultad para respirar y se diagnostica con edema pulmonar agudo. ¿Qué tratamiento está indicado?

A. Acetazolamida
B. Clortalidona
C. Furosemida
D. Espironolactona

Respuesta correcta = C. Esta es una situación potencialmente letal. Es importante administrar un diurético que reduzca la acumulación de líquido en los pulmones y mejore la oxigenación y la función cardiaca. Los diuréticos de asa son más efectivos para eliminar grandes volúmenes de líquido del cuerpo y son el tratamiento de elección en esta situación. En esta situación, furosemida debe administrarse por vía intravenosa. Las otras opciones son inapropiadas.

17.2 Un grupo de estudiantes universitarios está planeando un viaje de alpinismo a los andes. ¿Qué es lo más apropiado que tomen para prevenir el mal de montaña?

A. Un diurético tiazídico como hidroclorotiazida.
B. Un anticolinérgico como atropina.
C. Un inhibidor de anhidrasa carbónica como acetazolamida.
D. Un diurético de asa como furosemida.

Respuesta correcta = C. Acetazolamida se usa de forma profiláctica durante varios días antes de un ascenso superior a 3 000 metros. Este tratamiento previene los problemas cerebrales y pulmonares relacionados con el mal de montaña así como otras dificultades, como náusea.

17.3 Un hombre alcohólico ha desarrollado cirrosis hepática. Para controlar la ascitis y el edema, ¿qué debe prescribirse?

A. Acetazolamida
B. Clortalidona
C. Furosemida
D. Espironolactona

Respuesta correcta = D. Espironolactona es muy efectivo en el tratamiento del edema hepático. Estos pacientes con frecuencia son resistentes a la acción diurética de los diuréticos de asa, aunque una combinación con espironolactona puede ser benéfica. Los otros agentes no están indicados.

17.4 Un hombre de 55 años de edad con cálculos renales necesita un medicamento para disminuir la excreción de calcio urinario. ¿Qué diurético es mejor para esta indicación?

A. Torsemida
B. Hidroclorotiazida
C. Espironolactona
D. Triamtereno

Respuesta correcta = B. Hidroclorotiazida es efectiva para aumentar la reabsorción de calcio, con lo que disminuye la cantidad de calcio excretado y disminuye la formación de cálculos renales que contienen fosfato de calcio u oxalato de calcio. Furosemida aumenta la excreción de calcio, en tanto que los diuréticos

ahorradores de K^+, espironolactona y triamtereno no tienen un efecto.

17.5 Una mujer de 75 años de edad con hipertensión y glaucoma se está tratando con clortalidona, amlodipina, lisinoprilo y acetazolamida. En clínica el día de hoy se queja de dolor articular agudo y enrojecimiento del dedo gordo, que se diagnostica como gota. ¿Qué medicamento tiene mayores probabilidades de haber causado la crisis de gota?

A. Amlodipina
B. Acetazolamida
C. Clortalidona
D. Lisinoprilo

Respuesta correcta = C. Las tiazidas como clortalidona compiten con el ácido úrico para la secreción hacia la luz de la nefrona en el túbulo contorneado proximal. Esta competencia disminuye la secreción de ácido úrico, elevando la concentración sérica y aumentando el riesgo de una crisis de gota. Los diuréticos de asa tienen el mismo riesgo.

17.6 ¿Cuál está contraindicado en un paciente con hiperpotasemia?

A. Acetazolamida
B. Clorotiazida
C. Ácido etacrínico
D. Eplerenona

Respuesta correcta = D. Eplerenona actúa en el túbulo recolector a través de antagonismo de aldosterona para inhibir la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. Es extremadamente importante que los pacientes que se tratan con cualquier diurético ahorrador de potasio se vigilen estrechamente en cuanto a las concentraciones de potasio. Los suplementos de potasio exógeno suelen descontinuarse cuando se inicia el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio. Lo otros fármacos promueven la excreción de potasio.

17.7 Un paciente del sexo masculino en la unidad de cuidados intensivos tiene alcalosis metabólica. ¿Qué tratamiento permite atender este trastorno?

A. Amilorida
B. Hidroclorotiazida
C. Manitol
D. Acetazolamida

Respuesta correcta = D. Acetazolamida causa un aumento en la excreción urinaria de bicarbonato, lo que reduce el pH de la sangre.

17.8 Un paciente del sexo masculino recibe un nuevo medicamento y nota que sus mamas están aumentando de tamaño y son hipersensibles al tacto. ¿Qué medicamento es el que es más probable que esté tomando?

A. Furosemida
B. Hidroclorotiazida
C. Espironolactona
D. Triamtereno

Respuesta correcta = C. Una reacción farmacológica adversa a espironolactona es la ginecomastia debido a sus efectos sobre los andrógenos y la progesterona en el cuerpo. Eplerenona puede ser una alternativa adecuada si el paciente está en necesidad de un antagonista de aldosterona, pero tiene antecedentes de ginecomastia.

17.9 Un paciente con insuficiencia cardiaca y una fracción de expulsión reducida investigó sobre sus medicamentos en línea y descubrió que estaba tomando dos "diuréticos", bumetanida y espironolactona. Pregunta si esto es un error en su tratamiento. ¿Cuál es la mejor respuesta?

A. Espironolactona se usa para prevenir hiponatremia.
B. Espironolactona se usa para reducir los cambios en la estructura del corazón y disminuir el riesgo de

muerte.

C. Bumetanida se usa para disminuir el potasio perdido por el tratamiento con espironolactona.

D. Esto es un error de duplicación y debe suspenderse un diurético.

Respuesta correcta = B. Los antagonistas de aldosterona se usan en dosis no diuréticas en la insuficiencia cardiaca para evitar la remodelación del miocardio y disminuir la mortalidad. Bumetanida se usa como un diurético para tratar el edema por insuficiencia cardiaca. Es apropiado usar ambos juntos debido a sus indicaciones únicas. Espironolactona reduce el potasio que se pierde por la diuresis con bumetanida.

17.10 ¿Qué diurético ha mostrado mejorar la presión arterial en la hipertensión resistente o en aquellos que ya se tratan con tres medicamentos para la presión arterial, incluyendo una tiazida o un medicamento similar a tiazida?

A. Indapamida

B. Furosemida

C. Manitol

D. Espironolactona

Respuesta correcta = D. La hipertensión resistente, definida por el uso de tres o más medicamentos sin alcanzar el objetivo de presión arterial, a menudo responde bien a los antagonistas de aldosterona. Este efecto puede observarse en aquellos con o sin concentraciones elevadas de aldosterona.

Fármacos para la insuficiencia cardiaca

18

Shawn Anderson y Katherine Vogel Anderson

I. GENERALIDADES

La insuficiencia cardiaca (IC) es un trastorno complejo y progresivo en que el corazón no es capaz de bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. Sus síntomas cardinales son disnea, fatiga y retención de líquidos. La IC se debe a una capacidad alterada del corazón para llenarse de forma adecuada con sangre o expulsarla. A menudo se acompaña de aumentos anormales de volumen sanguíneo y líquido intersticial. Las causas subyacentes de IC incluyen, pero no se limitan a, cardiopatía aterosclerótica, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía valvular y cardiopatía congénita.

A. Papel de los mecanismos de compensación fisiológica en la progresión de la IC

La activación crónica del sistema nervioso simpático y el sistema de renina-angiotensina-aldosterona se relacionan con la remodelación de los tejidos cardiacos, pérdida de miocitos, hipertrofia y fibrosis. Esto lleva a una activación neurohormonal adicional, creando un círculo vicioso que, si no se trata, conduce a la muerte.

B. Objetivos de la intervención farmacológica en la IC

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, hacer más lenta la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia. Las siguientes clases de fármacos han demostrado ser efectivas: 1) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), 2) bloqueadores del receptor de angiotensina, 3) antagonistas de la aldosterona, 4) β-bloqueadores, 5) diuréticos, 6) vasodilatadores y venodilatadores directos, 7) bloqueadores de los canales con compuerta de nucleótido cíclicos activados por hiperpolarización, 8) agentes inotrópicos, 9) la combinación de un inhibidor de neprilisina con un bloqueador del receptor de angiotensina y 10) péptido natriurético tipo B recombinante (figura 18-1). Dependiendo de la gravedad de la IC y los factores del paciente individual, se administran una o más de esas clases de fármacos. La intervención farmacológica proporciona los siguientes beneficios en la IC: la carga de trabajo miocárdica reducida, la disminución del volumen de líquido extracelular, la mejoría de la contractilidad cardiaca y una menor velocidad de remodelación cardiaca. El conocimiento de la fisiología de la contracción del músculo cardiaco es esencial

para entender las repuestas compensatorias evocadas por el corazón con insuficiencia, así como las acciones de los fármacos usados para tratar la IC.

INHIBIDORES DE LA ECA

Captoprilo SOLO GENÉRICO
Enalaprilo VASOTEC
Fosinoprilo SOLO GENÉRICO
Lisinoprilo PRINIVIL, ZESTRIL
Quinaprilo ACCUPRIL
Ramiprilo ALTACE

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

Candesartán ATACAND
Losartán COZAAR
Telmisartán MICARDIS
Valsartán DIOVAN

IRAN

Sacubitrilo/valsartán ENTRESTO

ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA

Eplerenona INSPRA
Espironolactona ALDACTONE

BLOQUEADORES DE LOS β-ADRENORRECEPTORES

Bisoprolol SOLO GENÉRICO
Carvedilol COREG, COREG CR
Succinato de metoprolol TOPROL XL
Tartrato de metoprolol LOPRESSOR

DIURÉTICOS

Bumetanida BUMEX
Furosemida LASIX
Metolazona ZAROXOLYN
Torsemida DEMADEX

VASODILATADORES Y VENODILATADORES DIRECTOS

Hidralazina SOLO GENÉRICO
Dinitrato de isosorbida DILATRATE-SR, ISORDIL
CDF Hidralazina/Dinitrato de isosorbida BIDIL

BLOQUEADOR DE LOS CANALES CCH

Ivabradina CORLANOR

AGENTES INOTRÓPICOS

Digoxina LANOXIN
Dobutamina DOBUTREX
Dopamina SOLO GENÉRICO
Milrinona SOLO GENÉRICO

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

Nesiritida NATRECOR

Figura 18-1
Resumen de fármacos usados para tratar la IC. ECA = enzima convertidora de angiotensina; BRA = bloqueador del receptor de angiotensina; IRAN = inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; CDF = combinación a dosis fija; CCH = compuerta de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización.

II. FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

El miocardio, al igual que el músculo liso y el esquelético, responde a la estimulación por despolarización de la membrana, que va seguida por el acortamiento de las proteínas contráctiles y termina con la relajación y el retorno a un estado de reposo (repolarización). Los miocitos cardiacos están interconectados en grupos que responden a los estímulos como una unidad, contrayéndose en conjunto siempre que se estimule una sola célula.

A. Potencial de acción

Los miocitos cardiacos son eléctricamente excitables y tienen un ritmo intrínseco espontáneo generado por células "marcapasos" especializadas ubicadas en los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV). Los miocitos cardiacos ventriculares al igual que las fibras de Purkinje tienen un potencial de acción inusualmente prolongado, que puede dividirse en cinco fases (0 a 4). En la figura 18-2 se ilustran los principales iones que contribuyen a despolarización y repolarización de los miocitos cardiacos.

B. Contracción cardiaca

La fuerza de contracción de los músculos cardiacos está directamente relacionada con la concentración de calcio citosólico libre (no unido). Por lo tanto, los agentes que aumentan las concentraciones de calcio intracelular (o que aumentan la sensibilidad al calcio del mecanismo contráctil) aumentan la fuerza de la contracción (efecto inotrópico). El movimiento de calcio en los miocitos cardiacos se ilustra en la figura 18-3.

C. Respuestas fisiológicas compensatorias en la IC

El corazón con insuficiencia evoca cuatro principales mecanismos de compensación para mejorar el gasto cardiaco (figura 18-4).

1. **Aumento de la actividad simpática:** los barorreceptores detectan una disminución en la presión arterial y activan el sistema nervioso simpático. En un intento por mantener la perfusión tisular, esta estimulación de los receptores β-adrenérgicos resulta en un aumento de la frecuencia cardiaca y una mayor fuerza de contracción del músculo cardiaco. Además, la vasoconstricción mejorar el retorno venoso y aumenta la precarga cardiaca. Un aumento en la precarga (estiramiento del corazón) aumenta el volumen latido, que, a su vez, aumenta el gasto cardiaco. Estas respuestas compensatorias aumentan la carga de trabajo del corazón, que, a largo plazo, contribuye a una mayor declinación de la función cardiaca.

2. **Activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona:** una caída en el

gasto cardiaco disminuye el flujo de sangre al riñón, promoviendo la liberación de renina. La liberación de renina también está estimulada por una mayor actividad simpática que resulta en una mayor formación de angiotensina II y liberación de aldosterona. Esto resulta en una mayor resistencia periférica (poscarga) y retención de sodio y agua. El volumen sanguíneo aumenta y más sangre regresa al corazón. Si el corazón no es capaz de bombear este volumen adicional, la presión venosa aumenta y ocurre edema periférico y pulmonar. Además, las concentraciones elevadas de angiotensina II y aldosterona tienen efectos deletéreos directos sobre el músculo cardiaco, favoreciendo la remodelación, fibrosis y cambios inflamatorios. De nuevo, estas respuestas compensatorias aumentan la carga de trabajo del corazón, contribuyendo a una declinación ulterior en la función cardiaca.

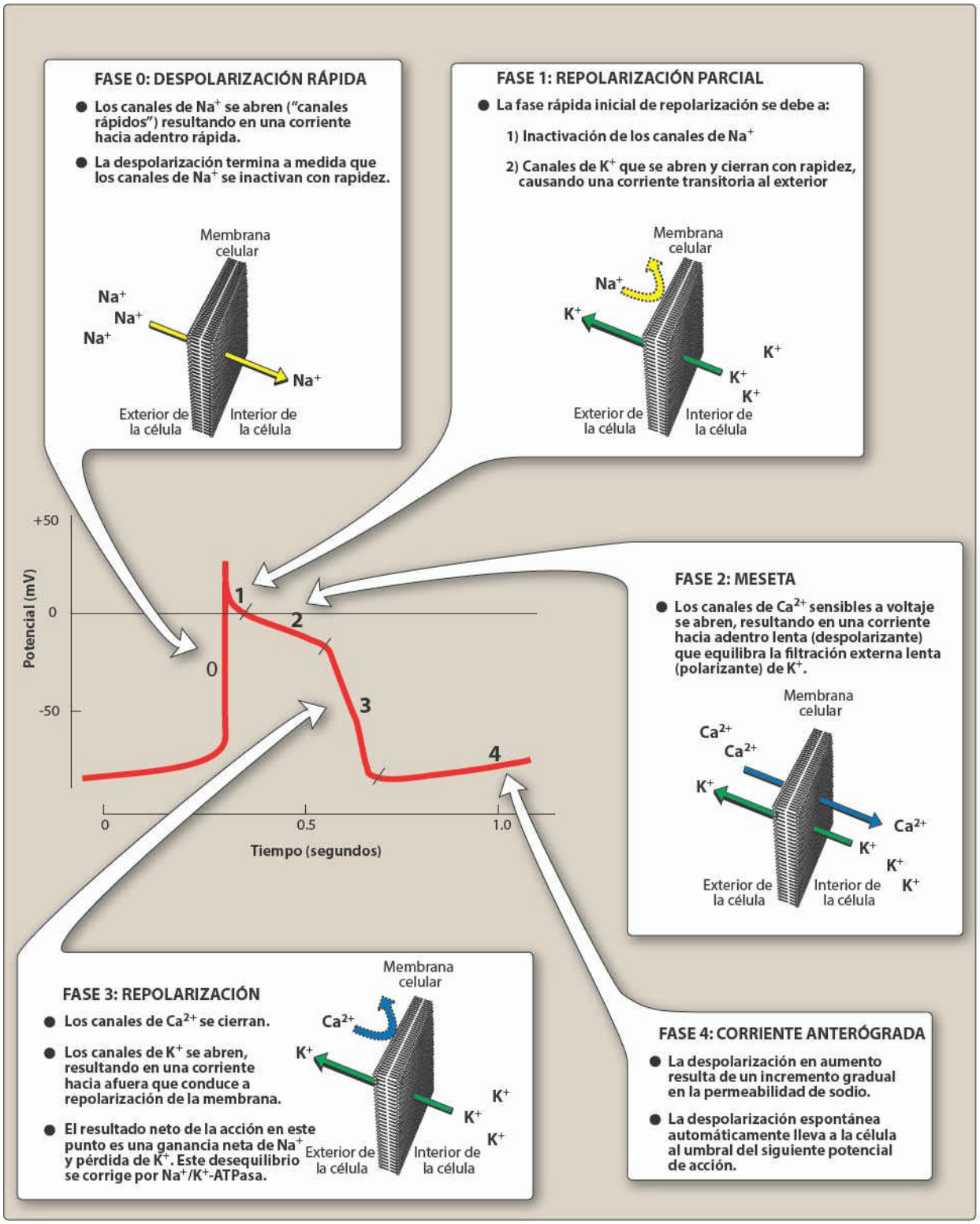


Figura 18-2
Potencial de acción de una fibra de Purkinje. ATPasa = adenosina trifosfatasa.

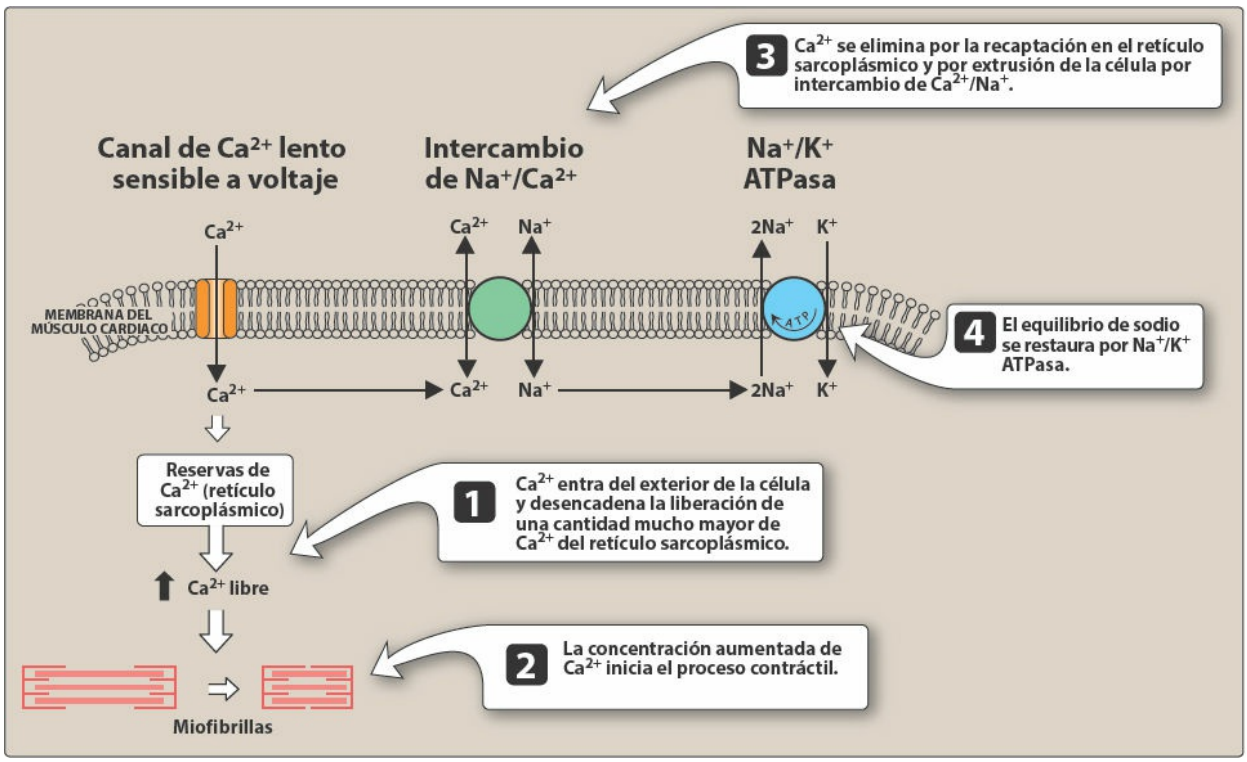


Figura 18-3
Movimientos iónicos durante la contracción del músculo cardiaco. ATPasa = adenosina trifosfatasa.

3. **Activación de los péptidos natriuréticos:** un incremento en la precarga también aumenta la liberación de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos, que incluyen auricular, tipo B y tipo C, tienen distintos papeles en la IC; los péptidos natriuréticos auricular y de tipo B son los más importantes. La activación de los péptidos natriuréticos a la larga resulta en vasodilatación, natriuresis, inhibición de la liberación de renina y aldosterona y una reducción en la fibrosis del miocardio. Esta respuesta benéfica puede mejorar la función cardiaca y los síntomas de la IC.

4. **Hipertrofia del miocardio:** al inicio, el estiramiento del músculo cardiaco conduce a una contracción más fuerte del corazón. Sin embargo, el alargamiento excesivo de las fibras resulta en contracciones más débiles y una menor capacidad para expulsar la sangre. Este tipo de insuficiencia se denomina "insuficiencia sistólica" o insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (ICrFE) y es el resultado de que el ventrículo sea incapaz de bombear con eficiencia. Los pacientes con IC pueden tener "disfunción diastólica", un término que se aplica cuando la capacidad de los ventrículos para relajarse y aceptar sangre está afectada por cambios estructurales como hipertrofia. El engrosamiento de la pared ventricular y la disminución subsecuente del volumen ventricular disminuye la capacidad del músculo cardiaco para relajar. En este caso, el ventrículo no se llena de forma adecuada y lo inadecuado del gasto cardiaco se denomina "IC diastólica" o IC con fracción de expulsión preservada. La disfunción diastólica, en su forma pura, se caracteriza por signos y síntomas de IC en presencia de un funcionamiento normal del ventrículo izquierdo. Sin embargo, tanto la disfunción sistólica

como la diastólica suelen coexistir en la IC.

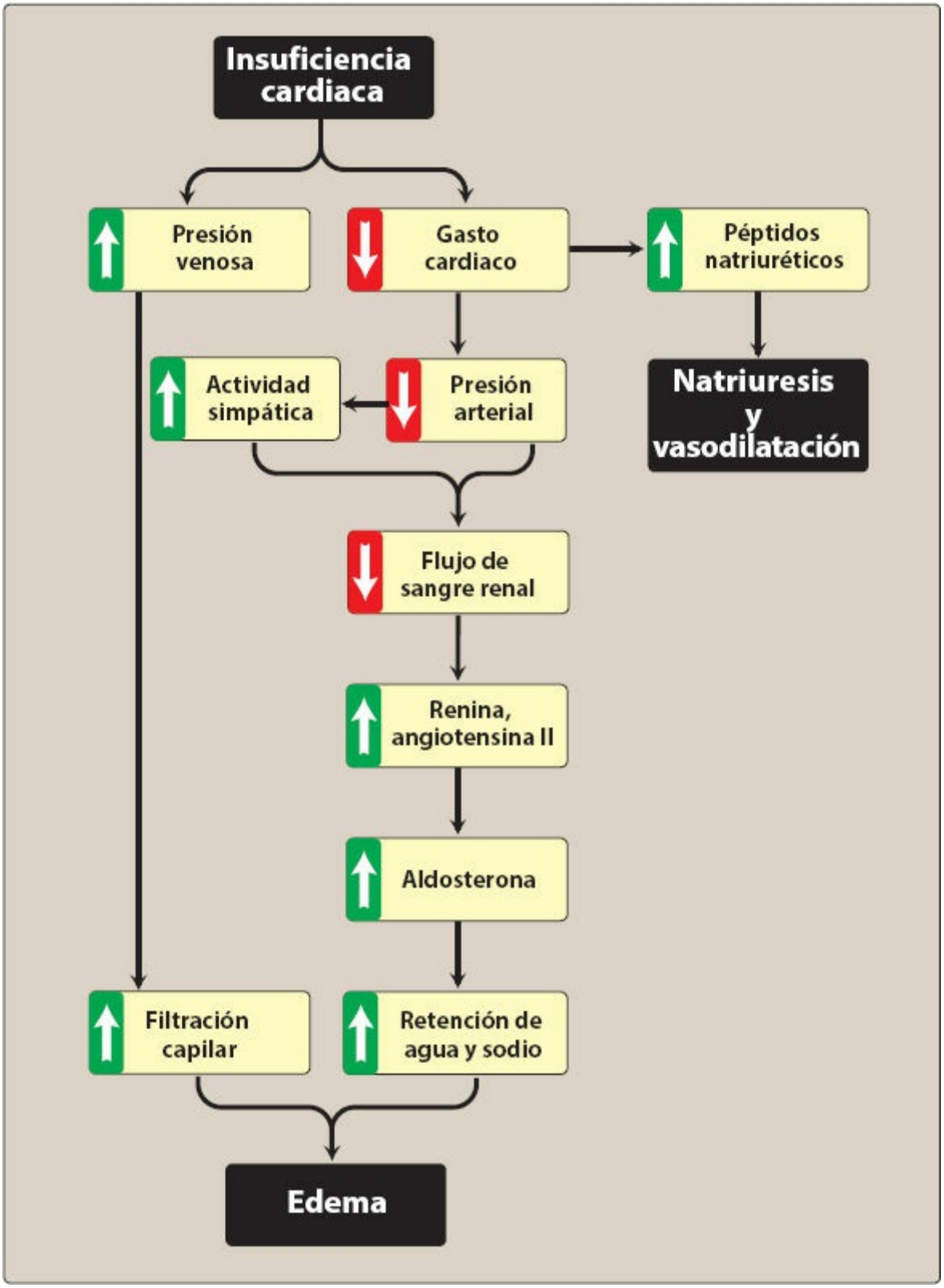


Figura 18-4
Consecuencias cardiovasculares de IC.

D. Insuficiencia cardiaca aguda (descompensada)

Si los mecanismos compensatorios restauran de forma adecuada el gasto cardiaco,

se dice que la IC es compensada. Si los mecanismos compensatorios no logran mantener el gasto cardiaco, la IC es descompensada y el paciente desarrolla signos y síntomas de IC que empeora. Los signos y síntomas típicos de la IC incluyen disnea con el esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga y edema periférico.

E. Estrategias terapéuticas en la IC

La IC suele manejarse por limitaciones de líquido (menos de 1.5 a 2 L al día); ingesta baja de sodio en la dieta (menos de 2 000 mg/día); tratamiento de los trastornos comórbidos; y uso juicioso de diuréticos. Específicamente para la IC con fracción de expulsión reducida, los inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, inhibidores del sistema nervioso simpático y fármacos que aumentan la actividad de los péptidos natriuréticos han mostrado que mejoran la supervivencia y reducen los síntomas. Los agentes inotrópicos se reservan para los signos y síntomas agudos de la IC y se usan sobre todo en el ámbito intrahospitalario. Los fármacos que pueden precipitar o exacerbar la IC, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol y los bloqueadores de los canales de calcio no hidropiridina, así como algunos fármacos antiarrítmicos. Deben evitarse en la medida de lo posible.

III. INHIBIDORES DEL SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La activación compensatoria del sistema de renina-angiotensina-aldosterona en la IC conduce a un aumento en la carga de trabajo del corazón y en una declinación resultante en la función cardiaca. Por lo tanto, la inhibición de este sistema es un objetivo farmacológico importante en el manejo de la IC.

A. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son parte de la farmacoterapia estándar en la ICrFE. Estos fármacos bloquean la enzima que disocia a la angiotensina I para formar el potente vasoconstrictor angiotensina II. También disminuyen la degradación de bradicinina (figura 18-5).

1. **Acciones:** los inhibidores de la ECA disminuyen la resistencia vascular (poscarga) y el tono venoso (precarga), lo que resulta en un mayor gasto cardiaco. Los inhibidores de la ECA también obstaculizan el aumento habitual mediado por angiotensina II de epinefrina y aldosterona que se observan en la IC. Los inhibidores de la ECA mejoran los signos y síntomas clínicos de la IC y han mostrado mejorar la supervivencia del paciente con la insuficiencia cardiaca.

2. **Uso terapéutico:** los inhibidores de la ECA pueden considerarse para pacientes con ICrFE sintomática y asintomática. Resulta importante mencionar que los inhibidores de la ECA están indicados para pacientes en todas las etapas de insuficiencia del ventrículo izquierdo. Estos agentes deben iniciarse a dosis

bajas y ajustarse al objetivo o dosis máximas toleradas en el manejo de la ICrFE. Los inhibidores de la ECA también se usan en el tratamiento de la hipertensión (*véase* el capítulo 16). Los pacientes que han sufrido de un infarto de miocardio reciente o están en riesgo elevado de un evento cardiovascular también se benefician del tratamiento a largo plazo con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

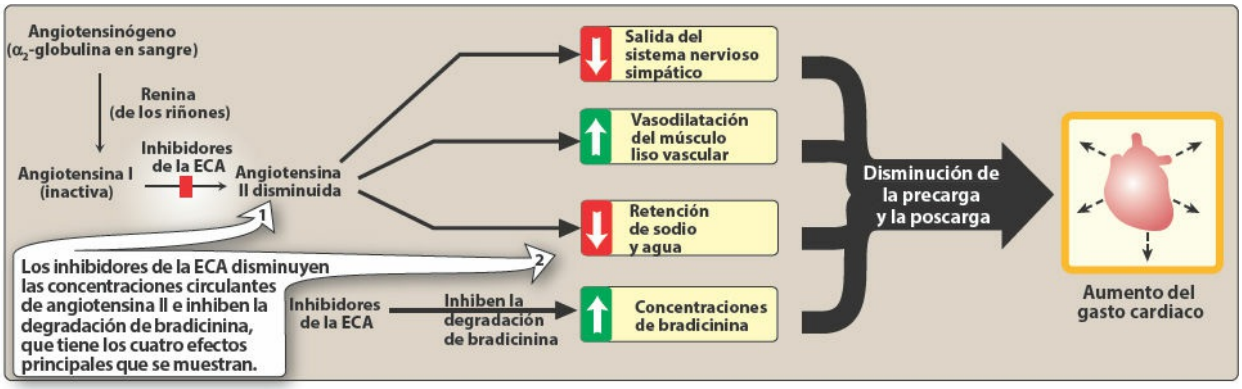


Figura 18-5
Efectos de los inhibidores de la ECA. [Nota: la retención reducida de sodio y agua resulta de dos causas: menor producción de angiotensina II y aldosterona].

3. **Farmacocinética:** los inhibidores de la ECA se absorben de forma adecuada después de la administración oral. Los alimentos pueden disminuir la absorción de *captoprilo,* por lo que debe tomarse con el estómago vacío. Excepto por *captoprilo* y *enalaprilo* inyectable, los inhibidores de la ECA son profármacos que requieren de la activación por hidrólisis a través de las enzimas hepáticas. La eliminación renal de la fracción activa es importante para la mayoría de los inhibidores de la ECA excepto *fosinoprilo,* que también se excreta en las heces. Las vidas medias plasmáticas de los compuestos activos varían de 2 a 12 horas, aunque la inhibición de la ECA puede ser mucho más prolongada.
4. **Efectos adversos:** estos incluyen hipotensión postural, insuficiencia renal, hiperpotasemia, una tos seca persistente y angioedema (raro). Debido al riesgo de hiperpotasemia, deben monitorizarse las concentraciones de potasio, en especial con el uso concurrente de complementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona. Las concentraciones séricas de creatinina también deben vigilarse, en especial en pacientes con enfermedad renal subyacente. El potencial de hipotensión sintomática con los inhibidores de la ECA es mucho más frecuente si se usa de forma concomitante con un diurético. Los inhibidores de la ECA son teratógenos y no deben usarse en embarazadas. Favor de revisar el capítulo 16 para un análisis detallado de los inhibidores de la ECA.

B. Bloqueadores del receptor de angiotensina

Los bloqueadores del receptor de angiotensina son compuestos con actividad oral que son antagonistas competitivos del receptor de angiotensina II tipo 1. Debido a que los inhibidores de ECA inhiben solo una enzima responsable para la

producción de angiotensina II, los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen la ventaja de un bloqueo más completo de las acciones de angiotensina II. Sin embargo, los bloqueadores del receptor de angiotensina no afectan las concentraciones de bradicinina. Aunque los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen acciones similares a los de los inhibidores de la ECA, no son terapéuticamente idénticos. A pesar de ellos, los bloqueadores del receptor de angiotensina son un sustituto para pacientes que no pueden tolerar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

1. **Acciones:** aunque los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen un mecanismo de acción diferente a los inhibidores de la ECA, sus acciones sobre la precarga y la poscarga son similares. Su uso en la IC es sobre todo como un sustituto en pacientes que no pueden tolerar los inhibidores de la ECA debido a tos o angioedema, que se cree están mediados por la elevación en las concentraciones de bradicinina. Los bloqueadores del receptor de angiotensina también se usan en el tratamiento de la hipertensión (*véase* el capítulo 16).
2. **Farmacocinética:** los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen actividad oral y se dosifican una vez al día, con la excepción de *valsartán,* que se dosifica dos veces al día. Tienen una fuerte unión a proteínas plasmáticas. *Losartán* difiere en que pasa por un metabolismo hepático de primer paso extenso, incluyendo la conversión a un metabolito activo. Los otros fármacos tienen metabolitos inactivos. La eliminación de los metabolitos y compuestos originales ocurren en orina y heces.
3. **Efectos adversos:** los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen un efecto adverso y un perfil de interacción similar al de los inhibidores de la ECA. Sin embargo, los bloqueadores del receptor de angiotensina tienen una menor incidencia de tos y angioedema. Al igual que los inhibidores de la ECA, los bloqueadores del receptor de angiotensina están contraindicados en el embarazo.

C. Antagonistas del receptor de aldosterona

Los pacientes con IC tienen concentraciones elevadas de aldosterona debido a la estimulación de angiotensina II y reducción de la depuración hepática de la hormona. *Espironolactona* y *eplerenona* son antagonistas de aldosterona en el receptor mineralocorticoide, con lo que previenen la retención de sal, la hipertrofia del miocardio y la hipopotasemia. *Espironolactona* también tiene afinidad para los receptores de andrógeno y progesterona y se relaciona con efectos adversos con relación endocrina como ginecomastia y dismenorrea. Los antagonistas de aldosterona están indicados en pacientes con ICrFE o preservada e infarto de miocardio reciente. Favor de revisar el capítulo 17 para un análisis detallado de los antagonistas del receptor de aldosterona.

IV. β-BLOQUEADORES

Aunque puede parecer contraintuitivo administrar fármacos con una actividad

inotrópica negativa en la IC, la evidencia claramente demuestra una mejoría en la función sistólica y revierte la remodelación cardiaca en pacientes que reciben β-bloqueadores. Estos beneficios surgen a pesar de una exacerbación inicial ocasional de los síntomas. El beneficio de los β-bloqueadores se atribuye, en parte, a su capacidad para prevenir los cambios que ocurren debido a la activación crónica del sistema nervioso simpático. Estos agentes disminuyen la frecuencia cardiaca e inhiben la liberación de renina en los riñones. Además, los β-bloqueadores previenen los efectos deletéreos de la norepinefrina en las fibras musculares cardiacas, disminuyendo la remodelación, la hipertrofia y la muerte celular. Tres β-bloqueadores han mostrado beneficios en la frecuencia cardiaca con una fracción de expulsión reducida: *bisoprolol, carvedilol* y *succinato de metoprolol* de acción prolongada. *Carvedilol* es un antagonista β-adrenorreceptor no selectivo que también bloquea los α-adrenorreceptores, en tanto que *bisoprolol* y *succinato de metoprolol* son antagonistas β_1 selectivos. [Nota: la farmacología de los β-bloqueadores se describe a detalle en el capítulo 7]. El bloqueo β se recomienda para todos los pacientes con ICrFE crónico estable. *Bisoprolol, carvedilol* y *succinato de metoprolol* reducen la morbilidad y la mortalidad relacionadas con ICrFE. El tratamiento debe iniciarse a dosis bajas y ajustarse de forma gradual hasta las dosis objetivo con base en la tolerancia del paciente y sus signos vitales. Tanto *carvedilol* como *metoprolol* se metabolizan por la isoenzima del citocromo P450 2D6 y los inhibidores de esta vía metabólica pueden aumentar las concentraciones de estos fármacos y aumentar el riesgo de efectos adversos. Además, *carvedilol* es un sustrato de P-glucoproteína (P-gp). Pueden ocurrir efectos aumentados de *carvedilol* si se coadministra con inhibidores de P-gp. Los β-bloqueadores también deben usarse con precaución con otros fármacos que hacen más lenta la conducción AV, como *amiodarona, verapamilo,* y *diltiacem*.

V. DIURÉTICOS

Los diuréticos reducen los signos y síntomas de sobrecarga de volumen, como disnea al esfuerzo, ortopnea y edema periférico. Los diuréticos disminuyen el volumen de plasma y, de forma subsecuente, disminuyen el retorno venoso al corazón (precarga). Esto disminuye la carga de trabajo cardiaca y la demanda de oxígeno. Los diuréticos también pueden disminuir la poscarga al reducir el volumen plasmático, con lo que disminuye la presión arterial. Los diuréticos de asa son los diuréticos que se usan con mayor frecuencia en la IC. Estos agentes se usan para pacientes que requieren diuresis extensa y aquellos con insuficiencia renal. Debido a que los diuréticos no han mostrado que mejoren la supervivencia en la insuficiencia cardiaca, solo deben usarse para tratar los signos y síntomas de exceso de volumen. Favor de ver el capítulo 17 para una revisión detallada de los diuréticos.

VI. INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA-NEPRILISINA

Neprilisina es la enzima responsable de degradar los péptidos vasoactivos, como angiotensina I y II, bradicinina y péptidos natriuréticos. La inhibición de neprilisina aumenta la actividad de los péptidos vasoactivos. Para maximizar el efecto de los péptidos natriuréticos, la estimulación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona debe compensarse sin aumentar de forma adicional la bradicinina. Por lo tanto, se combina un bloqueador del receptor de angiotensina en lugar de un inhibidor de la ECA con un inhibidor de neprilisina para reducir la incidencia de angioedema (figura 18-6).

A. Sacubitrilo/valsartán

Sacubitrilo/valsartán es el primer inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina disponible.

1. **Acciones:** *Sacubitrilo/valsartán* combina las acciones de un bloqueador del receptor de angiotensina con la inhibición de neprilisina. La inhibición de neprilisina resulta en una mayor concentración de péptidos vasoactivos, lo que conduce a natriuresis, diuresis, vasodilatación e inhibición de la fibrosis. En conjunto, la combinación disminuye la poscarga, precarga y fibrosis del miocardio. Un inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina mejora la supervivencia y los signos y síntomas clínicos de IC, en comparación con el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
2. **Uso terapéutico:** un inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina debe sustituir un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina en pacientes con IC con fracción de expulsión reducida que permanecen sintomáticos con dosis óptimas de un β-bloqueador y un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina.
3. **Farmacocinética:** *sacubitrilo/valsartán* tiene actividad oral, administrado con o sin alimentos y se degrada rápidamente en sus componentes separados. *Sacubitrilo* se transforma al fármaco activo por esterasas plasmáticas. Ambos fármacos tienen un elevado volumen de distribución y tienen una unión estrecha a las proteínas plasmáticas. *Sacubitrilo* se excreta sobre todo en la orina. La vida media de aproximadamente 10 horas para ambos componentes permite una dosificación dos veces al día.

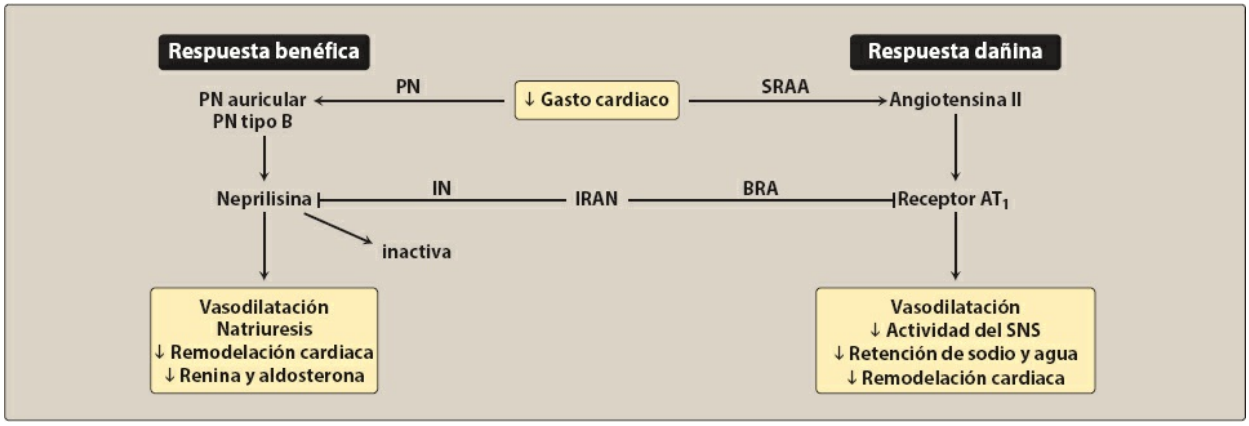


Figura 18-6

Efectos de los inhibidores de neprilisina-bloqueador del receptor de angiotensina. BRA = bloqueador del receptor de angiotensina; IRAN = inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina; AT1 = angiotensina tipo 1; IN = inhibidor de neprilisina; PN = péptido natriurético; SRAA = sistema de renina-angiotensina-aldosterona; SNS = sistema nervioso simpático.

4. **Efectos adversos:** el perfil de efectos adversos es similar al de un inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina. Debido a la reducción añadida de la poscarga, la hipotensión es más frecuente con un inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina. Debido a la inhibición de neprilisina con *sacubitrilo,* las concentraciones de bradicinina pueden aumentar y ocurrir angioedema. Por lo tanto, la combinación está contraindicada en pacientes con antecedentes de angioedema hereditario o angioedema relacionado con un inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina. Para minimizar el riesgo de angioedema, el inhibidor de la ECA debe suspenderse al menos 36 horas antes de comenzar con *sacubitrilo/valsartán*.

VII. BLOQUEADOR DE CANAL CON COMPUERTA DE NUCLÉOTIDO CÍCLICO ACTIVADO CON HIPERPOLARIZACIÓN

El canal con compuerta de nucleótido cíclico activado con hiperpolarización es responsable de la corriente I_f y de establecer el paso dentro del nodo SA. La inhibición del canal con compuerta de nucleótido cíclico activado con hiperpolarización resulta en una despolarización más lenta y en una frecuencia cardiaca más baja (figura 18-7). La reducción en la frecuencia cardiaca depende del uso y de la dosis.

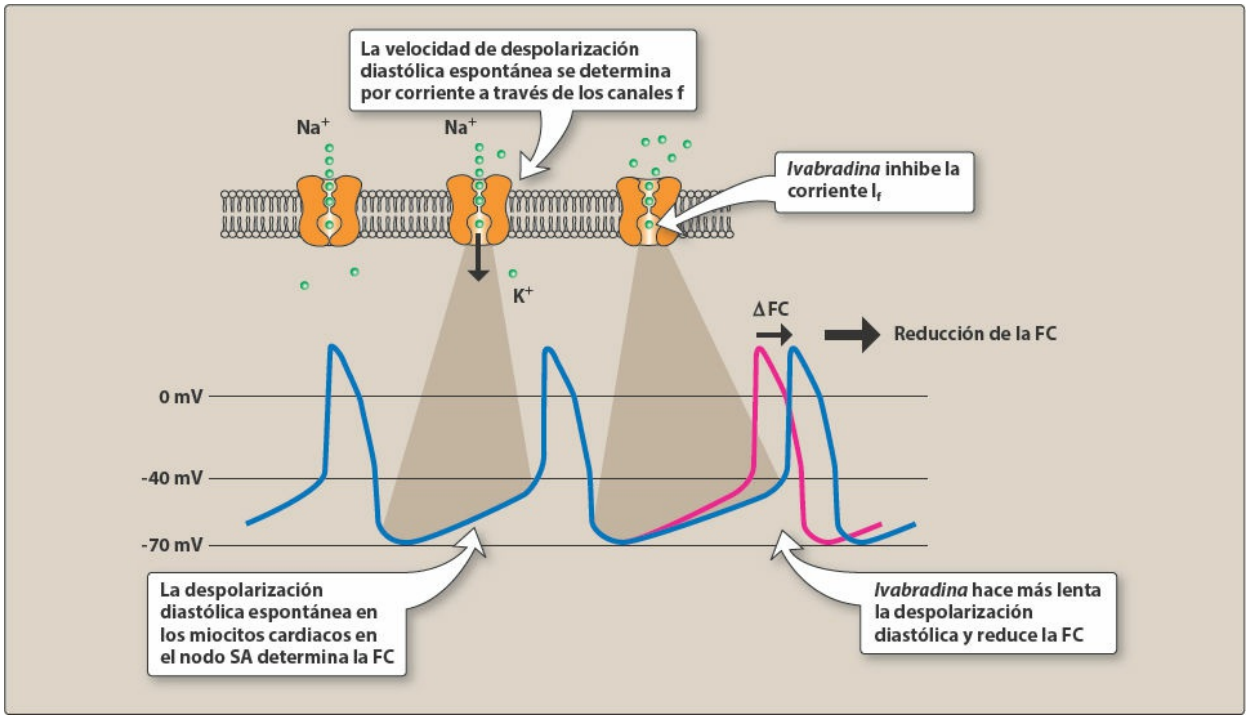


Figura 18-7

Efectos de la inhibición de la corriente I_f con *ivabradina.* FC = frecuencia cardiaca; K^+ = potasio; Na^+ = sodio; SA = senoauricular.

A. Ivabradina

Ivabradina es el único fármaco aprobado en la clase de los bloqueadores del canal con compuerta de nucleótido cíclico activado con hiperpolarización.

1. **Acciones:** al hacer más lenta de forma selectiva la corriente I_f en el nodo SA, ocurre la reducción de la frecuencia cardiaca sin una reducción en la contractilidad, conducción AV, repolarización ventricular o presión arterial. En pacientes con ICrFE, una frecuencia cardiaca más lenta aumenta el volumen latido y mejora los síntomas de IC.
2. **Uso terapéutico:** *ivabradina* se utiliza en la ICrFE para mejorar los síntomas en pacientes que están en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca superior a 70 latidos por minuto y están con farmacoterapia optimizada para IC. Específicamente, los pacientes deben recibir una dosis óptima de un β-bloqueador o tener una contraindicación para β-bloqueadores.
3. **Farmacocinética:** *ivabradina* debe administrarse con los alimentos para aumentar la absorción. Pasa por un extenso metabolismo de primer paso por el citocromo P450 3A4 a un metabolito activo, que también es un sustrato de 3A4. *Ivabradina* tiene un volumen de distribución elevado y está unido a proteínas en 70%. La vida media es de 6 horas, lo que permite una dosificación dos veces al día.
4. **Efectos adversos:** puede ocurrir bradicardia con *ivabradina,* lo que puede mejorar al reducir la dosis. Debido a que *ivabradina* es sobre todo selectiva para el nodo SA, no es efectiva para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular y ha mostrado que aumenta el riesgo de fibrilación auricular. *Ivabradina* inhibe canales similares en los ojos y pueden ocurrir fenómenos luminosos al inicio del tratamiento. Este aumento de la brillantez puede aminorarse con la reducción de la dosis. *Ivabradin*a no debe usarse en el embarazo o la lactancia, con un bloqueo cardiaco más avanzado o con inhibidores 3A4 potentes.

VIII. VASODILATADORES Y VENODILATADORES

La dilatación de los vasos sanguíneos venosos conduce a una disminución en la precarga cardiaca al aumentarla capacitancia venosa. Los nitratos son dilatadores venosos usados con frecuencia para reducir la precarga en pacientes con IC crónica. Los dilatadores arteriales, como *hidralazina,* reducen la resistencia arteriolar sistémica y disminuyen la poscarga. Si el paciente es intolerante a los inhibidores de la ECA o a los bloqueadores de la liberación de angiotensina, o si se requiere de una respuesta vasodilatadora adicional, puede usarse una combinación de *hidralazina* y *dinitrato de isosorbida.* Una combinación a dosis fija de estos agentes ha mostrado que mejora los síntomas y la supervivencia en pacientes afroamericanos con ICrFE en el tratamiento estándar de la IC (β-bloqueador más inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina). Algunos efectos adversos frecuentes con esta combinación incluyen cefalea, mareo e hipotensión. En casos raros, *hidralazina* se ha

relacionado con lupus inducido por fármacos.

IX. FÁRMACOS INOTRÓPICOS

Los agentes inotrópicos positivos fomentan la contractilidad cardiaca y, así aumentan el gasto cardiaco. Aunque estos fármacos actúan a través de diferentes mecanismos, la acción inotrópica es el resultado de una mayor concentración de calcio citoplásmico que promueve la contractilidad del músculo cardiaco. Todos los inotrópicos positivos en la ICrFE que aumentan la concentración de calcio intracelular se han relacionado con una menor supervivencia, en particular en pacientes con ICrFE. Por este motivo, estos agentes, con la excepción de *digoxina,* solo se usan por periodos breves, sobre todo en el ámbito intrahospitalario.

A. Glucósidos digitálicos

Los glucósidos cardiacos a menudo se denominan digitálicos o glucósidos digitálicos debido a que la mayoría de los fármacos provienen de la planta de digital (dedalera). Son un conjunto de compuestos químicamente similares que pueden aumentar la contractilidad del músculo del corazón y, por lo tanto, se usan para tratar la IC. Los glucósidos digitálicos tienen un bajo índice terapéutico, con solo una pequeña diferencia entre la dosis terapéutica y las dosis que son tóxicas o incluso letales. El único agente disponible es *digoxina*.

1. Mecanismo de acción

a. Regulación de la concentración de calcio citosólico: al inhibir la enzima Na^+/K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa), *digoxina* reduce la capacidad del miocito para bombear de forma activa el Na^+ de la célula (figura 18-8). Esto a la larga resulta en un aumento pequeño pero fisiológicamente significativo en el Ca^{2+} libre, lo que conduce a un aumento en la contractilidad cardiaca.

b. Aumento en la contractilidad del músculo cardiaco: *digoxina* aumenta la fuerza de la contracción cardiaca, causando que el gasto cardiaco se parezca más de cerca al del corazón normal (figura 18-9). El tono vagal también aumenta, por lo que disminuyen tanto la frecuencia cardiaca como la demanda de oxígeno del miocardio. *Digoxina* hace más lenta la velocidad de conducción a través del nodo AV, haciéndola útil para la fibrilación auricular.

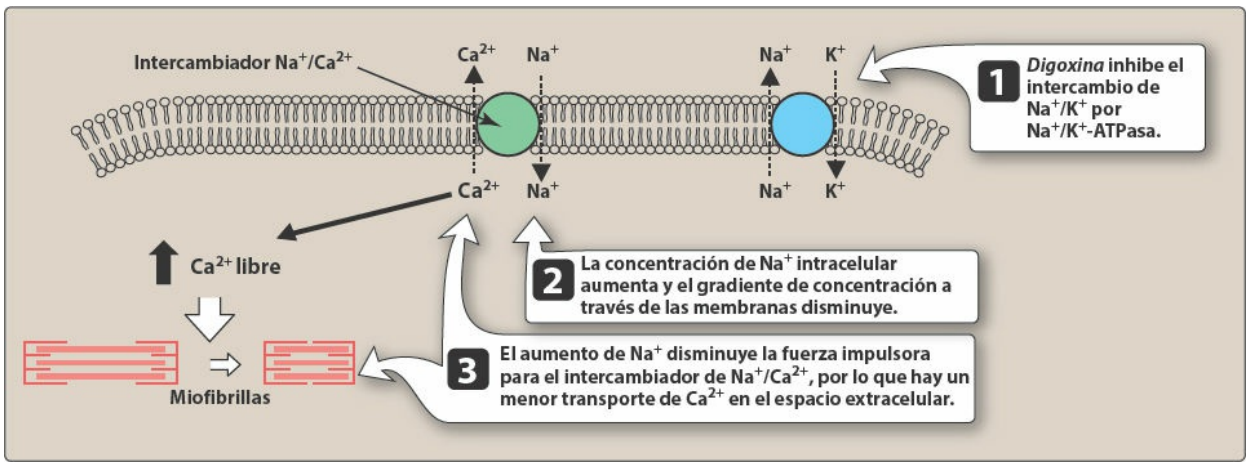


Figura 18-8
Mecanismo de acción de *digoxina.* ATPasa = adenosina trifosfatasa.

Figura 18-9
Curvas de función ventricular en el corazón normal, en insuficiencia cardiaca y en insuficiencia cardiaca tratada con *digoxina*.

c. **Inhibición neurohormonal:** aunque no se ha elucidado el mecanismo exacto de este efecto, *digoxina* en dosis bajas inhibe la activación simpática con efectos mínimos sobre la contractilidad. Este efecto es el motivo por el que el objetivo en la IC de fracción de expulsión reducida es una menor

concentración sérica del fármaco.

2. **Uso terapéutico:** el tratamiento con *digoxina* está indicado en pacientes con ICrFE que se encuentran sintomáticos con farmacoterapia óptima para la IC. Una concentración sérica baja de *digoxina* (0.5 a 0.8 ng/mL) es benéfica en la ICrFE.

3. **Farmacocinética:** *digoxina* está disponible en formulaciones oral e inyectable. Tiene un gran volumen de distribución, debido a que se acumula en el músculo. La dosis se basa en el peso corporal magro. En situaciones agudas, como fibrilación auricular sintomática, se usa un esquema de dosis de carga. *Digoxina* tiene una vida media prolongada de 30 a 40 horas. Se elimina sobre todo intacta por el riñón, lo que requiere el ajuste de la dosis en disfunción renal.

4. **Efectos adversos:** a concentraciones séricas bajas del fármaco, *digoxina* es bien tolerada. Sin embargo, tiene un índice terapéutico muy estrecho. Anorexia, náusea, vómito, visión borrosa o visión amarillenta pueden ser indicadores iniciales de toxicidad. Cuando Na^+/K^+-ATPasa está marcadamente inhibida por *digoxina,* el potencial de membrana en reposo puede aumentar, lo que hace a la membrana más excitable, aumentando el riesgo de arritmias. Las concentraciones reducidas de potasio sérico (hipopotasemia) predisponen al paciente a toxicidad por *digoxina,* debido a que *digoxina* normalmente compite con potasio por el mismo sitio de unión en la bomba de Na^+/K^+-ATPasa. Con el uso de una concentración sérica del fármaco más baja en la ICrFE, las concentraciones tóxicas son infrecuentes. *Digoxina* es un sustrato de P-gp y los inhibidores de P-gp, como *claritromicina, verapamilo* y *amiodarona,* pueden aumentar significativamente las concentraciones de *digoxina,* lo que requiere de una dosis reducida de *digoxina. Digoxina* también debe usarse con precaución con otros fármacos que hacen más lenta la conducción AV, como β-bloqueadores, *verapamilo* y *diltiacem*.

B. Agonistas β-adrenérgicos

Los agonistas β-adrenérgicos, como *dobutamina* y *dopamina,* mejoran el desempeño cardiaco al causar efectos inotrópicos positivos y vasodilatación. Los agonistas β-adrenérgicos a la larga conducen a una mayor entrada de iones de calcio en las células miocárdicas y a una mayor contracción (figura 18-10). Ambos fármacos deben administrarse por infusión intravenosa y se usan sobre todo en el tratamiento a corto plazo de la IC aguda en el ámbito intrahospitalario.

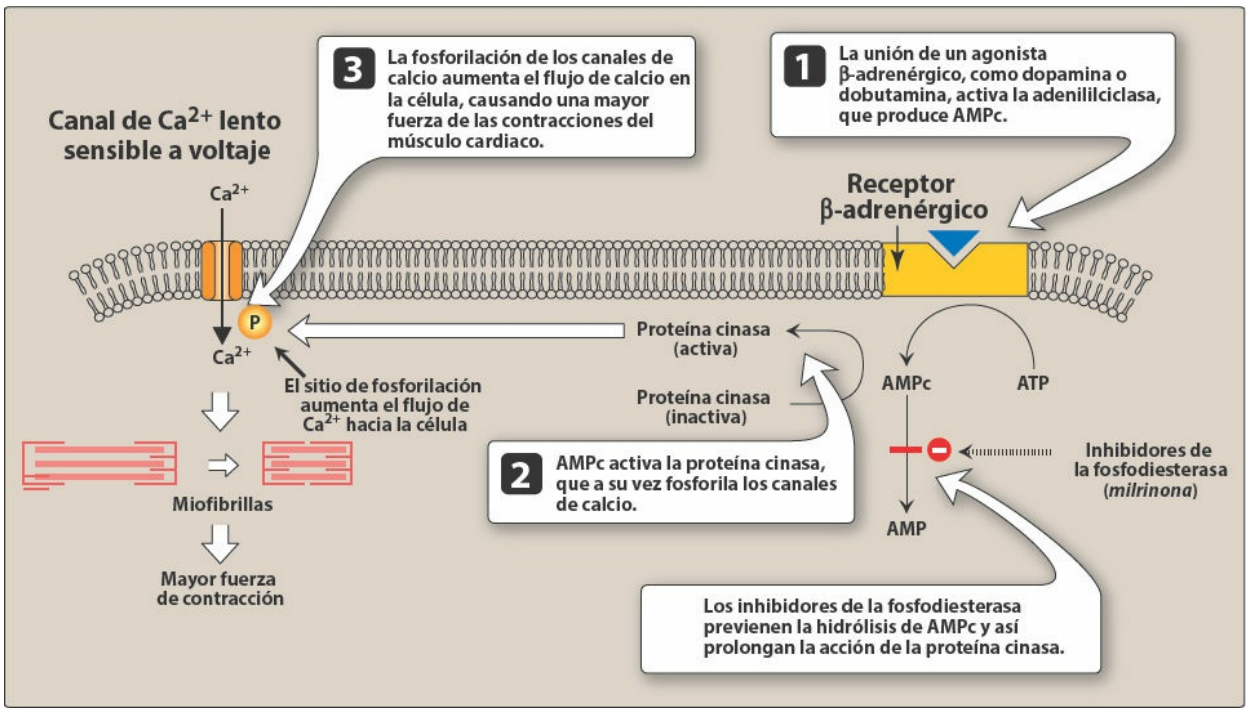


Figura 18-10
Sitios de acción de agonistas β-adrenérgicos en el músculo cardiaco; AMP =adenosina monofosfato; AMPc = adenosina monofosfato cíclico; ATP = adenosina trifosfato; P = fosfato.

C. Inhibidores de la fosfodiesterasa

Milrinona es un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta la concentración intracelular de AMPc (figura 18-10). Al igual que los agonistas β-adrenérgicos, esto resulta en un aumento del calcio intracelular y, por lo tanto, de la contractilidad cardiaca, *Milrinona* suele administrarse por infusión intravenosa para el tratamiento a corto plazo de la IC aguda. Sin embargo, *dobutamina* y *milrinona* también pueden considerarse para el tratamiento a mediano plazo en el ámbito ambulatorio para cuidados paliativos.

X. PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B RECOMBINANTE

En la IC congestiva descompensada, los fármacos que reducen la precarga resultan en una mejoría de los síntomas de IC como disnea. Más a menudo se utilizan diuréticos IV en el ámbito agudo para reducir la precarga. Cuando los diuréticos IV son mínimamente efectivos, puede usarse un péptido natriurético tipo B recombinante o *nesiritida* como alternativa. Mediante la unión a receptores del péptido natriurético, *nesiritida* estimula la natriuresis y la diuresis y reduce la precarga y la poscarga. *Nesiritida* se administra por vía intravenosa como un bolo (más a menudo) e infusión continua. Al igual que el péptido natriurético tipo B endógeno, *nesiritida* tiene una vida media breve de 20 minutos y se depura mediante filtración renal, escisión por endopeptidasas y mediante internalización después de unión a receptores del péptido natriurético. Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión y mareo y, al igual que los diuréticos, *nesiritida* puede empeorar la función renal.

XI. ORDEN DE LA TERAPÉUTICA

Las guías han clasificado a la IC en cuatro etapas, de menos a más grave. En la figura 18-11 se muestra una estrategia de tratamiento usando esta clasificación y los fármacos descritos en este capítulo. Nótese que a medida que la enfermedad avanza se inicia la politerapia. En pacientes con una IC manifiesta, los diuréticos de asa suelen introducirse primero para el alivio de los signos o síntomas de la sobrecarga de volumen, como disnea y edema periférico. Los inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina (si no se toleran los inhibidores de la ECA) se añaden después de la optimización del tratamiento con diuréticos. La dosis se ajusta de forma gradual a la máxima tolerada o a la que produce el gasto cardiaco óptimo. Históricamente, los β-bloqueadores se añadían después de la optimización del tratamiento con inhibidor de la ECA o el bloqueador del receptor de angiotensina; sin embargo, la mayoría de los pacientes recién diagnosticados con ICrFE se inician tanto con dosis bajas de un inhibidor de la ECA como con un β-bloqueador después de la estabilización inicial. Estos agentes se ajustan poco a poco hasta concentraciones óptimas para aumentar la tolerabilidad. Los antagonistas de aldosterona e *hidralazina e isosorbida* dinitrato dosis fijas se inician en pacientes que siguen presentando síntomas de IC a pesar de dosis óptimas de un inhibidor de la ECA y un β-bloqueador. Una vez que se alcanza una dosis óptima de un inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina y si el paciente permanece sintomático, cualquiera de estos puede sustituirse con *sacubitrilo/valsartán*. Por último, se añaden *digoxina* e *ivabradina* para beneficio sintomático solo en pacientes con una farmacoterapia óptima para la IC.

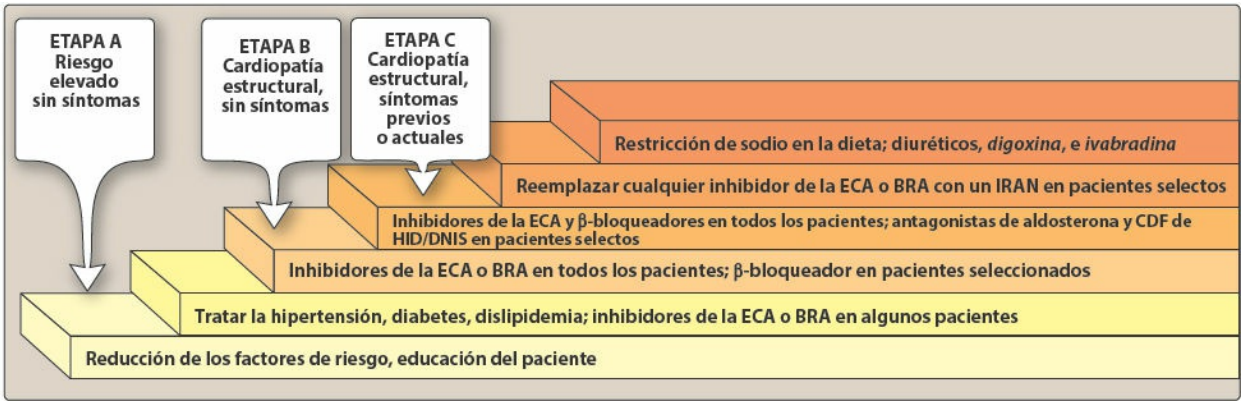


Figura 18-11
Opciones de tratamiento para varias etapas de la insuficiencia cardiaca. BRA = bloqueadores del receptor de angiotensina; CDF = combinación a dosis fija; DNIS = dinitrato de isosorbida; ECA = enzima convertidora de angiotensina; HID = hidralazina. La etapa D (síntomas refractarios que requieren intervenciones especiales) no se muestra.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

18.1 Un paciente está recién diagnosticado con ICrFE y se encuentra asintomático. ¿Cuál es el fármaco más apropiado para iniciarlo en cuanto a sus beneficios sintomáticos y de supervivencia?

A. Dobutamina
B. Furosemida
C. Lisinoprilo
D. Sacubitrilo/valsartán

Respuesta correcta = C. Los inhibidores de la ECA deben iniciarse en todos los pacientes, a menos que esté contraindicado, si tienen ICrFE y están asintomáticos. Esto se conoce como IC etapa B. Dobutamina y furosemida solo mejoran los síntomas. Sacubitrilo/valsartán sustituye al inhibidor de la ECA si el paciente permanece sintomático mientras sigue una farmacoterapia óptima para IC.

18.2 ¿Cuál de los siguientes enunciados describe mejor la acción de los inhibidores de la ECA en el corazón con insuficiencia?

A. Aumento de la resistencia vascular.
B. Disminución del gasto cardiaco.
C. Reducción de la precarga.
D. Aumento de aldosterona.

Respuesta correcta = C. Los inhibidores de la ECA disminuyen la resistencia vascular, reducen la precarga, reducen la poscarga y aumentan el gasto cardiaco. Además, los inhibidores de la ECA pueden embotar la liberación de aldosterona.

18.3 Un hombre hispano con ICrFE a la fecha toma las dosis máximas toleradas de succinato de metoprolol y enalaprilo, junto con furosemida a dosis moderada. Está euvolémico, pero sigue presentando síntomas de IC. La presión arterial sistólica es baja, pero el paciente no exhibe signos o síntomas de hipotensión. ¿Cuál es la mejor recomendación para mejorar los síntomas de IC y la supervivencia en este paciente?

A. Suspender enalaprilo, esperar 36 horas y comenzar sacubitrilo/valsartán.
B. Empezar digoxina.
C. Empezar hidralazina y dinitrato de isosorbida a dosis fijas.
D. Empezar espironolactona.

Respuesta correcta = D. Debido a que el paciente recibe farmacoterapia óptima y sigue presentando síntomas, se justifica otro agente. El añadir espironolactona a dosis bajas tiene pocas probabilidades de disminuir la presión arterial y conferirá un beneficio de supervivencia y sintomático. El cambiar a sacubitrilo/valsartán probablemente empeore la presión arterial baja. Digoxina solo mejorará los síntomas y no mejorará la supervivencia. Hidralazcina y dinitrato de isosorbida a dosis fija sería apropiado si el paciente fuera afroamericano.

18.4 Los β-bloqueadores mejoran la función cardiaca en la IC al

A. disminuir la remodelación cardiaca.
B. aumentar la frecuencia cardiaca.
C. aumentar la liberación de renina.
D. activar la norepinefrina.

Respuesta correcta = A. Aunque parece contraintuitivo para disminuir la frecuencia cardiaca en la IC, los β-bloqueadores mejoran la función cardiaca al hacer más lenta la frecuencia cardiaca, disminuyendo la liberación de renina y previniendo los efectos directos de norepinefrina sobre el músculo cardiaco para disminuir la remodelación.

18.5 Una mujer de 70 años de edad presenta ICrFE e hipertensión. Toma lisinoprilo y tartrato de metoprolol. Se siente bien y no tiene tos, disnea o edema. ¿Cuál de los siguientes cambios es más apropiado para su farmacoterapia?

A. Iniciar digoxina.
B. Cambiar lisinoprilo por losartán.
C. Iniciar ivabradina.
D. Cambiar tartrato de metoprolol por succinato de metoprolol.

Respuesta correcta = D. Succinato de metoprolol debe usarse en la IC, considerando que hay un beneficio sobre la mortalidad con succinato de metoprolol en estudios de referencia sobre IC. Digoxina e ivabradina no están indicados debido a que los síntomas son mínimos y no está aún con tratamiento médico optimizado dirigido con guías; no hay motivo alguno para cambiar a un bloqueador del receptor de angiotensina debido a que la paciente no presenta tos o antecedentes de angioedema.

18.6 Un hombre caucásico de 75 años de edad tiene ICrFE e informa síntomas estables de IC. Su farmacoterapia actual incluye enalaprilo, carvedilol y espironolactona a dosis óptimas. ¿Cuál es la mejor recomendación para mejorar los síntomas de IC y la supervivencia?

A. Comenzar hidralazina/dinitrato de isosorbida a dosis fija.
B. Comenzar ivabradina.
C. Reemplazar enalaprilo con sacubitrilo/valsartán.
D. Comenzar digoxina.

Respuesta correcta = C. Dado que el paciente recibe dosis óptimas de medicamentos para la IC y a que sigue presentando síntomas, sustituir enalaprilo con sacubitrilo/valsartán es la única opción que mejora tanto los síntomas como la supervivencia en un paciente de raza blanca.

18.7 ¿Cómo es benéfica espironolactona en la IC?

A. Promueve la secreción de potasio.
B. Actúa como un agonista de aldosterona.
C. Previene la hipertrofia cardiaca.
D. Disminuye la glucosa sanguínea.

Respuesta correcta = C. Espironolactona antagoniza la aldosterona, que a su vez previene la retención de sal/agua, la hipertrofia cardiaca y la hipopotasemia. Espironolactona tiene efectos endocrinos sobre las hormonas, pero no sobre la glucosa.

18.8 ¿Cuál de los siguientes es importante para vigilar a los pacientes que toman digoxina?

A. Cloro
B. Potasio
C. Sodio
D. Zinc

Respuesta correcta = B. La hipopotasemia puede conducir a arritmias que ponen en riesgo la vida y aumenta el potencial de toxicidad cardiaca con digoxina.

18.9 ¿Cuál de los siguientes describe el mecanismo de acción de milrinona en la IC?

A. Disminuye el calcio intracelular.
B. Aumenta la contractilidad cardiaca.
C. Disminuye AMPc.
D. Activa la fosfodiesterasa.

Respuesta correcta = B. Milrinona es un inhibidor de la fosfodiesterasa que conduce a un aumento de AMPc, aumento del calcio intracelular y por lo tanto aumento de la contractilidad.

18.10 BH es una mujer afroamericana de 52 años de edad que tiene ICrFE. Se le revisa en clínica ese día y se informan síntomas estables de IC, pero presenta brillantez periférica ocasional. Por lo demás, su vista no presenta cambios. Los medicamentos actuales incluyen sacubitrilo/valsartán, carvedilol, hidralazina y dinitrato de isosorbida a dosis fija, ivabradina y bumetanida. ¿Cuál es la mejor recomendación para minimizar el efecto adverso de la brillantez periférica?

A. Suspender de inmediato todos los medicamentos para la IC.
B. Descontinuar solo sacubitrilo/valsartán.
C. No hacer nada, este efecto adverso mejora poco a poco con el tiempo.
D. Reducir la dosis de ivabradina.

Respuesta correcta = D. Pueden ocurrir fenómenos luminosos con ivabradina. Este efecto adverso puede minimizarse con la reducción o descontinuación de la dosis.

Antiarrítmicos

19

Shawn Anderson y Michelle Chung

I. GENERALIDADES

En contraste con el músculo esquelético, que solo se contrae cuando recibe un estímulo, el corazón contiene células especializadas que exhiben automaticidad. Esto es, generan de forma intrínseca potenciales de acción rítmicos en ausencia de estímulos externos. Estas células "marcapasos" difieren de otras células del corazón en que muestran una despolarización espontánea y lenta durante la diástole (fase 4), causada por una corriente positiva hacia el interior transportada por los iones de sodio y calcio. La despolarización es más rápida en el nodo senoauricular (SA) (el sitio de inicio del potencial de acción) y disminuye a través de la vía de conducción normal a través del nodo auriculoventricular (AV) al haz de His y el sistema de Purkinje. La disfunción de la generación o conducción de impulsos en cualquiera de un número de sitios en el corazón puede causar una anormalidad en el ritmo cardiaco. La figura 19-1 resume los fármacos usados para tratar las arritmias cardiacas.

II. INTRODUCCIÓN A LAS ARRITMIAS

Las arritmias son causadas por anormalidades en la formación de impulsos y conducción en el miocardio. Las arritmias se presentan como una compleja familia de trastornos con una variedad de síntomas. Para entender este gran número de trastornos, es útil organizar las arritmias en grupos de acuerdo con el sitio anatómico de la anormalidad; las aurículas, el nodo AV o los ventrículos. En la figura 19-2 se resumen varias arritmias frecuentes.

A. Causas de arritmias

La mayoría de las arritmias surge ya sea de aberraciones en la generación de impulsos (automaticidad anormal) o de un defecto en la conducción de impulsos.

1. **Automaticidad anormal:** el nodo SA muestra una velocidad más rápida de descarga que otras células marcapasos y por lo tanto normalmente establece el paso de la contracción para el miocardio. Si sitios cardiacos distintos al nodo SA muestran una mayor automaticidad, pueden generar estímulos que compiten y así surgir arritmias. La mayoría de los agentes antiarrítmicos suprimen la automaticidad al bloquear los canales ya sea de sodio (Na^+) o de calcio (Ca^{2+}) para reducir la relación de estos iones con potasio (K^+). Esto disminuye la pendiente de la despolarización fase 4 (diastólica) y aumenta el umbral de descarga a un voltaje menos negativo o ambos, lo que conduce a una disminución general en la frecuencia de la descarga. Este efecto es más

pronunciado en las células con actividad de marcapasos ectópica que en las células normales.

Figura 19-1
Resumen de los fármacos antiarrítmicos.

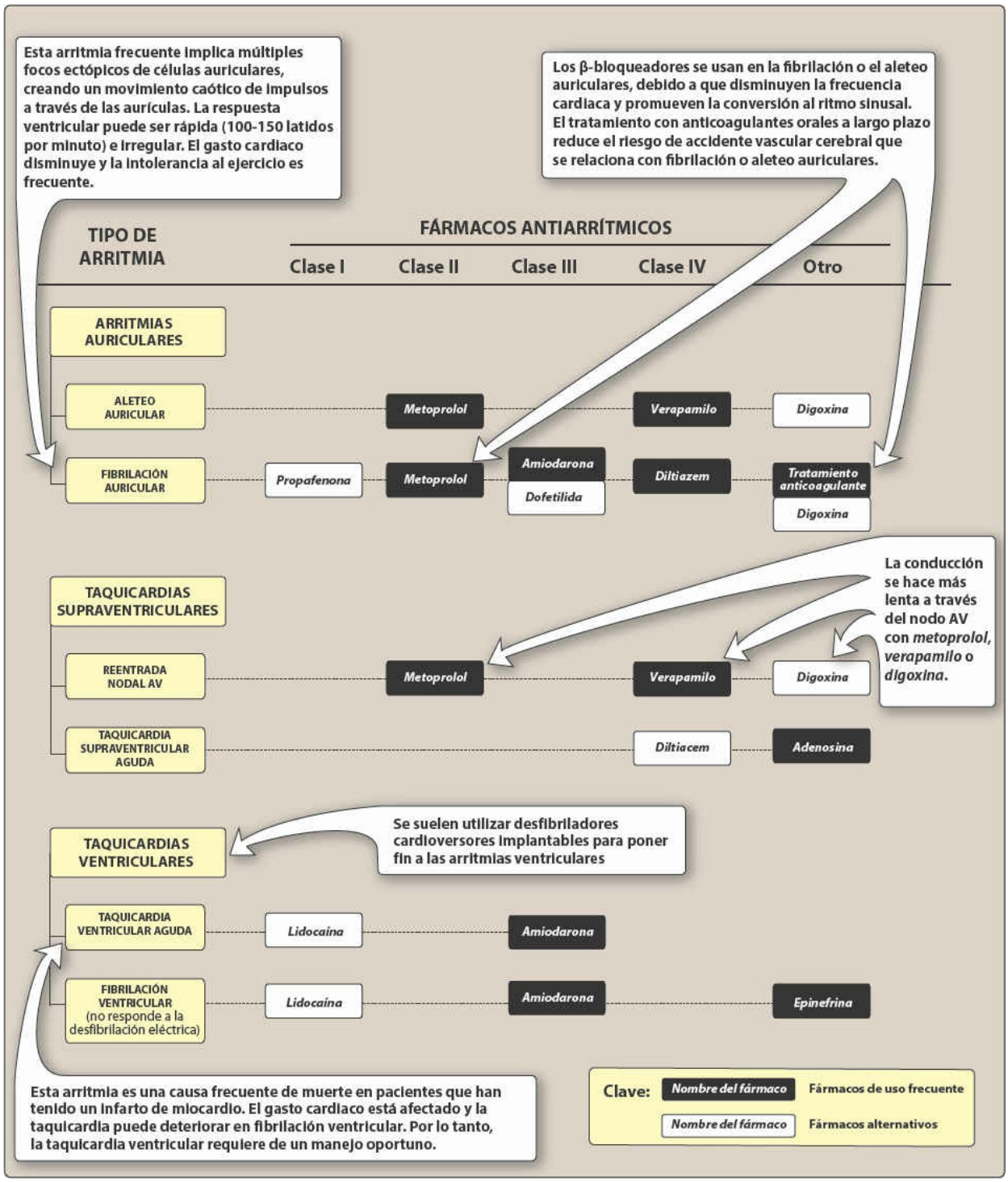


Figura 19-2
Indicaciones terapéuticas para algunas arritmias encontradas con frecuencia. AV = auriculoventriculares.

2. **Anormalidades en la conducción de impulsos:** los impulsos de centros de marcapasos más altos se conducen de forma normal en sentido descendente por vías que se bifurcan para activar la totalidad de la superficie ventricular (figura 19-3). Puede ocurrir un fenómeno llamado reentrada si un bloqueo unidireccional causado por una lesión del miocardio o un periodo refractario prolongado resulta en una vía de conducción anormal. La reentrada es la causa más frecuente de arritmias y puede ocurrir en cualquier nivel del sistema de

conducción cardiaco. Esta vía de circuito corto resulta en la reexcitación del músculo cardiaco, causando la contracción prematura o una arritmia sostenida. Los agentes antiarrítmicos previenen la reentrada al hacer más lenta la conducción (fármacos clase I) o aumentar el periodo refractario (fármacos clase III), con lo que convierten un bloqueo unidireccional en un bloqueo bidireccional

B. Fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos pueden modificar la generación de impulsos y la conducción para prevenir arritmias o reducir los síntomas relacionados con arritmias. Por desgracia, se sabe que muchos de los agentes antiarrítmicos tienen acciones proarrítmicas peligrosas, es decir, causan arritmias. La inhibición de los canales de K^+ ensancha el potencial de acción y puede así prolongar el intervalo QT. Si la prolongación es excesiva, estos fármacos aumentan el riesgo de desarrollar taquiarritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida (*torsades de pointes*). La causa más frecuente de prolongación QT es inducida por fármacos, aunque hay otros trastornos (p. ej., isquemia e hipopotasemia) y anormalidades genéticas que pueden contribuir a ello. Además de los antiarrítmicos, se sabe que muchos otros fármacos prolongan el intervalo QT, como los antibióticos macrólidos y los antipsicóticos. Debe tenerse precaución al combinar fármacos con efectos aditivos sobre el intervalo QT o al administrar agentes antiarrítmicos que prolongan QT con fármacos que se sabe inhiben su metabolismo.

Los fármacos antiarrítmicos pueden clasificarse (clasificación de Vaughan-Williams) de acuerdo con sus efectos predominantes sobre el potencial de acción (figura 19-4). Aunque esta clasificación es conveniente, tiene ciertas limitaciones. Muchos fármacos antiarrítmicos tienen acciones que se relacionan con más de una clase o pueden tener metabolitos activos con una clase de acción diferente, o pueden tener una acción que no cumple ninguna clasificación formal.

III. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE I

Los fármacos antiarrítmicos clase I actúan al bloquear los canales de Na^+ sensibles a voltaje. Se unen más rápidamente a canales de Na^+ abiertos o inactivados que a canales que están completamente repolarizados. Por lo tanto, estos fármacos muestran un mayor grado de bloqueo en los tejidos que están despolarizándose con frecuencia. Esta propiedad se conoce como dependencia de uso (o dependencia de estado) y permite que estos fármacos bloqueen las células que están descargándose a una frecuencia anormalmente alta, sin interferir con el latido normal del corazón.

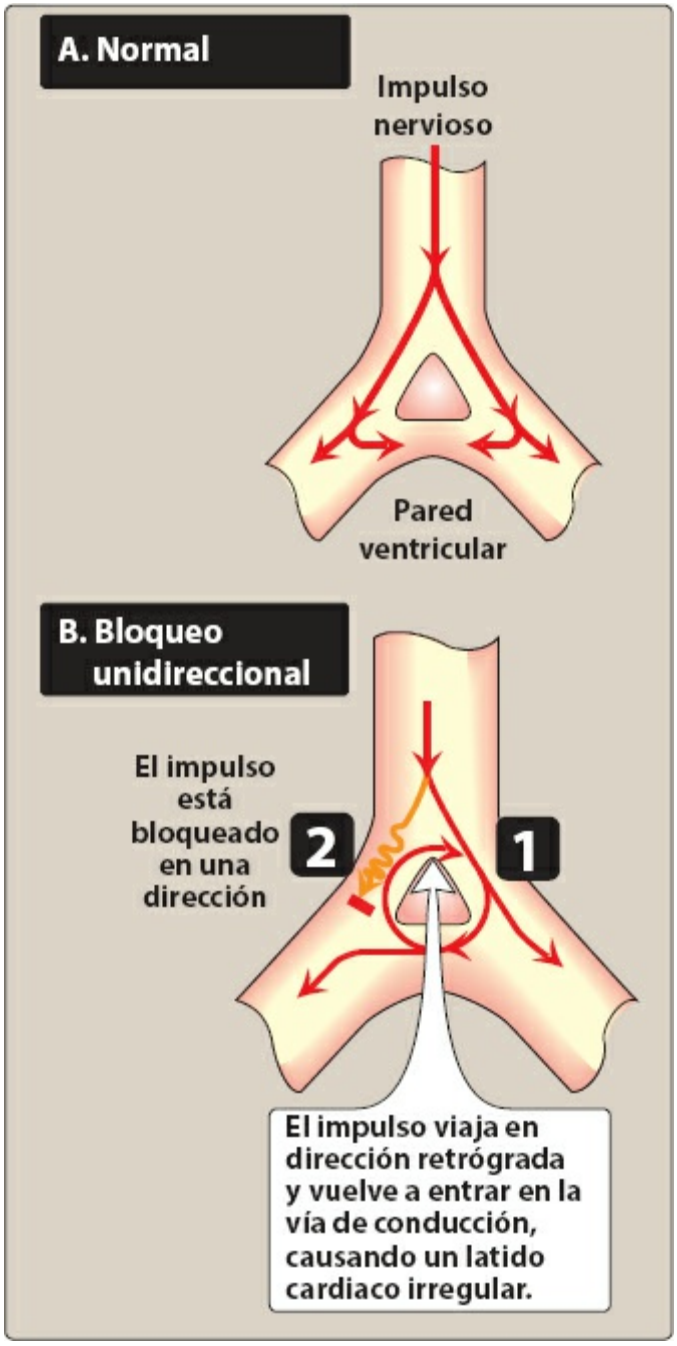


Figura 19-3
Representación esquemática de reentrada.

CLASIFICACIÓN DEL FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIO
IA	Bloqueador del canal de Na^+	Muestra despolarización fase 0 en las fibras musculares ventriculares
IB	Bloqueador del canal de Na^+	Acorta la repolarización fase 3 en las fibras musculares ventriculares
IC	Bloqueador del canal de Na^+	Enlentece de forma marcada la despolarización fase 0 en las fibras musculares ventriculares
II	Bloqueador del β-adrenorreceptor	Inhibe la despolarización fase 4 en los nodos SA y AV.
III	Bloqueador del canal de K^+	Prolonga la repolarización fase 3 en las fibras musculares ventriculares
IV	Bloqueador del canal de Ca^{2+}	Inhibe el potencial de acción en los nodos SA y AV

Figura 19-4
Acciones de los fármacos antiarrítmicos. SA = senoauricular; AV = auriculoventricular.

El uso de los bloqueadores de los canales de Na^+ ha declinado debido a sus efectos proarrítmicos, particularmente en pacientes con una función reducida del ventrículo izquierdo y cardiopatía aterosclerótica. Los fármacos de clase I se subdividen aún más en tres grupos de acuerdo con su efecto sobre la duración del potencial de acción cardiaco (figura 19-4).

A. Fármacos antiarrítmicos clase IA: quinidina, procainamida y dispiramida

Quinidina es el fármaco clase IA prototipo. Otros agentes en esta clase incluyen *procainamida* y *disopiramida.* Debido a su actividad clase III concomitante, pueden precipitar arritmias que evolucionan a fibrilación ventricular.

1. **Mecanismo de acción:** quinidina se une a canales de Na^+ abiertos o inactivados y previene la entrada de Na^+, con lo que hacen más lenta la despolarización rápida durante la fase 0 (figura 19-5). Disminuye la pendiente de la despolarización espontánea de la fase 4, inhibe los canales de K^+ y bloquea los canales de Ca^{2+}. Debido a estas acciones, hace más lenta la velocidad de conducción y aumenta la refractariedad. *Quinidina* también tiene acciones de bloqueo α-adrenérgico leve y anticolinérgica. Aunque *procainamida* y *disopiramida* tienen acciones similares a las de *quinidina,* hay menos actividad anticolinérgica con *procainamida* y más con *disopiramida.* Ni *procainamida* ni *disopiramida* tienen actividad de bloqueo α. *Disopiramida* produce un mayor efecto negativo inotrópico y a diferencia de los otros fármacos, causa vasoconstricción periférica.

2. **Usos terapéuticos:** *quinidina* se usa en el tratamiento de una amplia variedad de arritmias, incluyendo taquiarritmias auricular, de la unión AV y ventriculares. *Procainamida* solo está disponible en una formulación intravenosa y puede usarse para tratar arritmias auriculares y ventriculares agudas. Sin embargo, la cardioversión eléctrica o desfibrilación y *amiodarona* han reemplazado en gran medida a *procainamida* en la práctica clínica. *Disopiramida* puede usarse como un tratamiento alternativo de las arritmias ventriculares y también puede usarse para el control del ritmo en el aleteo o fibrilación auricular.

3. **Farmacocinética:** *sulfato* o *gluconato de quinidina* se absorbe bien y con rapidez después de su administración oral. Pasa por un extenso metabolismo de forma primaria por la isoenzima del citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4), formando metabolitos activos. Una porción de *procainamida* se acetila en el hígado a *N*-acetiloprocainamida (NAPA), que tiene las propiedades y efecto adversos de un fármaco clase III. *N*-acetiloprocainamida se elimina a través del riñón; por lo tanto, las dosis de *procainamida* deben ajustarse en pacientes con disfunción renal. *Disopiramida* se absorbe bien después de su administración oral y se metaboliza en el hígado por CYP3A4 a un metabolito menos activo y varios metabolitos inactivos. Alrededor de la mitad del fármaco se excreta sin

cambio por los riñones.

4. **Efectos adversos:** debido a unos efectos proarrítmicos mayores y a una capacidad para empeorar los síntomas de insuficiencia cardiaca, los fármacos clase IA no deben usarse en pacientes con cardiopatía aterosclerótica o insuficiencia cardiaca sistólica. Grandes dosis de *quinidina* pueden inducir los síntomas de cinconismo (p. ej., visión borrosa, acúfenos, cefalea, desorientación y psicosis). Las interacciones farmacológicas son frecuentes con *quinidina* debido a que es un inhibidor tanto de CYP2D6 como de P-glucoproteína. La administración intravenosa de *procainamida* puede causar hipotensión. *Disopiramida* tiene los mayores efectos adversos anticolinérgicos de los fármacos clase IA (p. ej., boca seca, retención urinaria, visión borrosa y estreñimiento). Tanto *quinidina* como *disopiramida* deben usarse con precaución con inhibidores potentes de CYP3A4.

B. Fármacos antiarrítmicos clase IB: lidocaína y mexiletina

Los agentes de clase IB rápidamente se asocian y disocian de los canales de Na^+. Así, las acciones son mayores cuando la célula cardiaca está despolarizada o disparando con velocidad. Los fármacos de clase IB *lidocaína* y *mexiletina* son útiles para tratar las arritmias ventriculares.

1. **Mecanismo de acción:** además del bloqueo de los canales de Na^+, *lidocaína* y *mexiletina* hacen más corta la repolarización de fase 3 y disminuyen la duración del potencial de acción (figura 19-6). Ninguno de estos fármacos contribuye a la inotropía negativa.

2. **Usos terapéuticos:** aunque *amiodarona* es el fármaco de elección para fibrilación ventricular o taquicardia ventricular, *lidocaína* puede usarse como una alternativa. *Lidocaína* también puede usarse en combinación con *amiodarona* para una tormenta de taquicardia ventricular. El fármaco no hace más lenta la conducción de forma marcada y, por lo tanto, tiene poco efecto sobre las arritmias auriculares o de la unión AV. *Mexiletina* se usa para el tratamiento crónico de las arritmias ventriculares, a menudo en combinación con *amiodarona.*

3. **Farmacocinética:** *lidocaína* se administra por vía intravenosa debido a la extensa transformación de primer paso por el hígado. El fármaco se desalquila a dos metabolitos activos, sobre todo CYP1A2 con un menor papel por CYP3A4. *Lidocaína* debe vigilarse de cerca cuando se administra en combinación con fármacos que afectan estas isoenzimas CYP. *Mexiletina* se absorbe bien después de su administración oral. Se metaboliza en el hígado sobre todo por CYP2D6 a metabolitos inactivos y se excreta sobre todo a través de la vía biliar.

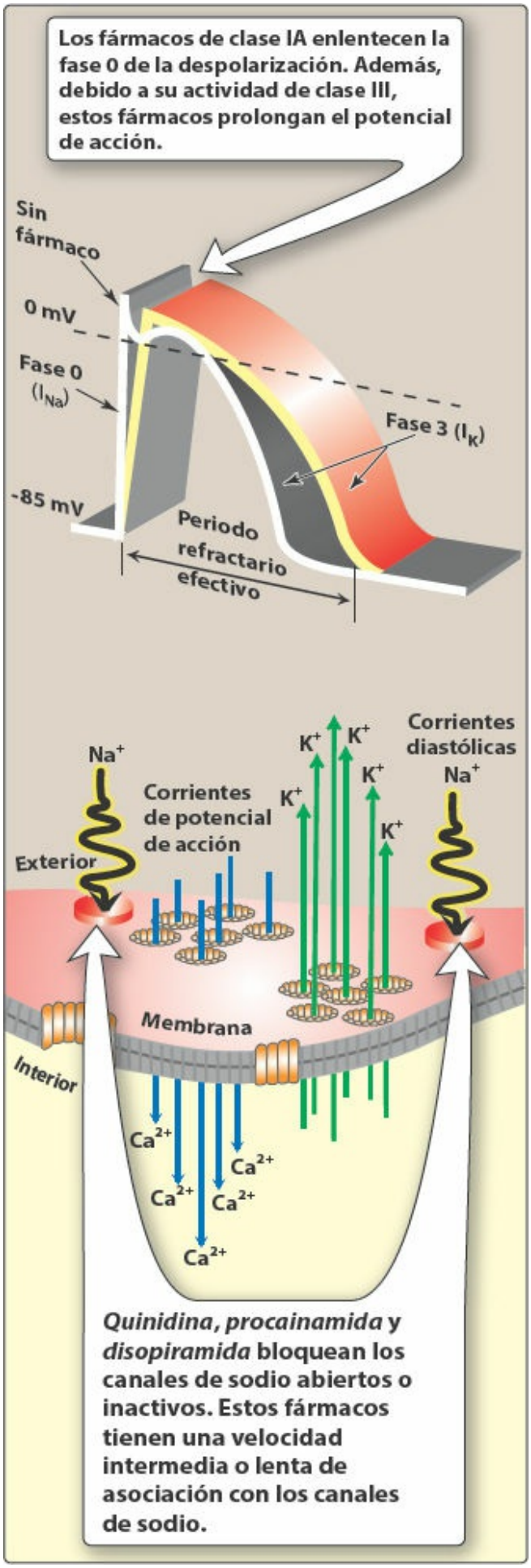

Los fármacos de clase IA enlentecen la fase 0 de la despolarización. Además, debido a su actividad de clase III, estos fármacos prolongan el potencial de acción.
Sin fármaco
0 mV
Fase 0 (I_{Na})
Fase 3 (I_K)
-85 mV
Periodo refractario efectivo
Na^+
Corrientes de potencial de acción
K^+
Corrientes diastólicas
Exterior
Membrana
Interior
Ca^{2+}
Quinidina, *procainamida* y *disopiramida* bloquean los canales de sodio abiertos o inactivos. Estos fármacos tienen una velocidad intermedia o lenta de asociación con los canales de sodio.

Figura 19-5
Diagrama esquemático de los efectos de los agentes de clase IA. I_{Na} e I_K son corrientes transmembrana debidas al movimiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

4. **Efectos adversos:** *lidocaína* tiene un índice terapéutico bastante amplio. Los efectos del sistema nervioso central (SNC) incluyen nistagmo (indicador temprano de toxicidad), somnolencia, habla farfullada, parestesia, agitación, confusión y convulsiones, que a menudo limitan la duración de las infusiones continuas. *Mexiletina* tiene un índice terapéutico estrecho y debe tenerse cuidado cuando se administra el fármaco con inhibidores de CYP2D6. Los efectos adversos más frecuentes son náusea, vómito y dispepsia.

C. Fármacos antiarrítmicos clase IC: flecainida y propafenona

Estos fármacos se disocian lentamente de los canales de Na^+ en reposo y muestran efectos prominentes incluso a frecuencias cardiacas normales. Debido a sus efectos proarrítmicos e inotrópicos negativos, el uso de estos agentes se evita en pacientes con cardiopatía estructural (hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía aterosclerótica).

1. **Mecanismo de acción:** *flecainida* suprime la despolarización en fase 0 en las fibras de Purkinje y del miocardio (figura 19-7). Esto causa un enlentecimiento marcado de la conducción en todos los tejidos cardiacos, con un efecto menor sobre la duración del potencial de acción y de la refractariedad. La automaticidad se reduce mediante el incremento del potencial umbral, más que por una disminución en la pendiente de la despolarización de fase 4. *Flecainida* también bloquea los canales de K^+, conduciendo a una mayor duración del potencial de acción. *Propafenona,* al igual que *flecainida,* hace más lenta la conducción en todos los tejidos cardiacos, pero no bloquea los canales de K^+. Posee propiedades débiles de bloqueo β.

2. **Usos terapéuticos:** *flecainida* es útil en el mantenimiento del ritmo sinusal en el aleteo o fibrilación auriculares en pacientes sin cardiopatía estructural y para tratar las arritmias ventriculares refractarias. El uso de *propafenona* se restringe sobre todo a las arritmias auriculares: control del ritmo de la fibrilación o aleteo auriculares y profilaxis para la taquicardia supraventricular paroxística en pacientes con taquicardias de reentrada auriculoventriculares.

3. **Farmacocinética:** *flecainida* se absorbe bien después de su administración oral y es metabolizada por CYP2D6 a metabolitos múltiples. El fármaco original y los metabolitos se eliminan sobre todo por vía renal. *Propafenona* se metaboliza a metabolitos activos sobre todo a través de CYP2D6 y también por CYP1A2 y CYP3A4. Los metabolitos se excretan en la orina y las heces.

4. **Efectos adversos:** *flecainida* por lo general es bien tolerada, con visión borrosa, mareo y náusea como los efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia. Propafenona tiene un perfil de efectos colaterales similar, pero puede causar broncoespasmo, por lo que, deber evitarse en pacientes con asma. *Propafenona*

es también un inhibidor de la P-glucoproteína. Ambos fármacos deben usarse con precaución junto con inhibidores potentes de CYP2D6.

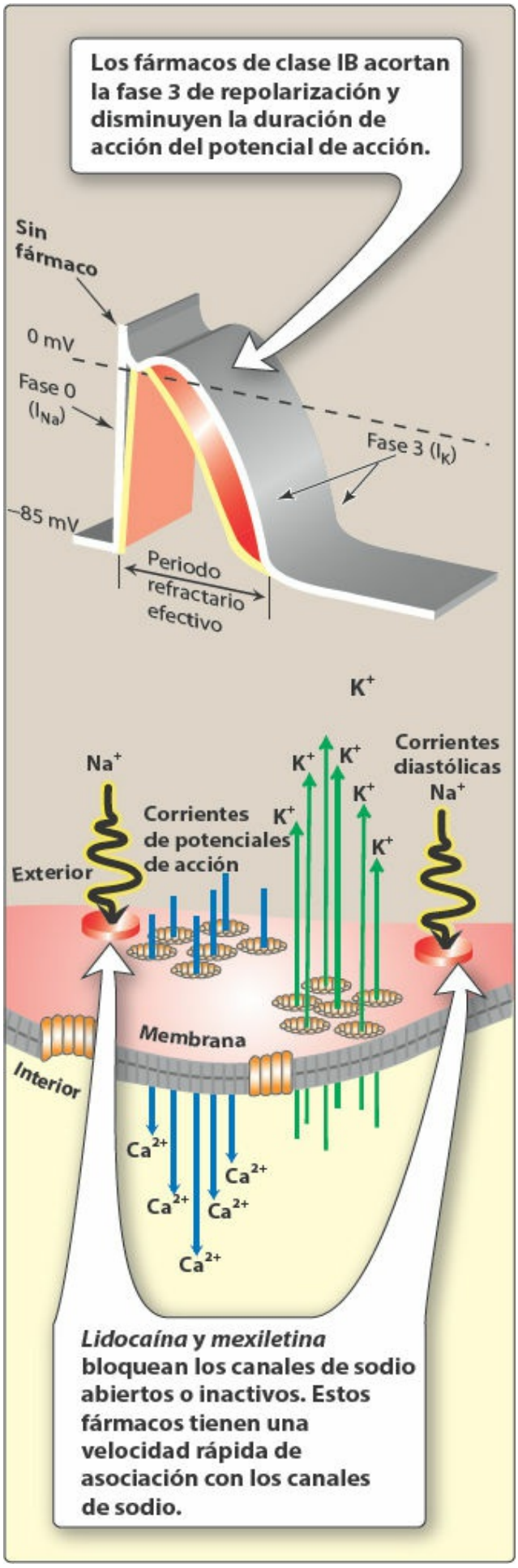

Los fármacos de clase IB acortan la fase 3 de repolarización y disminuyen la duración de acción del potencial de acción.
Sin fármaco
0 mV
Fase 0 (I_{Na})
Fase 3 (I_K)
−85 mV
Periodo refractario efectivo
K^+
Na^+
Corrientes de potenciales de acción
Corrientes diastólicas
Exterior
Membrana
Interior
Ca^{2+}
Lidocaína y *mexiletina* bloquean los canales de sodio abiertos o inactivos. Estos fármacos tienen una velocidad rápida de asociación con los canales de sodio.

Figura 19-6
Diagrama esquemático de los efectos de los agentes de clase IB. I_{Na} e I_K son corrientes transmembrana debido al movimiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

IV. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE II

Los agentes de clase II son antagonistas β-adrenérgicos o β-bloqueadores. Estos fármacos disminuyen la despolarización de fase 4 y, por lo tanto, deprimen la automaticidad, prolongan la conducción AV y disminuyen la frecuencia y la contractilidad cardiacas. Los agentes de clase II son útiles para tratar las taquiarritmias causadas por un aumento de la actividad simpática. También se usan para aleteo y fibrilación auriculares y para taquicardia de reentrada nodal AV. Además, los β-bloqueadores previenen las arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida después de un infarto de miocardio.
Metoprolol es el β-bloqueador usado más ampliamente para el tratamiento de las arritmias cardiacas. En comparación con los β-bloqueadores no selectivos, como *propranolol,* reducen el riesgo de broncoespasmo. Se metaboliza extensamente por CYP2D6 y tiene penetración en el SNC (menos que *propranolol,* pero más que *etenolol*). *Esmolol* es un β-bloqueador de acción muy breve y rápida usado para administración intravenosa en arritmias agudas que ocurren durante la cirugía o en situaciones de urgencias. *Esmolol* se metaboliza rápidamente por esterasas en los eritrocitos. Como tales, no hay interacciones farmacológicas farmacocinéticas. Los efectos adversos frecuentes con los β-bloqueadores incluyen bradicardia, hipotensión y fatiga (*véase* el capítulo 7).

V. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE III

Los agentes clase III bloquean los canales de K^+ y, por lo tanto, disminuyen la corriente de K^+ hacia el exterior durante la repolarización de las células cardiacas. Estos agentes prolongan la duración del potencial de acción sin alterar la fase 0 de la despolarización o el potencial de membrana en reposo (figura 19-8). En lugar de ello, prolongan el periodo refractario efectivo, aumentando la refractariedad. Todos los fármacos clase III tienen el potencial de inducir arritmias.

A. Amiodarona

1. **Mecanismo de acción:** *amiodarona* contiene yodo y está relacionada estructuralmente con tiroxina. Tiene efectos complejos, mostrando acciones de clase I, II, III y IV, así como actividad de bloqueo α. Su efecto dominante es la prolongación de la duración del potencial de acción y del periodo refractario al bloquear los canales de K^+.
2. **Usos terapéuticos:** *amiodarona* es efectiva en el tratamiento de las taquiarritmias supraventricular y ventricular refractarias graves. *Amiodarona* ha sido una base del tratamiento para el manejo del ritmo de la fibrilación o el

aleteo auriculares. A pesar de su perfil de efectos adversos, se cree que *amiodarona* es el menos proarrítmico de los fármacos antiarrítmicos clase I y III.

3. **Farmacocinética:** *amiodarona* se absorbe de forma incompleta después de la administración oral. El fármaco es inusual porque tiene una vida media prolongada de varias semanas y se distribuye extensamente en los tejidos. Los efectos clínicos totales pueden no alcanzarse hasta meses después de iniciar el tratamiento, a menos que se empleen dosis de carga.

4. **Efectos adversos:** *amiodarona* muestra una variedad de efectos tóxicos, lo que incluye fibrosis pulmonar, neuropatía, hepatotoxicidad, depósitos corneales, neuritis óptica, decoloración de la piel azulgrisácea, hipotiroidismo o hipertiroidismo. Sin embargo, el uso de dosis bajas y la vigilancia estrecha reducen la toxicidad al tiempo que conservan la eficacia clínica. *Amiodarona* está sujeta a muchas interacciones farmacológicas, debido a que se metaboliza por CYP3A4 y sirve como inhibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, y P-glucoproteína.

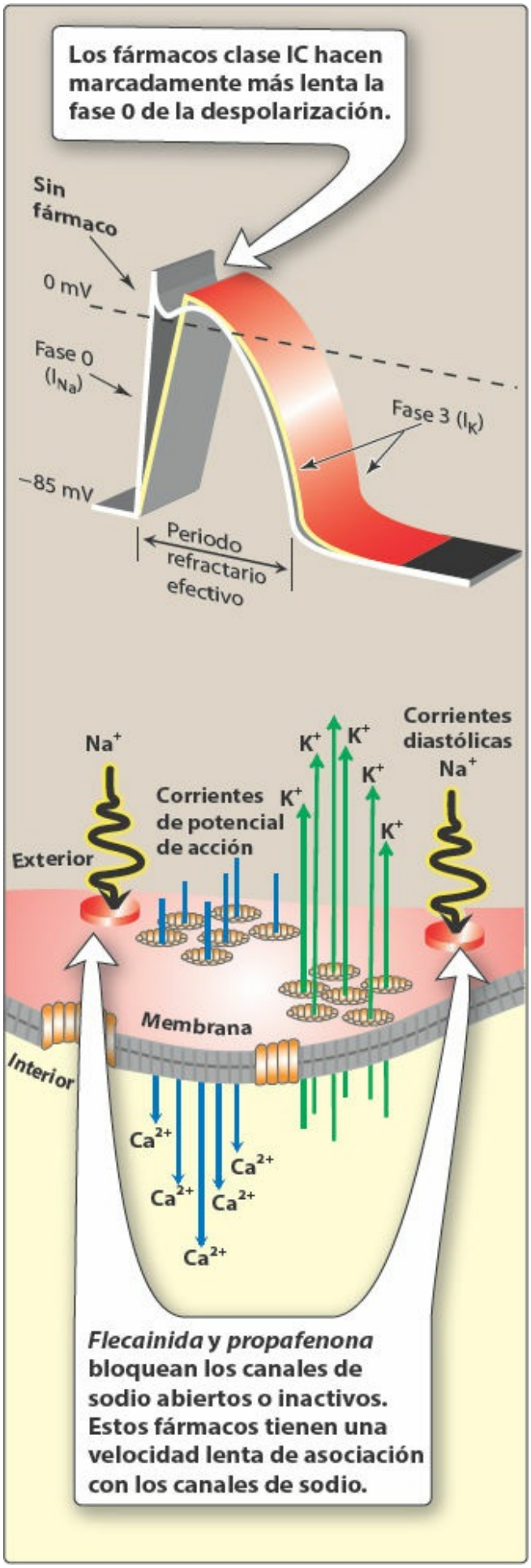

Los fármacos clase IC hacen marcadamente más lenta la fase 0 de la despolarización.
Sin fármaco
0 mV
Fase 0 (I_{Na})
Fase 3 (I_K)
−85 mV
Periodo refractario efectivo
Na^+
Corrientes de potencial de acción
K^+
Corrientes diastólicas Na^+
Exterior
Membrana
Interior
Ca^{2+}
Flecainida y *propafenona* bloquean los canales de sodio abiertos o inactivos. Estos fármacos tienen una velocidad lenta de asociación con los canales de sodio.

Figura 19-7
Diagrama esquemático de los efectos de los agentes de clase IC. I_{Na} e I_K son corrientes transmembrana debidas al movimiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

B. Dronedarona

Dronedarona es un derivado de *amiodarona* benzofurano, que es menos lipofílico y tiene una vida media más breve que *amiodarona.* No tiene fracciones de yodo que sean responsables de disfunción tiroidea relacionada con *amiodarona.* Al igual que *amiodarona,* tiene acciones de clase I, II, III y IV. *Dronedarona* tiene un mejor perfil de eventos adversos que *amiodarona* pero de todos modos puede causar insuficiencia hepática. El fármaco está contraindicado en aquellos con insuficiencia cardiaca sintomática o fibrilación auricular permanente debido a un mayor riesgo de muerte. A la fecha, *dronedarona* se usa para mantener el ritmo sinusal en la fibrilación o el aleteo auricular, pero es menos efectivo que *amiodarona.*

C. Sotalol

Sotalol, aunque es un agente antiarrítmico clase III, también tiene actividad de β-bloqueador no selectivo El isómero levorrotatorio (L-sotalol) tiene actividad beta-bloqueadora y D-*Sotalol* tiene acción antiarrítmica clase III. *Sotalol* bloquea una corriente de K^+ de salida rápida, conocida como la corriente rectificadora retrasada. Este bloque prolonga tanto la repolarización como la duración del potencial de acción, lo que prolonga el periodo refractario. *Sotalol* se usa para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular, aleteo auricular o taquicardia supraventricular paroxística refractaria y en el tratamiento de las arritmias ventriculares. Debido a que *sotalol* tiene propiedades de bloqueo β, suele usarse para estas indicaciones en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo o cardiopatía aterosclerótica. Este fármaco puede causar los efectos adversos típicos relacionados con los β-bloqueadores, pero tiene una tasa baja de efectos adversos cuando se compara con otros agentes antiarrítmicos. El intervalo de dosificación debe extenderse en pacientes con enfermedad renal, debido a que el fármaco se elimina por vía renal. Para reducir el riesgo de efectos proarrítmicos, *sotalol* debe iniciarse en el hospital para monitorizar el intervalo QT.

D. Dofetilida

Dofetilida es un bloqueador de los canales de K^+ puro. Puede usarse como agente antiarrítmico de primera línea en pacientes con fibrilación auricular persistente e insuficiencia cardiaca o en aquellos con enfermedad de arteria coronaria. Debido al riesgo de proarritmia, el inicio de *dofetilida* se limita al ámbito intrahospitalario. La vida media de este fármaco oral es de 10 horas. El fármaco se excreta sobre todo sin cambio en la orina. Los fármacos que inhiben la secreción tubular activa están contraindicados con *dofetilida.*

E. Ibutilida

Ibutilida es un bloqueador del canal de K^+ que también activa la corriente de Na^+ hacia adentro (acciones mixtas de clase III y IA). *Ibutilida* es el fármaco de elección para la conversión química de la fibrilación auricular, pero la cardioversión eléctrica

ha suplantado su uso. Pasa por metabolismo extenso de primer paso y no se usa por vía oral. El inicio también está limitado al ámbito intrahospitalario debido al riesgo de arritmia.

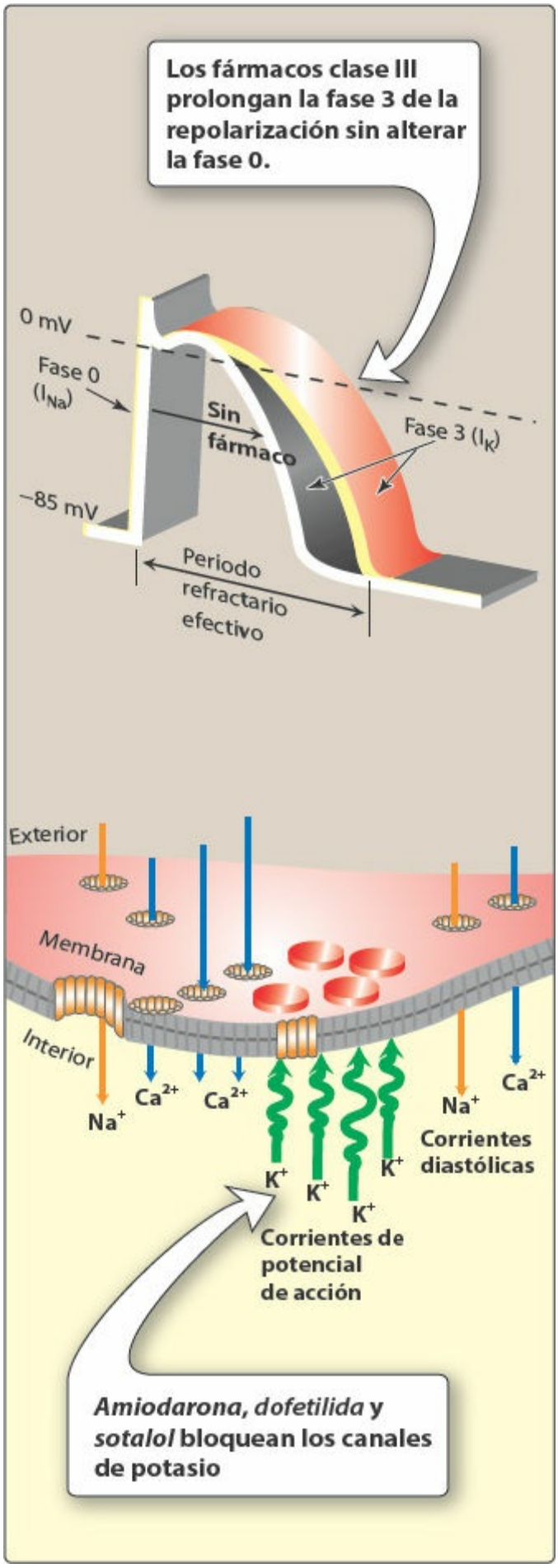

Los fármacos clase III prolongan la fase 3 de la repolarización sin alterar la fase 0.
0 mV
Fase 0 (I_{Na})
Sin fármaco
Fase 3 (I_K)
−85 mV
Periodo refractario efectivo
Exterior
Membrana
Interior
Na^+
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Na^+
Ca^{2+}
Corrientes diastólicas
K^+
K^+
K^+
K^+
Corrientes de potencial de acción
Amiodarona, *dofetilida* y *sotalol* bloquean los canales de potasio

Figura 19-8
Diagrama esquemático de los efectos de los agentes de clase III. I_{Na} e I_K son corrientes transmembrana debidas al movimiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

VI. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CLASE IV

Los fármacos clase IV son el bloqueador del canal de Ca^{2+} no dihidropiridina *verapamilo* y *diltiacem.* Aunque ocurren canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje en muchos tejidos diferentes, el principal efecto de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} es sobre el músculo liso vascular y el corazón. Ambos fármacos muestran mayor acción sobre el corazón que sobre el músculo liso vascular, pero más con *verapamilo.* En el corazón, *verapamilo* y *diltiacem* solo se unen a canales sensibles a voltaje despolarizados abiertos, con lo que disminuyen la corriente hacia adentro transmitida por Ca^{2+}. Estos fármacos dependen del uso en que previenen la repolarización hasta que el fármaco se disocia del canal, lo que resulta en una menor velocidad de despolarización espontánea de fase 4. También hacen más lenta la conducción en los tejidos que dependen de las corrientes de Ca^{2+}, como los nodos AV y SA (figura 19-9). Estos agentes son más efectivos contra las arritmias auriculares que contra las ventriculares. Son útiles para tratar la taquicardia supraventricular de reentrada y para reducir la frecuencia ventricular en el aleteo y la fibrilación auriculares. Los efectos adversos frecuentes incluyen bradicardia, hipotensión y edema periférico. Ambos fármacos se metabolizan en el hígado por CYP3A4. Pueden requerirse ajustes a la dosis en pacientes con disfunción hepática. Ambos agentes están sujetos a muchas interacciones dado que hay inhibidores de CYP3A4, así como sustratos e inhibidores de P-glucoproteína.

VII. OTROS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

A. Digoxina

Digoxina inhibe la bomba de Na^+/K^+-ATPasa, a la larga acortando el periodo refractario en las células miocárdicas auriculares y ventriculares al tiempo que prolongan el periodo refractario efectivo y disminuyen la velocidad de conducción en el nodo AV. *Digoxina* se usa para controlar la velocidad de respuesta ventricular en la fibrilación y el aleteo auriculares; sin embargo, la estimulación simpática supera con facilidad los efectos inhibitorios de *digoxina.* A concentraciones tóxicas, *digoxina* causa latidos ventriculares ectópicos que pueden resultar en taquicardia ventricular y fibrilación. [Nota: las concentraciones séricas mínimas de 1.0 a 2.0 ng/mL son deseables para la fibrilación o el aleteo auriculares, en tanto que concentraciones menores de 0.5 a 0.8 ng/mL son el objetivo para la insuficiencia cardiaca sistólica].

B. Adenosina

Adenosina es un nucleósido que ocurre de forma natural, pero a dosis elevadas, el fármaco disminuye la velocidad de conducción, prolonga el periodo refractario y disminuye la automaticidad en el nodo AV. *Adenosina* intravenosa es el fármaco de

elección para convertir las taquicardias supraventriculares agudas. Tiene baja toxicidad pero causa rubor, dolor pleural e hipotensión. *Adenosina* tiene una duración de acción extremadamente breve (alrededor de 10 a 15 segundos) debido a la captación rápida por los eritrocitos y las células endoteliales.

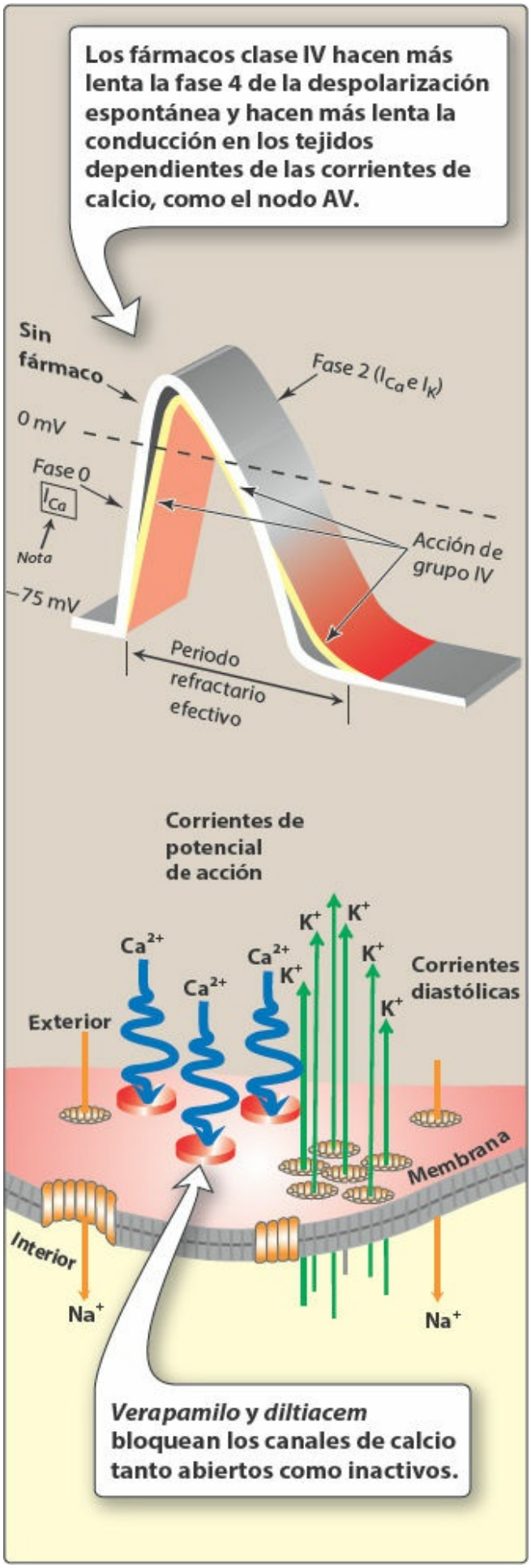

Los fármacos clase IV hacen más lenta la fase 4 de la despolarización espontánea y hacen más lenta la conducción en los tejidos dependientes de las corrientes de calcio, como el nodo AV.
Sin fármaco
Fase 2 (I_{Ca} e I_K)
0 mV
Fase 0
I_{Ca}
Nota
Acción de grupo IV
−75 mV
Periodo refractario efectivo
Corrientes de potencial de acción
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Ca^{2+}
K^+
K^+
K^+
K^+
K^+
Corrientes diastólicas
Exterior
Membrana
Interior
Na^+
Na^+
Verapamilo y *diltiacem* bloquean los canales de calcio tanto abiertos como inactivos.

Figura 19-9
Diagrama esquemático de los efectos de los agentes de clase IV. I_{Na} e I_K son corrientes transmembrana debidas al movimiento de Ca^{2+} y K^+, respectivamente. AV = auriculoventricular.

C. Sulfato de magnesio

El *magnesio* es necesario para el transporte de Na^+, Ca^{2+} y K^+ a través de las membranas celulares. Hace más lenta la velocidad de formación de impulsos en el nodo SA y prolonga el tiempo de conducción a lo largo del tejido miocárdico. El *sulfato de magnesio* intravenoso es la sal usada para tratar arritmias, debido a que *magnesio* oral no es efectivo en el caso de arritmias. Lo más destacado es que *magnesio* es el fármaco de elección para tratar la arritmia potencialmente letal conocida como *torsades de pointes* y las arritmias inducidas por *digoxina.*

D. Ranolazina

Ranolazina es un fármaco antianginoso con propiedades antiarrítmicas similares a *amiodarona.* Sin embargo, su efecto principal es acortar la repolarización y disminuir la duración del potencial de acción de forma similar a *mexiletina.* Se usa para tratar las arritmias auriculares y ventriculares refractarias, a menudo en combinación con otros fármacos antiarrítmicos. Es bien tolerado con mareo y estreñimiento como los efectos adversos más frecuentes. *Ranolazina* se metaboliza extensamente en el hígado por las isoenzimas CYP3A y CYP2D6 y se excreta sobre todo por el riñón. El uso concomitante con inductores o inhibidores CYP3A fuertes está contraindicado.

Preguntas de estudio

ELIJA LA MEJOR RESPUESTA.

19.1 Una mujer de 60 años de edad tuvo un infarto de miocardio. ¿Qué agente debe usarse para prevenir arritmias que ponen en riesgo la vida que pueden ocurrir después de un infarto de miocardio en esta paciente?

A. Digoxina
B. Flecainida
C. Metoprolol
D. Procainamida

Respuesta correcta = C. Los β-bloqueadores como metoprolol previenen las arritmias que ocurren de forma subsecuente a un infarto del miocardio. Ninguno de los otros fármacos ha mostrado ser efectivo para prevenir las arritmias posteriores a un infarto. Flecainida debe evitarse en pacientes con cardiopatía estructural.

19.2 La supresión de las arritmias que resulta de un enfoque de reentrada tiene mayores probabilidades de ocurrir si el fármaco:

A. tiene efectos parasimpaticomiméticos sobre el nodo AV.
B. es un β-bloqueador.
C. convierte un bloqueo unidireccional en uno bidireccional.
D. hace más lenta la conducción a través de la aurícula.

Respuesta correcta = C. La teoría actual sostiene que una arritmia de reentrada es causada por un músculo cardiaco dañado, de modo que la conducción se hace más lenta a través del área dañada en solo una dirección. Un fármaco que previene la conducción en cualquier dirección a través del área dañada

interrumpe la arritmia reentrante. Los antiarrítmicos clase I, como lidocaína, son capaces de producir un bloqueo bidireccional. Las otras opciones no tienen ningún efecto directo sobre la dirección del bloqueo de conducción a través del músculo cardiaco dañado.

19.3 Un hombre de 57 años de edad está recibiendo tratamiento por una arritmia auricular. Se queja de boca seca, visión borrosa y titubeo urinario. ¿Qué fármaco antiarrítmico es más probable que esté tomando?

A. Metoprolol
B. Disopiramida
C. Dronedarona
D. Sotalol

Respuesta correcta = B. Los síntomas agrupados de boca seca, visión borrosa y titubeo urinario son característicos de efectos adversos anticolinérgicos, que son causados por agentes de clase IA (en este caso disopiramida). Los otros fármacos no causan efectos anticolinérgicos.

19.4 Una mujer de 58 años de edad está recibiendo tratamiento para supresión crónica de una arritmia ventricular. Después de una semana de tratamiento, se queja de molestias estomacales graves y pirosis. ¿Qué fármaco antiarrítmico es probable que esté causando estos síntomas?

A. Amiodarona
B. Digoxina
C. Mexiletina
D. Propranolol

Respuesta correcta = C. El paciente está exhibiendo un efecto adverso clásico de mexiletina. No es probable que ninguno de los otros agentes enlistados cause dispepsia.

19.5 Una mujer de 78 años de edad acaba de ser diagnosticada con fibrilación auricular. A la fecha no está exhibiendo síntomas de palpitaciones o fatiga. ¿Cuál es apropiado para iniciar control de la frecuencia como pa ciente ambulatorio?

A. Dronedarona
B. Esmolol
C. Flecainida
D. Metoprolol

Respuesta correcta = D. Solo B y D son opciones para controlar la frecuencia. Las otras opciones se usan para control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular. Debido a que esmolol solo se administra por vía IV, la única opción para comenzar como paciente ambulatorio es con metoprolol.

19.6 ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con digoxina cuando se usa para fibrilación auricular?

A. Digoxina funciona al bloquear los canales de calcio sensibles a voltaje.
B. Digoxina se usa para control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular.
C. Digoxina aumenta la velocidad de conducción a través del nodo AV.
D. Las concentraciones de digoxina de 1 a 2 ng/mL son deseables en el tratamiento de la fibrilación auricular.

Respuesta correcta = D. Digoxina funciona al inhibir la bomba de Na^+/K^+-ATPasa. Disminuye la velocidad de conducción a través del nodo AV y se usa para control de la frecuencia en la fibrilación auricular (no control del ritmo). Las concentraciones de digoxina entre 1 y 2 ng/mL tienen mayores probabilidades de exhibir los efectos cronotrópicos negativos deseados en la fibrilación o el aleteo auriculares. Una concentración farmacológica en suero de entre 0.5 y 0.8 ng/mL es para el manejo sintomático de la insuficiencia cardiaca.

19.7 Todos los siguientes son efectos adversos de amiodarona excepto:

A. Cinconismo
B. Hipotiroidismo
C. Fibrosis pulmonar

D. Decoloración azul de la piel

Respuesta correcta = A. Cinconismo es una constelación de síntomas (visión borrosa, acúfenos, cefalea, psicosis) que se sabe ocurre con quinidina. Todas las demás opciones son efectos adversos con amiodarona que requieren de vigilancia estrecha.

19.8 ¿Qué arritmia puede tratarse con lidocaína?

A. Taquicardia ventricular supraventricular paroxística
B. Fibrilación auricular
C. Aleteo auricular
D. Taquicardia ventricular

Respuesta correcta = D. Lidocaína tiene poco efecto sobre el tejido auricular o del nodo AV; así, se usa para arritmias ventriculares como taquicardia ventricular.

19.9 Un médico desea iniciar un fármaco para el control del ritmo en la fibrilación auricular. ¿Cuál de los siguientes trastornos coexistentes permitirían el inicio de flecainida?

A. Hipertensión
B. Hipertrofia del ventrículo izquierdo
C. Arteriopatía coronaria
D. Insuficiencia cardiaca

Respuesta correcta = A. Dado que flecainida puede aumentar el riesgo de muerte cardiaca intempestiva en aquellos con antecedentes de cardiopatía estructural, solo la hipertensión coexistente permitirá iniciar flecainida. La cardiopatía estructural incluye hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca y cardiopatía aterosclerótica.

19.10 ¿Qué enunciado relacionado con dronedarona es correcto?

A. Dronedarona es más efectivo que amiodarona.
B. La prolongación del intervalo QT no es un riesgo con dronedarona.
C. Dronedarona aumenta el riesgo de muerte en pacientes con fibrilación auricular permanente o cardiopatía sintomática.
D. No hay necesidad de vigilar la función hepática con dronedarona.

Respuesta correcta = C. Dronedarona no es tan efectiva como amiodarona, la prolongación del intervalo QT es un riesgo con este fármaco y la función hepática debe vigilarse al tomar dronedarona debido a que aumenta el riesgo de insuficiencia hepática. El fármaco está contraindicado en aquellos con insuficiencia cardiaca sintomática o fibrilación auricular permanente debido a un mayor riesgo de muerte.

Fármacos antianginosos

Kristyn Pardo

20

I. GENERALIDADES

La enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias, también conocida cono arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica, es la causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial. Las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden obstruir el flujo de sangre, conduciendo a un desequilibrio en el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio y una demanda que se presenta como angina estable o un síndrome coronario agudo (infarto al miocardio o angina inestable). Los espasmos del músculo liso vascular también pueden impedir el flujo de sangre al corazón, lo que reduce la perfusión y causa isquemia y dolor anginoso. La angina de pecho típica es un dolor aplastante, súbito y severo en el pecho que puede irradiarse al cuello, mandíbula, espalda y brazos. Todos los pacientes con cardiopatía isquémica y angina deben recibir tratamiento médico dirigido en las directrices con énfasis en las modificaciones al estilo de vida (suspensión del tabaquismo, actividad física, manejo del peso) y manejo de factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes, dislipidemia) para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Los medicamentos usados para el manejo de la angina estable se resumen en la figura 20-1.

Figura 20-1
Resumen de los fármacos antianginosos.

II. TIPOS DE ANGINA

La angina de pecho tiene tres patrones: 1) angina estable, inducida por esfuerzo, clásica o típica; 2) angina inestable y 3) angina de Prinzmetal, variante vasoespástica o en reposo. Son causados por combinaciones variables de aumento de la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la perfusión miocárdica.

A. Angina estable, angina inducida por esfuerzo, angina clásica o típica

La angina de pecho clásica o típica es la forma más frecuente de angina. Suele caracterizarse por una sensación pasajera de ardor, pesantez u opresión en el tórax. Algunos episodios isquémicos pueden presentarse de forma "atípica", con fatiga extrema, náusea o diaforesis, en tanto que otros pueden no asociarse con ningún síntoma (angina silenciosa) las presentaciones atípicas son más frecuentes en mujeres, pacientes diabéticos y las personas de edad avanzada.

La angina clásica se debe a la reducción de la perfusión coronaria debido a una obstrucción fija de una arteria coronaria producida por aterosclerosis. El aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, como la producida por la actividad física, estrés

emocional o excitación, o cualquier otra causa de aumento de la carga de trabajo cardiaca (figura 20-2) puede inducir isquemia. La angina de pecho típica se alivia sin demora con reposo o *nitroglicerina.* Cuando el patrón del dolor precordial y la cantidad de esfuerzo necesaria para desencadenar el dolor torácico no varían con el tiempo, la angina se denomina "angina estable".

B. Angina inestable

La angina inestable es un dolor torácico que ocurre con una frecuencia, duración e intensidad en aumento y que puede ser precipitado por un esfuerzo progresivamente menor. Cualquier episodio de angina en reposo mayor de 20 minutos, cualquier angina de nuevo inicio, cualquier angina en incremento (*crescendo*) o incluso el desarrollo repentino de disnea es sugerente de angina inestable. Los síntomas no se alivian por el reposo o con *nitroglicerina.* La angina inestable es una forma de síndrome coronario agudo y requiere de ingreso al hospital y un tratamiento más intensivo para evitar la progresión a infarto de miocardio y la muerte.

C. Angina de Prinzmetal, variante, vasoespástica o en reposo

La angina de Prinzmetal es un patrón poco frecuente de angina episódica que ocurre en reposo y se debe a una disminución del flujo de sangre al músculo cardiaco causado por espasmo de las arterias coronarias. Aunque los individuos con esta forma de angina pueden tener aterosclerosis coronaria significativa, las crisis de angina no tienen relación con la actividad física, la frecuencia cardiaca o la presión arterial. La angina de Prinzmetal por lo general responde sin demora a los venodilatadores coronarios, como *nitroglicerina* y bloqueadores de los canales de calcio.

D. Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo es una urgencia que suele resultar de la rotura de una placa aterosclerótica y una trombosis parcial o completa de una arteria coronaria. Si el trombo ocluye la mayoría de los vasos sanguíneos y si la oclusión no se trata, la consecuencia puede ser necrosis del músculo cardiaco: El infarto de miocardio (necrosis) se tipifica por aumentos en las concentraciones séricas de biomarcadores como troponinas y creatina cinasa. El síndrome coronario agudo puede presentarse como infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o como angina inestable. [Nota: en la angina inestable, no hay aumentos en los biomarcadores de necrosis miocárdica].

III. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Suelen usarse cuatro tipos de fármacos, ya sea usados solos o en combinación, para el manejo de los pacientes con angina estable: β-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos orgánicos y el fármaco bloqueador de los canales de sodio, *ranolazina* (figura 20-1). Estos agentes ayudan a equilibrar la demanda y el suministro de oxígeno cardiaco al afectar la presión arterial, el retorno venoso, la frecuencia cardiaca y la contractilidad. En la figura 20-3 se resume el tratamiento de la angina en pacientes con enfermedades concomitantes y en la figura 20-4 se proporciona un algoritmo de tratamiento para pacientes con angina estable.

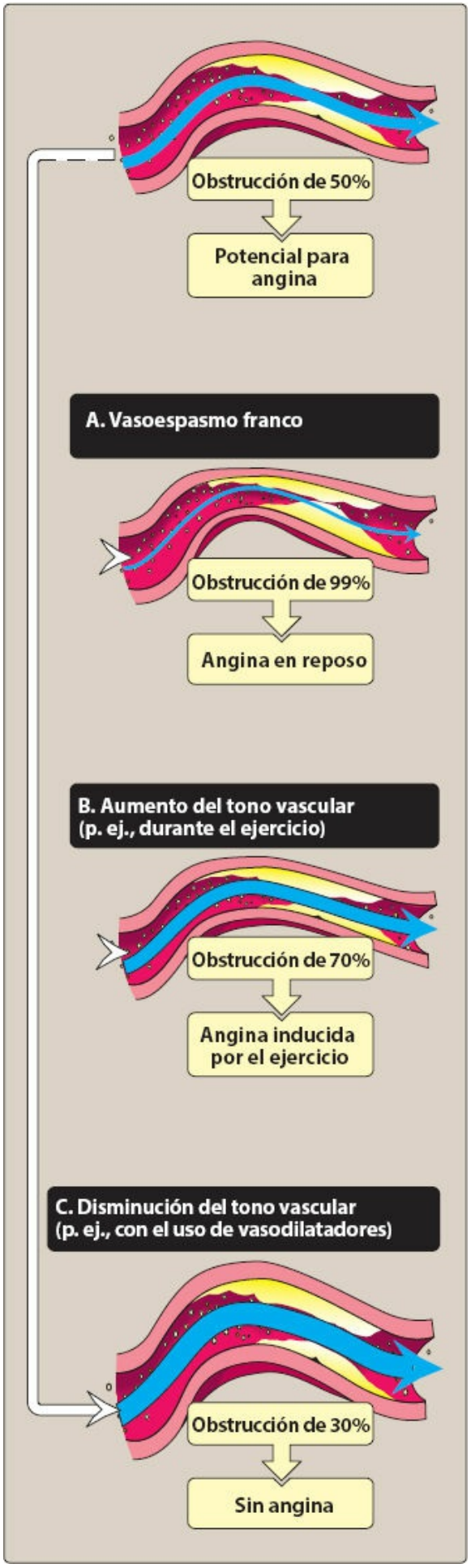

Obstrucción de 50%
Potencial para angina
A. Vasoespasmo franco
Obstrucción de 99%
Angina en reposo
B. Aumento del tono vascular (p. ej., durante el ejercicio)
Obstrucción de 70%
Angina inducida por el ejercicio
C. Disminución del tono vascular (p. ej., con el uso de vasodilatadores)
Obstrucción de 30%
Sin angina

Figura 20-2
Flujo de sangre en una arteria coronaria parcialmente bloqueada con placas ateroescleróticas.

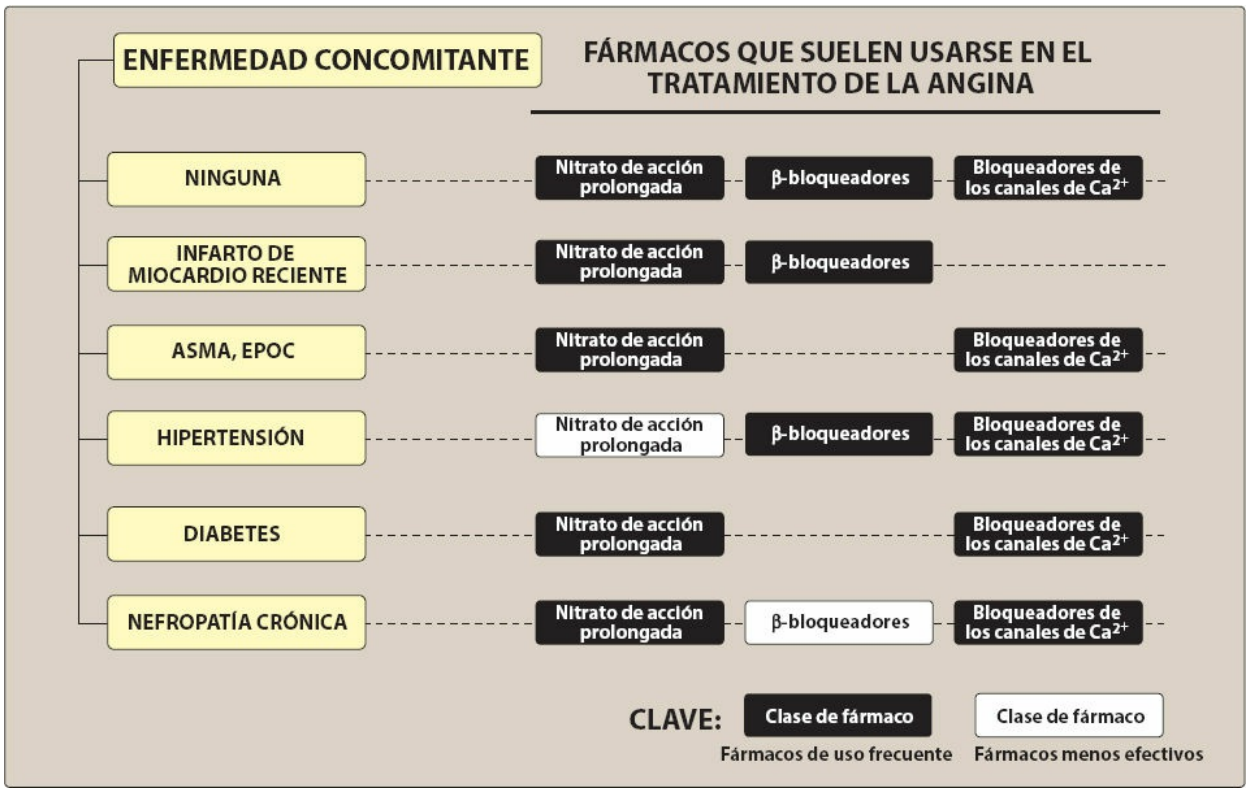


Figura 20-3
Tratamiento de angina en pacientes con enfermedades concomitantes. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

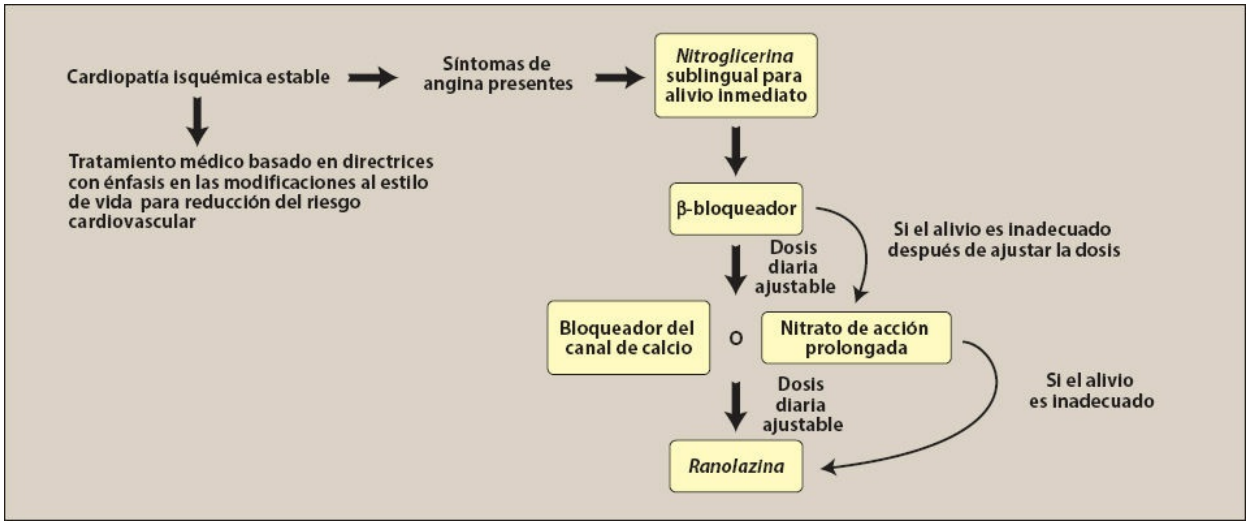


Figura 20-4
Algoritmo de tratamiento para mejorar los síntomas en pacientes con angina estable.

IV. BLOQUEADORES β-ADRENÉRGICOS

Los bloqueadores β-adrenérgicos disminuyen las demandas de oxígeno del miocardio

al bloquear los receptores β_1, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardiaca, la contractilidad, el gasto cardiaco y la presión arterial. Estos agentes reducen la demanda de oxígeno miocárdico durante el esfuerzo y en reposo. Como tal, pueden reducir tanto la frecuencia como la gravedad de las crisis de angina. Los β-bloqueadores pueden usarse para aumentar la duración y tolerancia del ejercicio en pacientes con angina inducida por el esfuerzo. Los β-bloqueadores se recomiendan como el tratamiento antianginoso inicial en todos los pacientes a menos que esté contraindicado. [Nota: la excepción a la regla es la angina vasoespástica, en la que los β-bloqueadores son ineficaces y en realidad pueden empeorar los síntomas]. Los β-bloqueadores reducen el riesgo de muerte e infarto de miocardio en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio previo y también disminuyen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión reducida. Los agentes con actividad simpaticomimética intrínseca como *pindolol* deben evitarse en pacientes con angina y en aquellos con antecedentes de infarto de miocardio. *Propranolol* es el prototipo para esta clase de compuestos, pero no es cardioselectivo (*véase* el capítulo 7). Así, se prefieren otros β-bloqueadores, como *metoprolol* y *atenolol.* [Nota: todos los β-bloqueadores son no selectivos a dosis elevadas y pueden inhibir los receptores β_2]. Los β-bloqueadores deben evitarse en pacientes con bradicardia grave; sin embargo, pueden usarse en pacientes con diabetes, enfermedad vascular periférica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, siempre y cuando se vigilan de cerca. Los β-bloqueadores no selectivos deben evitarse en pacientes con asma. [Nota: es importante no desconti nuar el tratamiento con β-bloqueadores de forma abrupta. La dosis debe ajustarse de forma gradual a lo largo de 2 a 3 semanas para evitar la angina de rebote, el infarto de miocardio e hipertensión].

V. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

El calcio es esencial para la contracción muscular. La entrada de calcio aumenta en la isquemia debido a la despolarización de membrana que produce la hipoxia. A su vez, promueve la actividad de varias enzimas que consumen ATP, con lo que se agotan las reservas de energía y empeora la isquemia. Los bloqueadores de los canales de calcio protegen los tejidos al inhibir la entrada de calcio a las células de músculo liso y cardiaco de los lechos arteriales coronarios y sistémicos. Todos los bloqueadores de los canales de calcio son, por lo tanto, vasodilatadores arteriolares que causan una disminución en el tono del músculo liso y la resistencia vascular. Estos agentes afectan de forma primaria la resistencia del músculo liso arteriolar coronario y periférico. En el tratamiento de la angina inducida por el esfuerzo, los bloqueadores de los canales de calcio reducen el consumo de oxígeno miocárdico al disminuir la resistencia vascular, con lo que reducen la poscarga. Su eficacia en la angina vasoespástica se debe a la relajación de las arterias coronarias. [Nota: *verapamilo* afecta sobre todo el miocardio, en tanto que *amlodipina* ejerce un mayor efecto sobre el músculo liso en la vasculatura periférica. *Diltiazem* tiene acciones intermedias]. Todos los bloqueadores de los canales de calcio reducen la presión arterial.

A. Bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina

Amlodipina, una dihidropiridina oral, tiene un efecto mínimo sobre la conducción cardiaca y funciona sobre todo como un vasodilatador arteriolar. El efecto vasodilatador de *amlodipina* es útil en el tratamiento de la angina variante causada por espasmos coronarios espontáneos. *Nifedipina* es otro agente en esta clase; suele administrarse como una formulación oral de liberación extendida. [Nota: las dihidropiridinas de acción breve deben evitarse en la arteriopatía coronaria debido a evidencia de aumento de la mortalidad después de un infarto de miocardio y un aumento en el infarto de miocardio agudo en pacientes hipertensos].

B. Bloqueadores de los canales de calcio tipo no dihidropiridina

Verapamilo hace más lenta la conducción auriculoventricular de forma directa y disminuye la frecuencia cardiaca, la contractilidad, la presión arterial y la demanda de oxígeno. *Verapamilo* tiene mayores efectos inotrópicos negativos que *amlodipina,* pero es un vasodilatador más débil. *Verapamilo* está contraindicado en pacientes con una función cardiaca deprimida preexistente o anormalidades de la conducción AV. *Diltiazem* también hace más lenta la conducción AV, disminuye la velocidad de disparo del marcapasos del nodo sinusal y es también un vasodilatador de la arteria coronaria. *Diltiazem* puede aliviar el espasmo de la arteria coronaria y es particularmente útil en pacientes con angina variante. Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina pueden empeorar la insuficiencia cardiaca debido a su efecto inotrópico negativo y su uso debe evitarse en esta población.

VI. NITRATOS ORGÁNICOS

Estos compuestos causan una reducción en la demanda de oxígeno miocárdico, seguida por el alivio de los síntomas. Son efectivos en la angina estable, inestable y variante.

A. Mecanismo de acción

Los nitratos orgánicos relajan el músculo liso vascular por su conversión intracelular a iones de nitrito y después a óxido nítrico, que a su vez activa al guanilato ciclasa y aumenta la síntesis de guanosin monofosfato cíclico (GMPc). La elevación del GMPc a la larga conduce a desfosforilación de la cadena ligera de miosina, lo que resulta en relajación del músculo liso vascular (figura 20-5). Los nitratos como *nitroglicerina* causan dilatación de las grandes venas, lo que reduce la precarga (retorno venoso al corazón) y por lo tanto reduce el trabajo del corazón. Los nitratos también dilatan la vasculatura coronaria, proporcionando un aumento de la irrigación sanguínea al músculo cardiaco.

B. Farmacocinética

Los nitratos difieren en su inicio de acción y velocidad de eliminación. El inicio de acción varía de 1 minuto para *nitroglicerina* hasta 30 minutos para *mononitrato de isosorbida* (figura 20-6). *Nitroglicerina* sublingual, disponible en formulación de tableta o aerosol, es el fármaco de elección para promover el alivio de una crisis de angina precipitada por el ejercicio o el estrés emocional. Todos los pacientes deben tener *nitroglicerina* a la mano para tratar crisis agudas de angina. El metabolismo de

primer paso significativo de *nitroglicerina* ocurre en el hígado. Por lo tanto, suele administrarse a través de la vía sublingual y transdérmica (parche o ungüento), con lo que se evita el efecto de primer paso hepático. *Mononitrato de isosorbida* debe su mejor biodisponibilidad y larga duración de acción a su estabilidad contra la degradación hepática. *Dinitrato de isosorbida* oral pasa por desnitración de dos mononitratos, ambos de los cuales poseen actividad antianginosa.

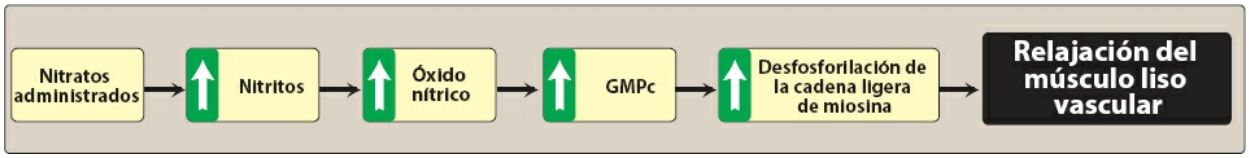


Figura 20-5
Efectos de nitratos y nitritos sobre el músculo liso. GMPc = guanosin 3′,5′-monofosfato cíclico.

C. Efectos adversos

La cefalea es el efecto adverso más frecuente de los nitratos. Las dosis elevadas de nitratos también pueden causar hipotensión postural, rubor facial y taquicardia. Los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 como *sildenafilo* potencian la acción de los nitratos. Para evitar la hipotensión peligrosa que puede ocurrir, esta combinación está contraindicada.

La tolerancia a las acciones de los nitratos se desarrolla rápidamente a medida que los vasos sanguíneos se desensibilizan a la vasodilatación. La tolerancia puede superarse al proporcionar un "intervalo libre de nitratos" al día para restaurar la sensibilidad al fármaco. El intervalo libre de nitrato de 10 a 12 horas suele tomarse durante la noche cuando la demanda de oxígeno miocárdico disminuye. Sin embargo, la angina variante empeora temprano por la mañana, tal vez por los brotes circadianos de catecolamina. Por lo tanto, el intervalo libre de nitrato en las pacientes con angina variante debe ocurrir ya avanzada la tarde. Los parches de *nitroglicerina se* utilizan durante 12 horas y después se retiran por 12 horas para proporcionar el intervalo libre de nitrato.

VII. BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE SODIO

Ranolazina inhibe la fase tardía de la corriente de sodio (I_{Na} tardía), mejorando la ecuación de suministro y demanda de oxígeno. La inhibición de I_{Na} tardía reduce la sobrecarga de sodio y calcio intracelular, con lo que mejora la función diastólica. *Ranolazina* tiene propiedades antianginosas así como antiarrítmicas. Se usa más a menudo en pacientes en quienes han fracasado otros tratamientos antianginosos. Los efectos antianginosos de *ranolazina* son considerablemente menores en mujeres que en hombres. El motivo de esta diferencia en su efecto se desconoce. *Ranolazina* se metaboliza extensamente en el hígado, sobre todo por la familia de CYP3A4 y también por CYP2D6. También es un sustrato de P-glucoproteína. Como tal, *ranolazina* está sujeta a numerosas interacciones farmacológicas. Además, *ranolazina* puede prolongar el intervalo QT y debe evitarse con otros fármacos que causan

prolongación del intervalo QT.

La figura 20-17 proporciona un resumen de las características de los fármacos antianginosos.

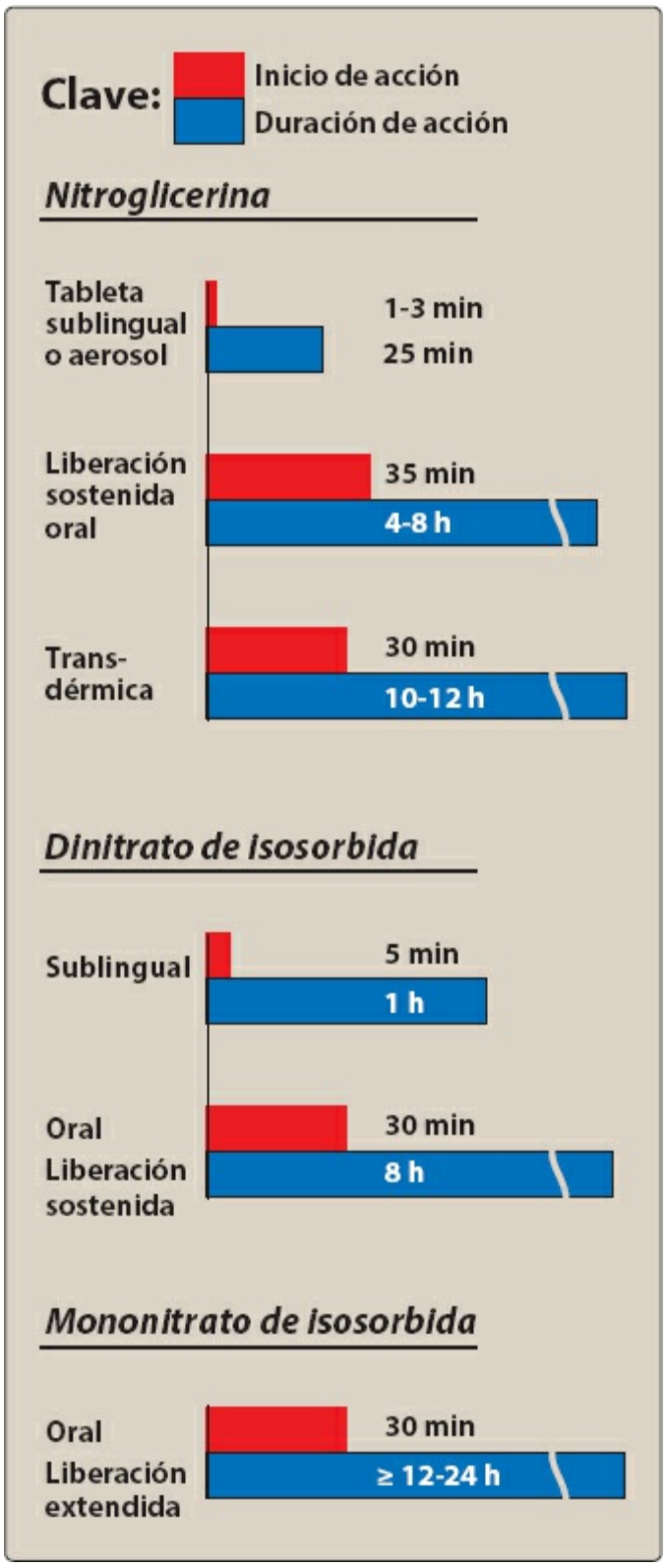


Figura 20-6
Tiempo hasta el efecto y la duración máximos para algunas preparaciones comunes de nitratos orgánicos.

CLASE FARMACOLÓGICA	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	NOTA
β-bloqueadores *atenolol* *metoprolol* *propranolol*	Bradicardia, empeoramiento de la enfermedad vascular periférica, fatiga, alteraciones del sueño, depresión, enmascaramiento de hipoglucemia, inhibición de broncodilatación mediada por β_2 en asmáticos	Agonistas β_2 (efecto amortiguado); bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina (efectos aditivos)	Se prefieren los agentes selectivos β_1 (*atenolol, metoprolol*). Evitar agentes con ASI para el tratamiento de la angina (*pindolol*).
Bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina *amlodipina* *felodipina* *nifedipina*	Edema periférico, cefalea, rubor, taquicardia de rebote (formulaciones de liberación inmediata), hipotensión	Sustratos CYP 3A4 (aumentan las concentraciones farmacológicas)	Evitar los agentes de acción breve porque pueden empeorar la angina (pueden usarse formulaciones de liberación extendida)
Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina *diltiazem* *verapamilo*	Bradicardia, estreñimiento, exacerbación de insuficiencia cardiaca, hiperplasia gingival (*verapamilo*), edema (*diltiazem*)	Sustratos CYP 3A4 (aumentan las concentraciones farmacológicas); aumentan las concentraciones de *digoxina*; β-bloqueadores y otros fármacos que afectan la conducción del nodo AV (efectos aditivos)	Evitar en pacientes con insuficiencia cardiaca Ajustar la dosis de ambos agentes en pacientes con disfunción hepática
Nitratos orgánicos *dinitrato de isosorbida* *mononitrato de isosorbida* *nitroglicerina*	Cefalea, hipotensión, rubor, taquicardia	Contraindicado con inhibidores de PDE5 (*sildenafilo* y otros)	Asegurar un intervalo libre de nitratos para prevenir la tolerancia
Inhibidor de los canales de calcio *ranolazina*	Estreñimiento, cefalea, edema, mareo, prolongación del intervalo QT	Evitar su uso con inductores de CYP 3A4 (*fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan*) e inhibidores potentes (*claritromicina*, antimicóticos azólicos) y agentes que prolongan el intervalo QT (*citalopram, quetiapina, otros*)	No hay efecto sobre los parámetros hemodinámicos

Figura 20-7
Resumen de las características de los fármacos antianginosos. CYP = citocromo P450; ASI = actividad simpaticomimética intrínseca; PDE5 = fosfodiesterasa tipo 5.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

20.1 ¿Cuál de los siguientes describe mejor a la angina estable?

A. Angina que ocurre con mayor frecuencia o con progresivamente menos ejercicio o estrés que antes.
B. Angina debido a espasmo de las arterias coronarias.
C. Angina debido a aumento de la demanda miocárdica que es reproducible y se alivia por el reposo o nitroglicerina.
D. Dolor de angina acompañado por aumentos en los biomarcadores séricos de necrosis del miocardio.

Respuesta correcta = C. Cuando el patrón de dolor precordial y la cantidad de esfuerzo necesaria para desencadenar el dolor torácico no varían con el tiempo, la angina se denomina "angina estable".

20.2 ¿Qué medicamento debe prescribirse para todos los pacientes de angina para tratar una crisis aguda?

A. Dinitrato de isosorbida
B. Parche de nitroglicerina
C. Tableta sublingual o aerosol de nitroglicerina
D. Ranolazina

Respuesta correcta = C. Las otras opciones no proporcionan alivio pronto de la angina y no deben usarse para tratar una crisis aguda.

20.3 ¿Cuál de las siguientes instrucciones es importante comunicar al paciente que recibe una prescripción para el parche de nitroglicerina?

A. Aplicar el parche al inicio de los síntomas de angina para un alivio rápido.
B. Retirar el parche viejo después de 24 horas de uso, después aplicar inmediatamente el siguiente parche para prevenir cualquier dolor de irrupción de la angina.
C. No usar nitroglicerina sublingual en combinación con el parche.
D. Tener un intervalo libre de nitratos de 10 a 12 horas cada día para prevenir el desarrollo de tolerancia a nitratos.

Respuesta correcta = D. Los intervalos libres de nitrato ayudan a prevenir el desarrollo de tolerancia a nitratos. La nitroglicerina sublingual debe usarse para tratar la angina de irrupción debido a su rápido inicio de acción; la nitroglicerina transdérmica tiene un inicio de acción retrasado.

20.4 A un hombre de 64 años de edad se le prescribió atenolol y nitroglicerina sublingual después de su hospitalización reciente por angina inestable. ¿Cuál de sus medicamentos actuales debe descontinuar?

A. Sildenafilo
B. Amlodipina
C. Metformina
D. Lisinoprilo

Respuesta correcta = A. Sildenafilo y otros inhibidores de PDE-5 pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los nitratos y causar una caída insegura de la presión arterial. El uso concomitante de los nitratos e inhibidores de PDE-5 debe evitarse.

20.5 ¿Cuál de los siguientes clasifica correctamente los bloqueadores de los canales de calcio de los más activos sobre el miocardio a los más activos a nivel periférico?

A. Diltiazem, amlodipina, verapamilo
B. Verapamilo, diltiazem, nifedipina
C. Nifedipina, verapamilo, diltiazem
D. Amlodipina, diltiazem, verapamilo

Respuesta correcta = B. Verapamilo tiene los efectos inotrópicos más negativos, nifedipina es un vasodilatador periférico y diltiazem tiene acciones intermedias tanto sobre el miocardio como los canales de calcio periféricos.

20.6 Un hombre de 76 años de edad con hipertensión no controlada está experimentando dolor de angina típico que se alivia con el reposo y nitroglicerina sublingual. Tiene presión arterial elevada (178/92 mm Hg) y una frecuencia cardiaca baja (54 lpm). ¿Cuál es el tratamiento más apropiado para su angina en este momento?

A. Ranolazina
B. Verapamilo
C. Metoprolol
D. Amlodipina

Respuesta correcta = D. Amlodipina es la mejor opción debido a que mejora la angina demás de ayudar a controlar la presión arterial, sin reducir todavía más la frecuencia cardiaca. Añadir verapamilo o metoprolol puede empeorar la bradicardia. Ranolazina puede ayudar a la angina, pero no mejora la hipertensión.

20.7 Un hombre de 65 años de edad experimenta crisis de angina descontrolada que limita su capacidad para realizar quehaceres domésticos. Está cumpliendo con una dosis maximizada de β-bloqueador con una baja frecuencia cardiaca y presión arterial baja. No puede tolerar un aumento de mononitrato de isosorbida debido a cefalea. ¿Cuál es el más apropiado para agregar a su tratamiento antianginoso?

A. Nifedipina
B. Aspirina
C. Ranolazina
D. Verapamilo

Respuesta correcta = C. Ranolazina es la mejor respuesta. La presión arterial del paciente es baja y verapamilo y nifedipina pueden hacer que la presión arterial baje aún más. Verapamilo también puede disminuir la frecuencia cardiaca. Ranolazina puede usarse cuando otros agentes están maximizados, en particular cuando la presión arterial está bien controlada. El paciente necesitará un ECG de base y estudios de laboratorio para asegurar el uso seguro de este medicamento.

20.8 Un hombre de 62 años de edad con cardiopatía isquémica se queja de dolor de angina que ha estado empeorando de forma progresiva en los últimos 30 minutos a pesar del uso de nitroglicerina. ¿Cuál de los siguientes es el mejor curso de acción?

A. Cambiar nitroglicerina a un nitrato de acción prolongada.
B. Iniciar metoprolol.
C. Iniciar ranolazina.
D. Referirlo a la sala de urgencia más cercana para su evaluación inmediata.

Respuesta correcta = C. La angina *in crescendo* es indicativa de angina inestable que requiere evaluación inmediata.

20.9 ¿Qué es correcto en relación con el tratamiento antianginoso en pacientes con insuficiencia cardiaca con una fracción de expulsión reducida?

A. Los β-bloqueadores se han relacionado con reducción de la mortalidad.
B. Los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina deben evitarse.
C. Los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca se prefieren a aquellos sin actividad simpaticomimética intrínseca.
D. Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina deben usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión reducida que no pueden tolerar los β-bloqueadores.

Respuesta correcta = A. Los β-bloqueadores han mostrado que reducen la mortalidad en la insuficiencia cardiaca con una fracción de expulsión reducida, pero los β-bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca deben evitarse en estos pacientes. Los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridina pueden usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, pero los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridina deben evitarse debido a efectos inotrópicos negativos.

20.10 Una mujer de 45 años de edad con diabetes tipo 1 ha sido diagnosticada con angina de Prinzmetal. ¿Cuál de los siguientes es correcto en relación con el manejo de la angina en esta paciente?

A. Los β-bloqueadores son el tratamiento de elección pero deben evitarse debido a su diabetes.
B. Nitroglicerina no es benéfica para este tipo de angina.
C. Debe aconsejársele que tome nitroglicerina antes de la actividad física para prevenir los síntomas.
D. Felodipina será más efectiva que verapamilo.

Respuesta correcta = D. La angina de Prinzmetal o vasoespástica responde bien a los vasodilatadores, incluyendo el bloqueador de los canales de calcio tipo dihidropiridina, felodipina. Verapamilo es un vasodilatador leve. Los beta-bloqueadores pueden usarse con precaución en pacientes con diabetes, pero estos fármacos son opciones menos efectivas para la angina de Prinzmetal. Los nitratos también son efectivos, pero la angina de Prinzmetal es provocada por vasoespasmo de la arteria coronaria más que por actividad física.

Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios

21

Katherine Vogel Anderson y Kaylie Smith

I. GENERALIDADES

Este capítulo describe los fármacos que son útiles en el tratamiento de los trastornos de la hemostasia. La trombosis, que es la formación de un coágulo indeseado dentro de un vaso sanguíneo, es la anormalidad más frecuente de la hemostasia. Los trastornos trombóticos incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente vascular cerebral isquémico agudo. Estos trastornos se tratan con fármacos como anticoagulantes y fibrinolíticos. Los trastornos hemorrágicos relacionados con problemas de la hemostasia son menos frecuentes que los trastornos tromboembólicos. Los trastornos hemorrágicos incluyen hemofilia, que se trata con transfusión de factor recombinante VIII y deficiencia de vitamina K, que se trata con suplementación de vitamina K. En la figura 21-1 se resumen los agentes usados para el tratamiento de las disfunciones de la hemostasia.

II. TROMBOS FRENTE A ÉMBOLOS

Un coágulo que se adhiere a la pared de un vaso se conoce como un "trombo", en tanto que un coágulo intravascular que flota en la sangre se conoce como un "émbolo". Así, un trombo que se desprende se convierte en un émbolo. Tanto los trombos como los émbolos son peligrosos, debido a que pueden obstruir los vasos sanguíneos y privar a los tejidos de oxígeno y nutrientes. La trombosis arterial ocurre con mayor frecuencia en vasos de tamaño medio que se han vuelto trombógenos debido a aterosclerosis. La trombosis arterial suele consistir de un coágulo con alto contenido en plaquetas. En contraste, la trombosis venosa es desencadenada por estasis venosa o activación inapropiada de la cascada de coagulación. La trombosis venosa suele incluir un coágulo que tiene alto contenido en fibrina, con menos plaquetas que lo observado con los coágulos arteriales.

III. RESPUESTA PLAQUETARIA A LA LESIÓN VASCULAR

Los traumatismos físicos al sistema vascular, como una punción o una cortada, inicia una serie compleja de interacciones entre las plaquetas, células endoteliales y la cascada de coagulación. Estas interacciones conducen a homeostasis o suspensión de

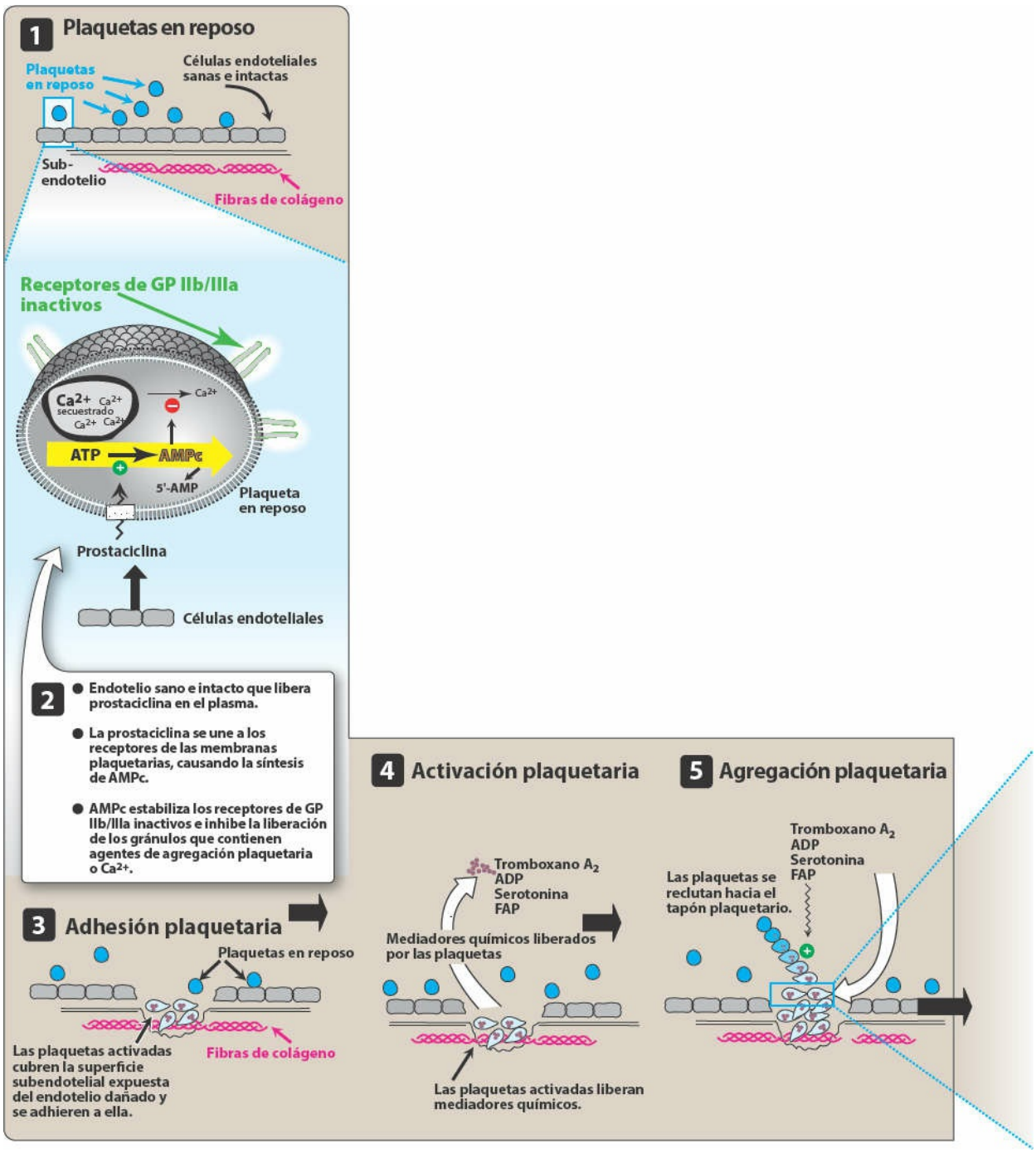
la pérdida de sangre de un vaso sanguíneo dañado. Las plaquetas son fundamentales en este proceso. Al inicio hay vasoespasmo del vaso sanguíneo dañado para evitar una pérdida adicional de sangre. El siguiente paso implica la formación de un tapón de plaquetas-fibrina en el sitio de la punción. La creación de un trombo indeseado incluye muchos de los mismos pasos que la formación de un coágulo normal, excepto que el estímulo desencadenante es un trastorno patológico en el sistema vascular, más que un traumatismo físico externo.

Figura 21-1
Resumen de los fármacos usados para tratar las disfunciones de la hemostasia.

A. Plaquetas en reposo

Las plaquetas actúan como centinelas vasculares, vigilando la integridad del endotelio vascular. En ausencia de lesión, las plaquetas en reposo circulan libremente, debido a que el equilibrio de las señales químicas indica que el sistema vascular no está dañado (figura 21-2).

1. **Mediadores químicos sintetizados por células endoteliales:** prostaciclina es sintetizada por células endoteliales intactas y actúa como un inhibidor de la agregación plaquetaria. Prostaciclina (también conocida como prostaglandina I_2) se une a los receptores de membrana plaquetaria que se acoplan a la síntesis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), un mensajero intracelular (figura 21-2). Las concentraciones elevadas de AMPc intracelular se relacionan con una disminución en el calcio intracelular. La disminución del calcio intracelular previene la activación plaquetaria y la liberación subsecuente de los agentes de agregación plaquetaria. Las células endoteliales dañadas sintetizan menos prostaciclina que las células sanas. Con menos prostaciclina para unirse a los receptores plaquetarios, se sintetiza menos AMPc intracelular; esto conduce a agregación plaquetaria.
2. **Funciones de la trombina, tromboxanos y colágeno:** la membrana plaquetaria también contiene receptores que pueden unir trombina, tromboxanos y colágeno expuesto. En el vaso normal intacto, las concentraciones circulantes de trombina y tromboxano son bajas y el endotelio intacto cubre el colágeno en las capas subendoteliales. Los receptores plaquetarios correspondientes están, por lo tanto, desocupados, y como resultado, no se inician la activación y la agregación plaquetarias. Sin embargo, cuando están ocupados, cada uno de estos receptores desencadena una serie de reacciones que conduce a la liberación hacia la circulación de gránulos intracelulares por parte de las plaquetas. Esto a la larga estimula la agregación plaquetaria.


1 Plaquetas en reposo
Plaquetas en reposo
Células endoteliales sanas e intactas
Sub-endotelio
Fibras de colágeno
Receptores de GP IIb/IIIa inactivos
Ca2+ secuestrado
Ca2+
ATP
AMPc
5'-AMP
Plaqueta en reposo
Prostaciclina
Células endoteliales
2
Endotelio sano e intacto que libera prostaciclina en el plasma.
La prostaciclina se une a los receptores de las membranas plaquetarias, causando la síntesis de AMPc.
AMPc estabiliza los receptores de GP IIb/IIIa inactivos e inhibe la liberación de los gránulos que contienen agentes de agregación plaquetaria o Ca2+.
3 Adhesión plaquetaria
Plaquetas en reposo
Las plaquetas activadas cubren la superficie subendotelial expuesta del endotelio dañado y se adhieren a ella.
Fibras de colágeno
4 Activación plaquetaria
Tromboxano A2
ADP
Serotonina
FAP
Mediadores químicos liberados por las plaquetas
Las plaquetas activadas liberan mediadores químicos.
5 Agregación plaquetaria
Tromboxano A2
ADP
Serotonina
FAP
Las plaquetas se reclutan hacia el tapón plaquetario.

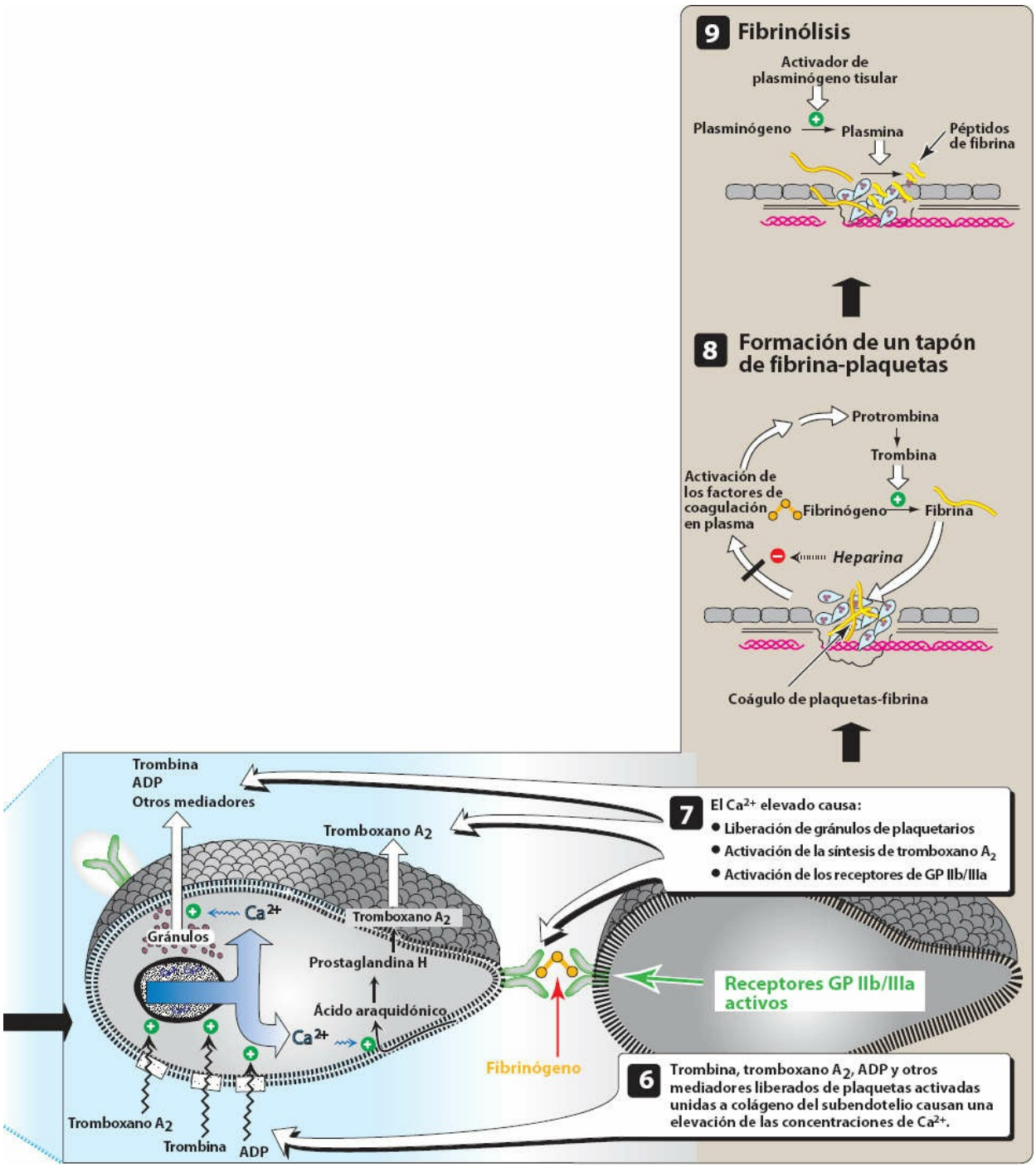


Figura 21-2
Formación de un tapón hemostático. GP = glucoproteína; ATP = adenosina trifosfato; AMPc = adenosina monofosfato cíclico; ADP = adenosina difosfato; FAP = factor de activación plaquetaria.

B. Adhesión plaquetaria

Cuando el endotelio está lesionado, las plaquetas se adhieren y virtualmente cubren el colágeno expuesto del subendotelio (figura 21-2). Esto desencadena una serie compleja de reacciones químicas, lo que resulta en activación plaquetaria.

C. Activación plaquetaria

Los receptores en la superficie de las plaquetas adheridas son activados por el colágeno del tejido conjuntivo subyacente. Esto causa cambios morfológicos en las

plaquetas (figura 21-3) y la liberación de gránulos de plaquetas que contienen mediadores químicos, como adenosina difosfato (ADP), tromboxano A_2, serotonina, factor de activación plaquetaria y trombina (figura 21-2). Estas moléculas de señalización se unen a receptores en la membrana externa de las plaquetas en reposo que circulan en la cercanía. Estos receptores funcionan como sensores que son activados por las señales enviadas de las plaquetas adheridas. Las plaquetas previamente en reposo se activan y comienzan a agregarse. Estas acciones están mediadas por varios sistemas mensajeros que a la larga resultan en concentraciones elevadas de calcio y una menor concentración de AMPc dentro de la plaqueta.

D. Agregación plaquetaria

El aumento del calcio citosólico que acompaña a la activación se debe a la liberación de las reservas secuestradas dentro de la plaqueta (figura 21-2). Esto conduce a 1) la liberación de gránulos de plaquetas que contienen mediadores, como ADP y serotonina que activan otras plaquetas; 2) activación de la síntesis de tromboxano A_2; y 3) activación de los receptores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa que unen fibrinógeno y, a la larga, regulan la interacción plaqueta-plaqueta y la formación de trombos. El fibrinógeno, una GP plasmática soluble, se une de forma simultánea a los receptores GP IIb/IIIa en dos plaquetas separadas, lo que resulta en un enlace cruzado de plaquetas y agregación plaquetaria. Esto conduce a una avalancha de agregación plaquetaria, debido a que cada plaqueta activada puede reclutar otras plaquetas (figura 21-4).

E. Formación de un coágulo

La estimulación local de la cascada de coagulación por los factores tisulares liberados del tejido lesionado y por mediadores en la superficie de las plaquetas resulta en la formación de trombina (factor IIa). A su vez, la trombina, una proteasa de serina, cataliza la hidrólisis de fibrinógeno a fibrina, que se incorpora en el coágulo. Los enlaces cruzados subsecuentes de las hebras de fibrina estabilizan el coágulo y forman un tapón hemostático de plaquetas-fibrina (figura 21-2).

F. Fibrinólisis

Durante la formación de coágulos, la vía fibrinolítica está activada a nivel local. El plasminógeno se procesa de forma enzimática a plasmina (fibrinolisina) por activadores de plasminógeno en el tejido (figura 21-2). La plasmina limita el crecimiento del coágulo y disuelve la red de fibrina a medida que las heridas sanan.

IV. INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Los inhibidores de la agregación plaquetaria disminuyen la formación de un coágulo abundante en plaquetas o disminuye la acción de las señales químicas que promueven la agregación plaquetaria (figura 2-5). Los inhibidores de la agregación plaquetaria descritos más adelante inhiben la ciclooxigenasa-1 (COX-1), bloquean GP IIb/IIIa, o bloquean los receptores de ADP, con lo que interfieren con las señales que promueven la agregación plaquetaria. Estos agentes son benéficos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares oclusivas, en el mantenimiento

de los injertos vasculares y la permeabilidad arterial y como coadyuvantes a los inhibidores de trombina o tratamiento trombolítico en el infarto de miocardio.

A. Aspirina

1. **Mecanismo de acción:** la estimulación de las plaquetas por la trombina, colágeno y ADP resulta en la activación de las fosfolipasas de membrana plaquetaria que liberan ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. El ácido araquidónico se convierte primero a prostaglandina H_2 por COX-1 (figura 21-6). Prostaglandina H_2 se metaboliza adicionalmente a tromboxano A_2, que se libera al plasma. Tromboxano A_2 promueve el proceso de agregación que es esencial para la formación rápida de un tapón hemostático. *Aspirina* inhibe la síntesis de tromboxano A_2 mediante la acetilación de un residuo de serina en el sitio activo de COX-1, lo que inactiva de forma irreversible la enzima (figura 21-7). Esto desvía el equilibrio de los mediadores químicos para favorecer los efectos antiagregación de prostaciclina, con lo que se previene la agregación plaquetaria. El efecto inhibitorio es rápido, y una supresión inducida por *aspirina* de tromboxano A_2 y la supresión resultante de la agregación plaquetaria duran toda la vida de la plaqueta, que es aproximadamente 7 a 10 días. La administración repetida de *aspirina* tiene un efecto acumulativo sobre la función de las plaquetas. *Aspirina* es el único agente antiplaquetario que inhibe de forma irreversible la función plaquetaria.

Figura 21-3
Micrografía electrónica de barrido de plaquetas.

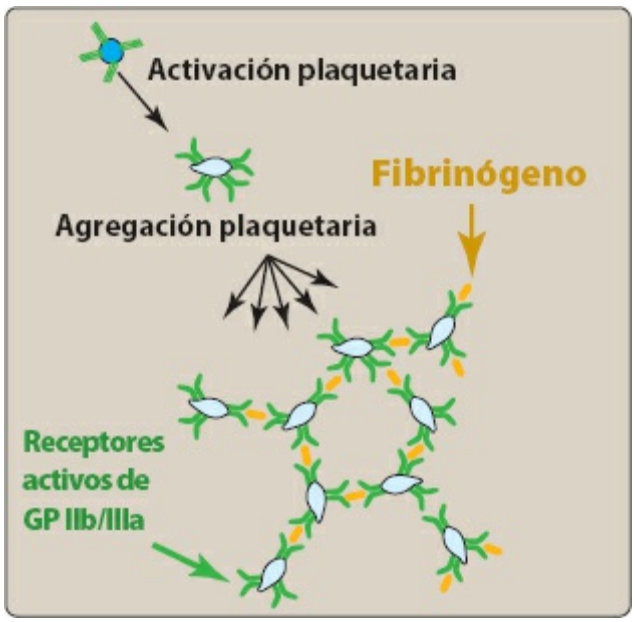


Figura 21-4
Activación y agregación de plaquetas. GP = glucoproteína.

Medicamento	Efectos adversos	Interacciones farmacológicas	Parámetros a monitorizar
Agentes orales:			
Aspirina	Angioedema Sangrado Broncoespasmo Alteraciones GI Síndrome de Reye SSJ	Anticoagulantes, inhibidores de PDY12, AINE –aumento de sangrado *cidofovir* –nefrotoxicidad *probenecid* –efectos uricosúricos disminuidos	BH PFH
Cilostazol	Sangrado Alteraciones GI Cefalea Edema periférico SSJ	Alimentos (administrar con el estómago vacío)	BH
Clopidogrel	Sangrado SSJ	Los inhibidores CYP2C19 fuertes reducen el efecto antiplaquetario (p. ej., *omeprazol*)	BH PFH
Dipiridamol	Sangrado Mareo Molestias GI Exantema	Salicilatos –aumento del sangrado Agentes trombolíticos –aumento del sangrado	Ninguno para su administración oral
Prasugrel	Angioedema Sangrado Cefalea Hiperlipidemia Hipertensión	Anticoagulantes aumento del sangrado Otros antiplaquetarios –aumento del sangrado	BH
Ticagrelor	Sangrado Disnea Cefalea Elevación de CrS	Inhibidores CYP3A4 potentes (p. ej., *ketoconazol*) –aumentan el sangrado Inductores CYP3A4 (p. ej., *rifampicina*) –disminución de la eficacia	BH PFH
Agentes inyectables:			
Abciximab *Eptifibatida* *Tirofibán*	Para todos los agentes: Hipotensión Náusea Vómito Trombocitopenia	Para todos los agentes: Aumento del sangrado: *Ginkgo biloba* Antiplaquetarios Salicilatos ISRS e IRSN	Para todos los agentes: Tiempo de coagulación TTPA H/H recuento plaquetario tiempo de trombina

Figura 21-5
Resumen de las características de los inhibidores de la agregación plaquetaria. BH = biometría hemática; CrS = creatinina sérica; GI = gastrointestinal; H/H = hemoglobina y hematocrito, IRSN = inhibidor de la recaptación de serotoninanorepinefrina; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; PFH = prueba de función hepática; AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroide; SSJ = síndrome de Stevens-

Johnson; TTPA = tiempo de tromboplastina parcial activado.

2. **Uso terapéutico:** *aspirina* se usa en el tratamiento profiláctico de la isquemia cerebral transitoria, para reducir la incidencia de infarto de miocardio recurrente y para disminuir la mortalidad en el ámbito de la prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio. Ocurre la inactivación total de las plaquetas con 75 mg de *aspirina* administrados a diario. La dosis antiplaquetaria recomendada de *aspirina* varía de 50 a 325 mg diarios.
3. **Farmacocinética:** cuando se administra por vía oral, *aspirina* se absorbe mediante difusión pasiva y se hidroliza sin demora a ácido salicílico en el hígado. El ácido salicílico se metaboliza aún más en el hígado y una parte se excreta sin cambios en la orina. La vida media de *aspirina* varía de 15 a 20 minutos y para el ácido salicílico es de 3 a 12 horas.
4. **Efectos adversos:** las dosis más elevadas de *aspirina* aumentan las toxicidades relacionadas con fármacos así como la probabilidad de que *aspirina* también inhiba la producción de prostaciclina. El tiempo de sangrado se prolonga con el tratamiento con *aspirina,* causando complicaciones que incluyen una mayor incidencia de accidente vascular hemorrágico y sangrado gastrointestinal, especialmente a dosis más elevadas del fármaco. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como *ibuprofeno,* inhiben la COX-1 al competir de forma transitoria en el sitio catalítico. *Ibuprofeno,* si se toma en un lapso de 2 horas antes de *aspirina,* puede obstruir el acceso de *aspirina* al residuo de serina y, por tanto, antagonizar la inhibición plaquetaria por parte de *aspirina.* De este modo, debe tomarse *aspirina* de liberación inmediata al menos 60 minutos antes o al menos 8 horas después de *ibuprofeno.*

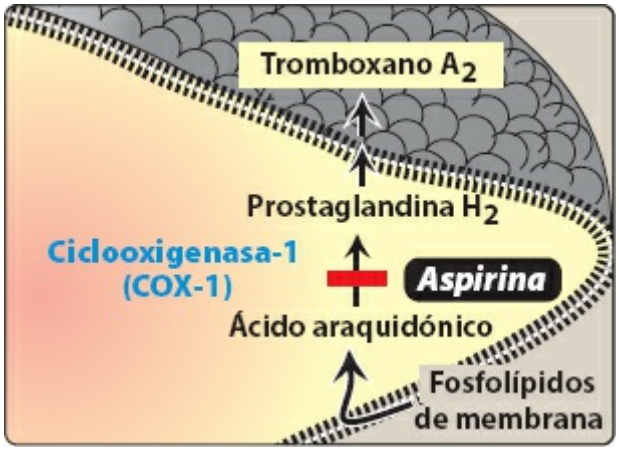


Figura 21-6
La *aspirina* inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa-1 plaquetaria.

B. Antagonistas del receptor de $P2Y_{12}$

Ticlopidina, clopidrogel, prasugrel, ticagrelor y *cangrelor* son inhibidores del receptor de ADP $P2Y_{12}$ que también bloquean la agregación plaquetaria pero mediante un mecanismo distinto al de *aspirina.* Todos estos agentes se administran por vía oral, con la excepción de *cangrelor,* que es una formulación inyectable.

1. **Mecanismo de acción:** estos fármacos inhiben la unión de ADP al receptor $P2Y_{12}$ en las plaquetas y, por lo tanto, inhiben la activación de los receptores GP IIb/IIIa requeridos para que las plaquetas se unan a fibrinógeno y entre sí (figura 21.8). *Ticagrelor* y *cangrelor* se unen al receptor ADP $P2Y_{12}$ en una forma reversible. Los otros agentes se unen de forma irreversible. La inhibición máxima de la agregación plaquetaria se logra en 2 minutos con *cangrelor* intravenoso (IV), en 1 a 3 horas con *ticagrelor,* en 2 a 4 horas con *prasugrel,* en 3 a 4 días con *ticlopidina* y en 3 a 5 días con *clopidogrel.* Cuando se suspende el tratamiento, el sistema plaquetario requiere de tiempo para recuperarse.

2. **Uso terapéutico:** *clopidogrel* está aprobado para la prevención de eventos ateroscleróticos en pacientes con un infarto de miocardio o un accidente vascular cerebral reciente y en aquellos con arteriopatía periférica establecida. También está aprobado para la profilaxis de eventos trombóticos en síndromes coronarios agudos (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación de ST). Además, *clopidogrel* se usa para prevenir eventos trombóticos relacionados con intervención coronaria percutánea con o sin endoprótesis coronarias. *Ticlopidina* tiene una estructura similar a *clopidogrel.* Está indicada para la prevención de crisis isquémicas transitorias y accidentes vasculares cerebrales en pacientes con un evento trombótico cerebral previo. Sin embargo, debido a reacciones hematológicas adversas que ponen en riesgo la vida, *ticlopidina* por lo general se reserva para pacientes que no toleran otros tratamientos. *Prasugrel* está aprobado para disminuir los eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación de ST, infarto de miocardio con elevación de ST manejado con intervención coronaria percutánea). *Ticagrelor* está aprobado para la prevención del tromboembolismo arterial en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio agudo, incluyendo aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea. *Cangrelor* está aprobado como coadyuvante a la intervención coronaria percutánea para reducir los eventos trombóticos en pacientes selectos.

3. **Farmacocinética:** estos agentes requieren de dosis de carga orales para un efecto antiplaquetario más rápido, excepto *cangrelor* que tiene un inicio rápido de acción con la administración intravenosa. Los alimentos interfieren con la absorción de *ticlopidina* pero no con los demás agentes. Después de su ingestión oral, los fármacos se unen de forma extensa a las proteínas plasmáticas. Pasan por metabolismo hepático por parte del sistema del citocromo P-450 (CYP) a metabolitos activos. La eliminación de los fármacos y metabolitos ocurre tanto por las vías renal como fecal. *Clopidogrel* es un profármaco y su eficacia terapéutica depende de su metabolito activo, que se produce a través del metabolismo de CYP 2C19. El polimorfismo genético de CYP 2C19 conduce a una menor respuesta clínica en pacientes que son "pobres metabolizadores" de *clopidogrel.* A la fecha se cuenta con pruebas para identificar a los pobres metabolizadores y se recomienda que se prescriban otros agentes antiplaquetarios (*prasugrel* o *ticagrelor*) para estos pacientes.

Además, otros fármacos que inhiben CYP 2C19, como *omeprazol* y *esomeprazol,* deben evitarse mientras se toma *clopidogrel.*

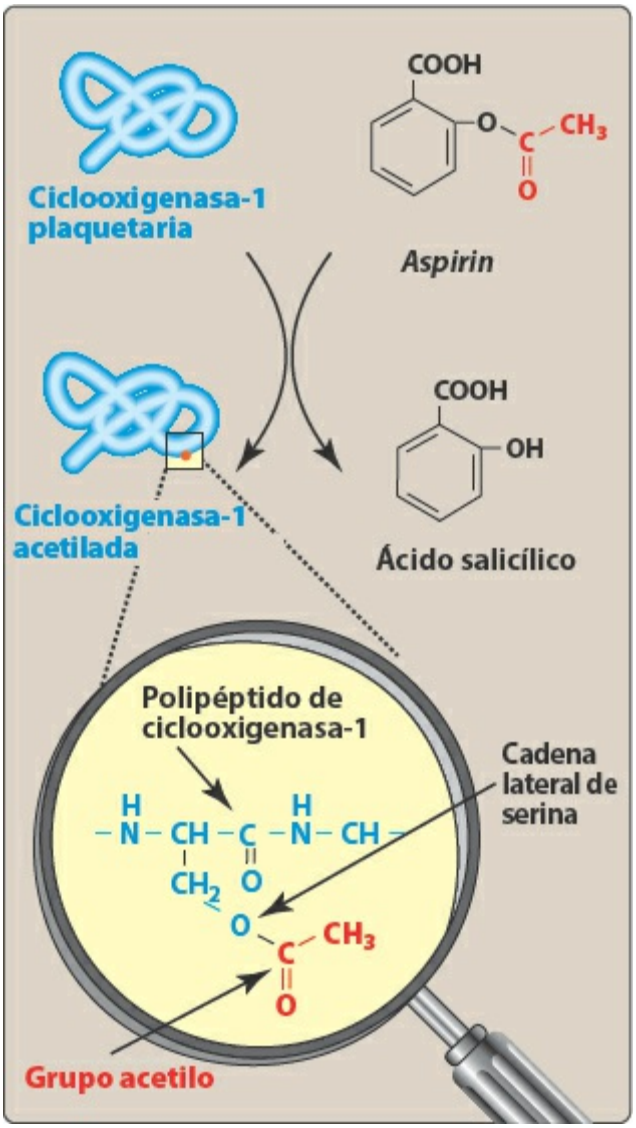


Figura 21-7
Acetilación de ciclooxigenasa-1 por *aspirina.*

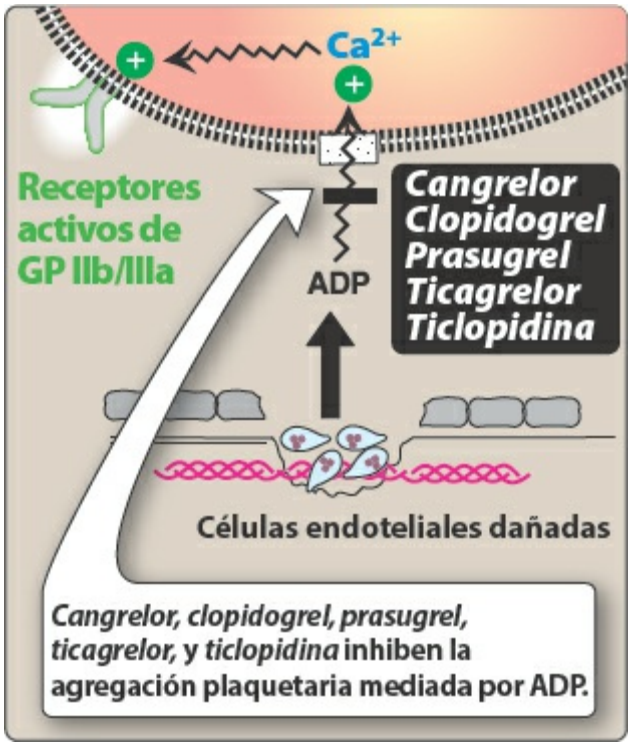


Figura 21-8
Mecanismo de acción de los antagonistas del receptor de $P2Y_{12}$. ADP = adenina difosfato; GP = glucoproteína.

4. **Efectos adversos:** estos agentes pueden causar un sangrado prolongado para el cual no hay antídoto. *Ticlopidina* se relaciona con reacciones hemorrágicas graves que limitan su uso, como agranulocitosis, púrpura trombocitopénica trombótica y anemia aplásica. *Clopidogrel* causa menos reacciones adversas y la incidencia de neutropenia es menor. Sin embargo, la púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado como un efecto adverso tanto para *clopidogrel* como para *prasugrel* (pero no para *ticagrelor*). *Prasugrel* está contraindicado en pacientes con antecedentes de crisis isquémica transitoria o accidente vascular cerebral. *Prasugrel, ticagrelor* y *cangrelor* se acompañan de advertencias de caja negra para hemorragia. Además, *ticagrelor* se acompaña de una advertencia de caja negra para disminución de la efectividad con el uso concomitante de dosis de *aspirina* superiores a 100 miligramos.

C. Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa

1. **Mecanismo de acción:** el receptor de GP IIb/IIIa desempeña una función clave en la estimulación de la agregación plaquetaria. Un fragmento de anticuerpo monoclonal quimérico, *abciximab,* inhibe el complejo receptor de GP IIb/IIIa. Al unirse a GP IIb/IIIa, *abciximab* bloquea la unión de fibrinógeno y factor de von Willebrand y, en consecuencia, no ocurre la agregación (figura 21-9). *Eptifibatida* y *tirofibán* actúan de forma similar a *abciximab* al bloquear el receptor de GP IIb/IIIa. *Eptifibatida* es un péptido cíclico que se une a GP IIb/IIIa en el sitio que interactúa con la secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico de fibrinógeno. *Tirofibán* no es un péptido, pero bloquea el mismo sitio que *eptifibatida.*

2. **Uso terapéutico:** estos agentes se administran por vía intravenosa, junto con *heparina* y *aspirina,* como coadyuvantes a la intervención coronaria percutánea para la prevención de complicaciones isquémicas cardiacas. *Abciximab* también está aprobado para pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento médico convencional cuando se planea una intervención coronaria percutánea en un lapso de 24 horas.

3. **Farmacocinética:** *abciximab* se administra en forma de bolo IV, seguido por infusión IV, alcanzando una inhibición plaquetaria máxima en un lapso de 30 minutos. El metabolismo de *abciximab* se desconoce. Después de suspender la infusión de *abciximab,* la función plaquetaria regresa gradualmente a la normalidad, con persistencia del efecto antiplaquetario de 24 a 48 horas. Cuando se suspende la infusión IV de *eptifibatida* o *tirofibán,* ambos agentes se eliminan rápidamente del plasma. *Eptifibatida* y sus metabolitos se excretan por el riñón, *Tirofibán* se excreta sobre todo sin cambio por el riñón y en menor grado en las heces.

4. **Efectos adversos:** el principal efecto adverso de estos agentes es el sangrado, en particular si se usa con anticoagulantes.

D. Dipiridamol

Dipiridamol, un vasodilatador coronario, aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc al inhibir la fosfodiesterasa, lo que resulta en una disminución en la síntesis de tromboxano A_2. El fármaco puede potenciar el efecto de prostaciclina y, por lo tanto, disminuir la adhesión plaquetaria a superficies trombógenas (figura 21-2). *Dipiridamol* se usa para la prevención de accidentes vasculares cerebrales y suele administrarse en combinación con *aspirina. Dipiridamol* tiene una biodisponibilidad variable después de su administración oral. Tiene una intensa unión a proteínas. El fármaco pasa por metabolismo hepático, sobre todo glucuronidación, y se excreta principalmente en las heces. Los pacientes con angina inestable no deben usar *dipiridamol* debido a sus propiedades vasodilatadoras, que pueden empeorar la isquemia (fenómeno de robo coronario). *Dipiridamol* suele causar cefalea y mareo y puede conducir a hipotensión ortostática (especialmente si se administra por vía intravenosa).

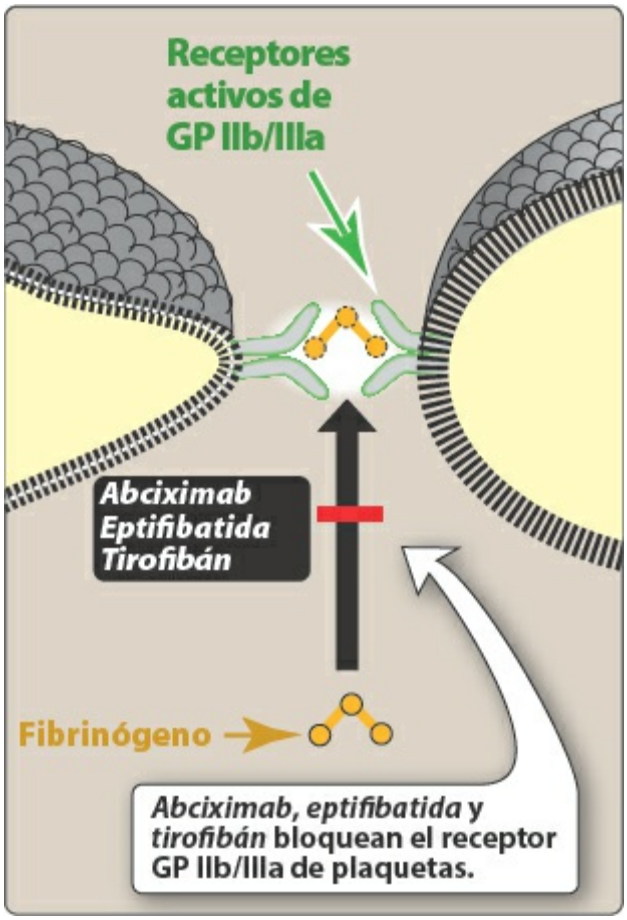


Figura 21-9
Mecanismo de acción de los bloqueadores del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa.

E. Cilostazol

Cilostazol es un agente antiplaquetario oral que también tiene actividad vasodilatadora. *Cilostazol* y sus metabolitos activos inhiben la fosfodiesterasa tipo III, que previene la degradación de AMPc, con lo que aumentan las concentraciones de AMPc en las plaquetas y tejidos vasculares. El aumento de AMPc previene la agregación plaquetaria y promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos, respectivamente. *Cilostazol* está aprobado para reducir los síntomas de la claudicación intermitente. *Cilostazol* se metaboliza de forma extensa en el hígado por las isoenzimas CYP 3A4 y 2C19. Como tal, este agente tiene muchas interacciones farmacológicas que requieren la modificación de la dosis. La vía primaria de eliminación es a través del riñón. Los efectos adversos más frecuentes que se observan con *cilostazol* son cefalea y efectos adversos gastrointestinales (diarrea, heces anormales, dispepsia y dolor abdominal). En casos raros se han informado trombocitopenia o leucopenia. Los inhibidores de fosfodiesterasa tipo III han mostrado que aumentan la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Como tal, *cilostazol* está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca.

V. COAGULACIÓN SANGUÍNEA

El proceso de coagulación que genera trombina consiste de dos vías interrelacionadas, los sistemas extrínseco e intrínseco. El sistema extrínseco inicia por la activación del factor de la coagulación VII por el factor tisular (también conocido como tromboplastina). El factor tisular es una proteína de membrana que normalmente se separa de la sangre por las células endoteliales que recubren la vasculatura. Sin embargo, en respuesta a una lesión vascular, el factor tisular se expone a la sangre. Ahí, puede unirse y activar el factor VII, iniciando la vía extrínseca. El sistema extrínseco es desencadenado por la activación del factor de coagulación XII. Esto ocurre cuando la sangre entra en contacto con el colágeno en la pared dañada de un vaso sanguíneo.

A. Formación de fibrina

Tanto el sistema extrínseco como el intrínseco incluyen una cascada de reacciones enzimáticas que transforman de manera secuencial varios factores plasmáticos (proenzimas) a sus formas activas (enzimáticas). [Nota: la forma activa de un factor de coagulación se designa por la letra "a"]. Por último se produce el factor Xa, que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa; figura 21-10). La trombina desempeña una función clave en la coagulación, debido a que es responsable de la generación de fibrina, que forma la matriz similar a una red del coágulo sanguíneo. Si no se forma trombina o su función se ve impedida (p. ej., por antitrombina III), la coagulación queda inhibida.

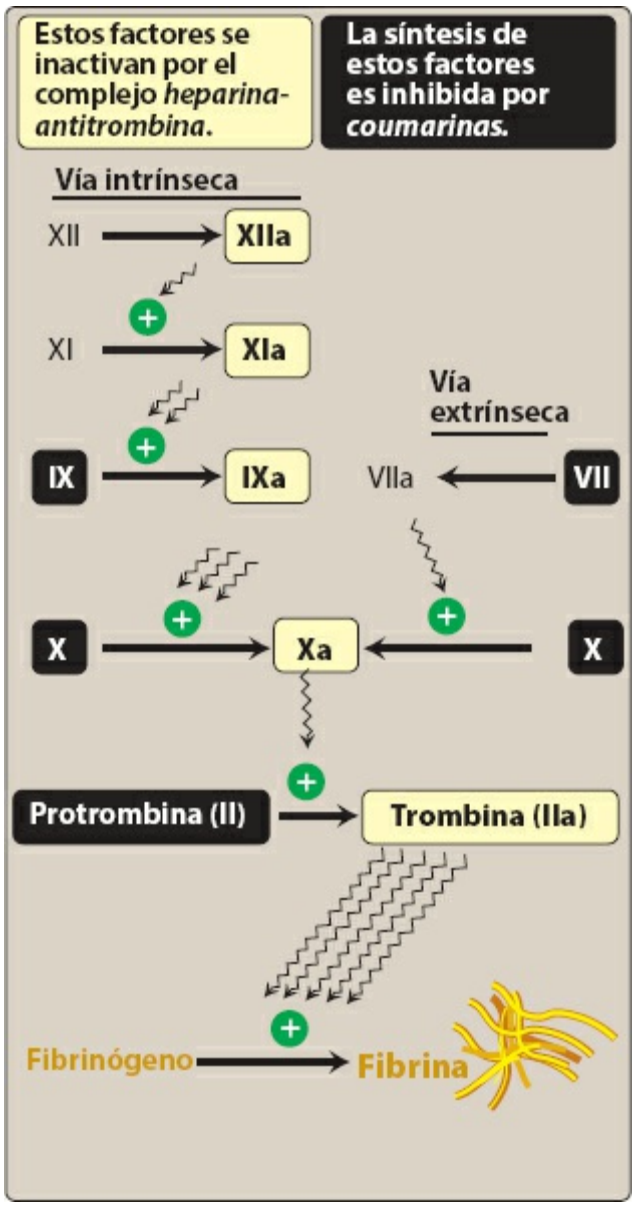


Figura 21-10
Formación de un coágulo de fibrina.

B. Inhibidores de la coagulación

Es importante que la coagulación se restrinja al sitio local de lesión vascular. A nivel endógeno, la proteína C, la proteína S, la antitrombina S y el inhibidor de la vía de factor tisular inhiben los factores de la coagulación. El mecanismo de acción de varios agentes anticoagulantes, lo que incluye *heparina* y productos relacionados con *heparina,* incluye la activación de estos inhibidores endógenos (sobre todo antitrombina III).

VI. ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Los fármacos anticoagulantes inhiben ya sea la acción de los factores de coagulación (p. ej., *heparina*) o interfieren con la síntesis de los factores de coagulación (*warfarina*).

A. Heparina y heparinas de bajo peso molecular

Heparina es un anticoagulante inyectable, de acción rápida, que suele usarse de forma aguda para interferir en la formación de trombos. *Heparina* ocurre de forma natural como una macromolécula en complejo con histamina en los mastocitos, donde se desconoce su función fisiológica. Se extrae para su uso comercial de la mucosa intestinal porcina. La *heparina* no fraccionada es una mezcla de glucosaminoglucanos aniónicos de cadena recta con una amplia variedad de pesos moleculares. Es fuertemente ácida debido a la presencia de los grupos sulfato y ácido carboxílico. El saber que las formas de bajo peso molecular de *heparina* también pueden actuar como anticoagulantes llevó al aislamiento de *enoxaparina* y *dalteparina,* producidas por despolimerización de *heparina* no fraccionada. Las heparinas de bajo peso molecular son compuestos heterogéneos de alrededor de un tercio del tamaño de la *heparina* no fraccionada.

1. **Mecanismo de acción:** *heparina* actúa en una variedad de objetivos moleculares, pero su efecto anticoagulante es la consecuencia de la unión a antitrombina III, con la subsecuente inactivación rápida de los factores de la coagulación (figura 21-11). La antitrombina III es una globulina α que inhibe las proteasas de serina de la trombina (factor IIa) y el factor Xa. En ausencia de *heparina,* antitrombina III interactúa muy lentamente con trombina y factor Xa. Cuando las moléculas de *heparina* se unen a antitrombina III, ocurre un cambio en la conformacional que cataliza la inhibición de trombina alrededor de mil veces. La heparina de bajo peso molecular con antitrombina III y un factor Xa inactivo (incluyendo el ubicado en las superficies plaquetarias) pero no se unen con tanta avidez a trombina. Una secuencia pentasacárida única contenida en *heparina* y las heparinas de bajo peso molecular permite su unión a antitrombina III (figura 21-12).

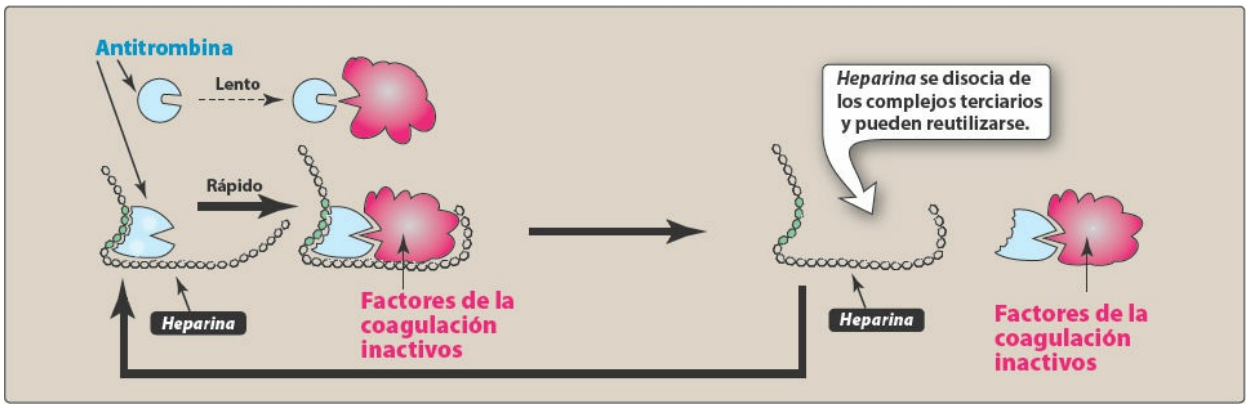


Figura 21.11
Heparina acelera la inactivación de los factores de coagulación por antitrombina.

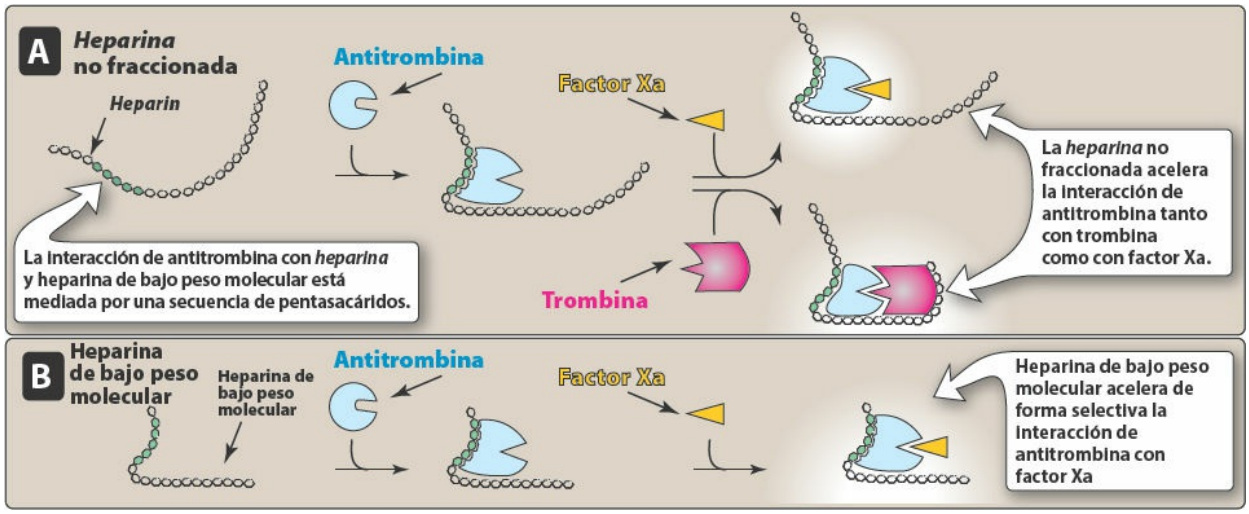


Figura 21-12
Inactivación mediada por heparina y mediada por heparina de bajo peso molecular de trombina o factor Xa.

2. **Uso terapéutico:** *heparina* y las heparinas de bajo peso molecular limitan la expansión de los trombos al prevenir la formación de fibrina. Estos agentes se usan para el tratamiento del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar). *Heparina* y las heparinas de bajo peso molecular también se usan para profilaxis de la trombosis venosa posoperatoria en pacientes que se someten a cirugía (p. ej., artroplastia de cadera) y aquellos con infarto de miocardio agudo. Estos fármacos son los anticoagulantes de elección para tratar a embarazadas, debido a que no cruzan la placenta, debido a su gran tamaño y carga negativa. Las heparinas de bajo peso molecular no requieren la misma monitorización intensa que la *heparina,* con lo que ahorran costos de laboratorio y tiempo de enfermería. Estas ventajas hacen a las heparinas de bajo peso molecular útiles tanto para el tratamiento intrahospitalario como para el extrahospitalario.

3. **Farmacocinética:** *heparina* debe administrarse por vía subcutánea o intravenosa debido a que el fármaco no cruza con facilidad las membranas (figura 21-13). Las heparinas de bajo peso molecular suelen administrarse por vía subcutánea. [Nota: *enoxaparina* puede administrarse por vía intravenosa en el tratamiento del infarto de miocardio]. Heparina a menudo se inicia como un bolo intravenoso para alcanzar una anticoagulacón inmediata. Esto va seguido por menores dosis o infusión continua de *heparina,* ajustada a la concentración deseada de anticoagulación de acuerdo con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) o concentración anti-Xa. En tanto que el efecto anticoagulante con heparina ocurre en un lapso de minutos de la administración IV (o 1 a 2 horas después de la inyección subcutánea), la actividad máxima antifactor Xa de las heparinas de bajo peso molecular ocurre alrededor de 4 horas después de la inyección subcutánea. No suele ser necesario monitorizar los valores de coagulación con las heparinas de bajo peso molecular debido a que las concentraciones plasmáticas y la farmacocinética de estos fármacos son más predecibles. Sin embargo, en pacientes con afección renal, embarazadas y obesos, la vigilancia de las concentraciones de factor Xa se recomienda con las

heparinas de bajo peso molecular. En sangre, *heparina* se une a muchas proteínas que neutralizan su actividad, causando una farmacocinética impredecible. La unión de *heparina* a las proteínas plasmáticas es variable en pacientes con enfermedades tromboembólicas. Aunque por lo general se restringe a la circulación, *heparina* es captada por el sistema de monocitos/macrófagos y pasa por despolimerización y desulfatación a productos inactivos. Los metabolitos inactivos, así como parte de la *heparina* original, pasan por excreción renal. Las heparinas de bajo peso molecular se eliminan de forma primaria en la orina. Por lo tanto, la insuficiencia renal prolonga la vida media de la heparina de bajo peso molecular, y la dosis de la heparina de bajo peso molecular debe reducirse en pacientes con afección renal. La vida media de *heparina* es de aproximadamente 1.5 horas, en tanto que la vida media de las heparinas de bajo peso molecular es más prolongada que la de *heparina,* que va de 3 a 12 horas.

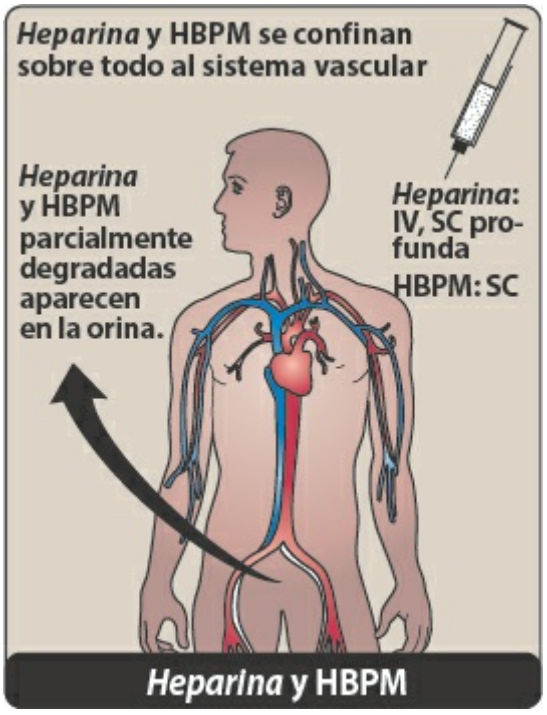


Figura 21-13
Administración y destino de *heparina* y heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

4. **Efectos adversos:** la complicación principal del tratamiento con *heparina* y heparinas de bajo peso molecular es la hemorragia (figura 21-14). La vigilancia cuidadosa del paciente y de los parámetros de laboratorio es necesario para minimizar el sangrado. El sangrado excesivo puede manejarse al descontinuar el fármaco o al tratar con *sulfato de protamina.* Cuando se infunde lentamente, este último se combina a nivel iónico con *heparina* para formar un complejo inactivo 1:1, estable. Es importante que la dosificación de *sulfato de protamina* se ajuste con cuidado (1 mg por cada 100 unidades de heparina administradas), debido a que *sulfato de protamina* es un anticoagulante débil y las cantidades excesivas pueden desencadenar episodios de sangrado o empeorar el potencial

hemorrágico. Las preparaciones de *heparina* se obtienen de fuentes porcinas y, por lo tanto, puede ser antigénica. Las posibles reacciones adversas incluyen escalofríos, fiebre, urticaria y choque anafiláctico. La trombocitopenia inducida por *heparina* es un trastorno grave, en que la sangre circulante contiene un número anormalmente bajo de plaquetas. Esta reacción es de mediación inmunitaria y se acompaña de un riesgo de embolismo venoso y arterial. El tratamiento con *heparina* debe descontinuarse cuando los pacientes desarrollan trombocitopenia inducida por *heparina* o muestran trombocitopenia grave. En casos de trombocitopenia inducida por *heparina, heparina* puede reemplazarse por otro anticoagulante, como *argatrobán.* [Nota: las heparinas de bajo peso molecular pueden tener una sensibilidad cruzada y no se recomiendan en pacientes con trombocitopenia inducida con *heparina*]. Además, se ha observado osteoporosis en pacientes con tratamiento con *heparina* a largo plazo. *Heparina* y las heparinas de bajo peso molecular están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a *heparina,* trastornos hemorrágicos, alcoholismo o quienes han tenido cirugía reciente del cerebro, ojo o médula espinal.

B. Argatrobán

Argatrobán es un anticoagulante parenteral sintético que se deriva de L-arginina. Es un inhibidor directo de trombina. *Argatrobán* se usa para la profilaxis o el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con trombocitopenia inducida por *heparina* y también está aprobado para el uso durante la intervención coronaria percutánea en pacientes que tienen o están en riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida por *heparina.* Los efectos anticoagulantes son intermedios. *Argatrobán* se metaboliza en el hígado y tiene una vida media de alrededor de 39 a 51 minutos. La reducción de la dosis se recomienda para pacientes con afección hepática. La monitorización incluye TTPa, hemoglobina y hematocrito. Al igual que con otros anticoagulantes, el principal evento secundario es el sangrado.

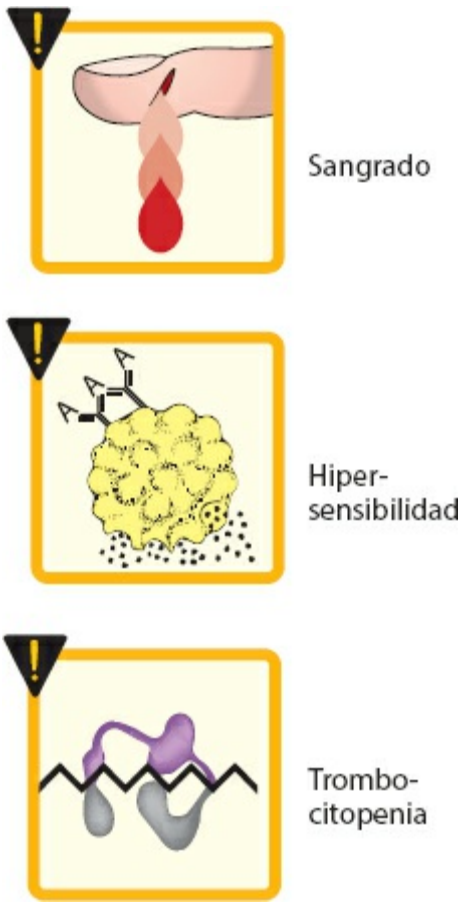


Figura 21-14
Efectos adversos de *heparina*.

C. Bivalirudina y desirudina

Bivalirudina y *desirudina* son anticoagulantes parenterales que son análogos de hirudina, un inhibidor de trombina derivado de la saliva de las sanguijuelas medicinales. Estos fármacos son inhibidores selectivos directos de la trombina que inhiben de forma reversible el sitio catalítico tanto de la trombina libre como de la unida a coágulos. *Bivalirudina* es una alternativa a *heparina* en pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea que tienen o están en riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida por *heparina* y también en pacientes con angina inestable que se someten a angioplastia. En pacientes con función renal normal, la vida media de *bivalirudina* es 25 minutos. Los ajustes a la dosificación son necesarios en pacientes con afección renal. *Desirudina* está indicada para la prevención de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a artroplastia de la cadera. Al igual que otros, el sangrado es el principal efecto secundario de estos agentes.

D. Fondaparinux

Fondaparinux es un anticoagulante pentasacárido de derivación sintética que inhibe de forma selectiva al factor Xa. Al unirse de forma selectiva a antitrombina III, *fondaparinux* potencia (300 a 1 000 veces) la neutralización innata de factor Xa por antitrombina III. *Fondaparinux* está aprobado para usarse en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar y para la profilaxis del tromboembolismo venoso en caso de cirugía ortopédica y abdominal. El fármaco se

absorbe bien a partir de la vía subcutánea con un perfil farmacocinético predecible y, por lo tanto, requiere menos monitorización que la *heparina. Fondaparinux* se elimina en la orina sobre todo como fármaco sin cambio con una vida media de eliminación de 17 a 21 horas. Está contraindicado en pacientes con afección renal grave. El sangrado es el principal efecto secundario de *fondaparinux.* No hay un agente disponible para la reversión del sangrado relacionado con *fondaparinux.* La trombocitopenia inducida por *heparina* tiene menos probabilidades de ocurrir con *fondaparinux* que con *heparina,* pero sigue siendo una posibilidad.

VII. ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Los anticoagulantes coumarínicos deben su acción a su capacidad para antagonizar las funciones de cofactor de la vitamina K. El único anticoagulante coumarínico disponible en Estados Unidos es *warfarina.* El Indicie internacional normalizado (INR) es el estándar por el cual se vigila la actividad anticoagulante del tratamiento con *warfarina. Warfarina* tiene un índice terapéutico estrecho. Por lo tanto, es importante que el INR se mantenga dentro de un rango óptimo en la medida de los posible, y puede requerirse de vigilancia frecuente.

A. Warfarina

1. **Mecanismo de acción:** los factores II, VII, IX y X (figura 21-10) requieren de vitamina K como un cofactor para su síntesis por el hígado. Estos factores pasan por modificación postraduccional dependiente de vitamina K, en tanto que un número de sus residuos de ácido glutámico se carboxilan para formar residuos de ácido γ-carboxiglutámico (figura 21-15). Los residuos de γ-carboxiglutamilo unen iones de calcio, que son esenciales para la interacción entre los factores de la coagulación y las membranas plaquetarias. En las reacciones de carboxilación, la carboxilasa dependiente de vitamina K fija CO_2 para formar el nuevo grupo COOH en el ácido glutámico. El cofactor reducido de vitamina K se convierte a epóxido de vitamina K durante la reacción. La vitamina K se regenera del epóxido por la reductasa de epóxido de la vitamina K, la enzima que es inhibida por *warfarina.* El tratamiento con *warfarina* resulta en la producción de factores de la coagulación con actividad disminuida (10 a 40% de lo normal), debido a la falta de suficientes cadenas laterales de γ-carboxiglutamilo. A diferencia de *heparina,* los efectos anticoagulantes de *warfarina* no se observan de inmediato después de la administración del fármaco. En lugar de ello, los efectos máximos pueden retrasarse por 72 a 96 horas, que es el tiempo requerido para agotar la reserva de factores coagulantes circulantes. Los efectos anticoagulantes de *warfarina* pueden superarse por la administración de vitamina K. Sin embargo, la reversión después de la administración de vitamina K toma alrededor de 24 horas (el tiempo necesario para la degradación de los factores de coagulación que ya están sintetizados).

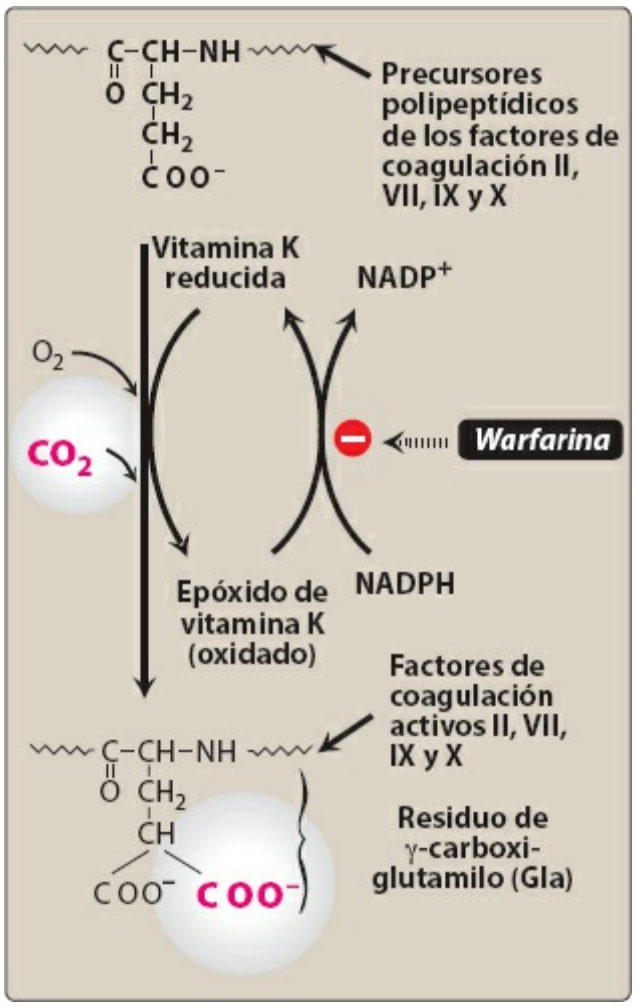


Figura 21-15

Mecanismo de acción de *warfarina.* $NADP^+$ = forma oxidada de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NADPH = forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

2. **Uso terapéutico:** *warfarina* se usa en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, prevención de accidente vascular cerebral en caso de fibrilación auricular o válvulas cardiacas protésicas, deficiencia de proteína C y S y síndrome antifosfolípido. También se usa para la prevención de tromboembolismo venoso después de cirugía ortopédica.

3. **Farmacocinética:** *warfarina* se absorbe rápidamente después de su administración oral (biodisponibilidad de 100% con poca variación entre pacientes individuales). *Warfarina* tiene una fuerte unión a albúmina plasmática, que previene su difusión hacia el líquido cefalorraquídeo, orina y leche materna. Sin embargo, los fármacos que tienen mayor afinidad para el sitio de unión a albúmina, como las sulfonamidas, pueden desplazar al anticoagulante y conducir a una actividad elevada transitoria. Los fármacos que afectan la unión de *warfarina* a proteínas plasmáticas pueden conducir a variabilidad en la respuesta terapéutica a *warfarina. Warfarina* cruza con facilidad la barrera placentaria. La media de la vida media plasmática de *warfarina* es de aproximadamente 40 horas, pero este valor es altamente

variable entre individuos. *Warfarina* se metaboliza por el sistema de CYP450 (sobre todo CYP2C9) a componentes inactivos. Después de su conjugación a ácido glucorónico, los metabolitos inactivos se excretan en la orina y en las heces. Los agentes que afectan el metabolismo de *warfarina* pueden alterar sus efectos terapéuticos. *Warfarina* tiene numerosas interacciones farmacológicas que pueden potenciar o atenuar su efecto anticoagulante. La lista de fármacos que interactúan es extensa. Se presenta un resumen de algunas de las interacciones importantes en la figura 21-16.

4. **Efectos adversos:** el efecto adverso principal de *warfarina* es el sangrado. El sangrado menor puede tratarse con la retirada del fármaco o la administración de *vitamina K* oral, pero el sangrado grave puede requerir de mayores dosis de *vitamina K* administradas por vía intravenosa. También pueden usarse sangre entera, plasma congelado y concentrados plasmáticos de los factores sanguíneos para la reversión rápida de *warfarina.* Las lesiones cutáneas y la necrosis son complicaciones raras del tratamiento con *warfarina.* El síndrome del dedo del pie morado, una rara decoloración dolorosa con tinte azulado del dedo del pie causado por un émbolo de colesterol de las placas también se ha observado con el tratamiento con *warfarina. Warfarina* es teratógena y está contraindicada en el embarazo.

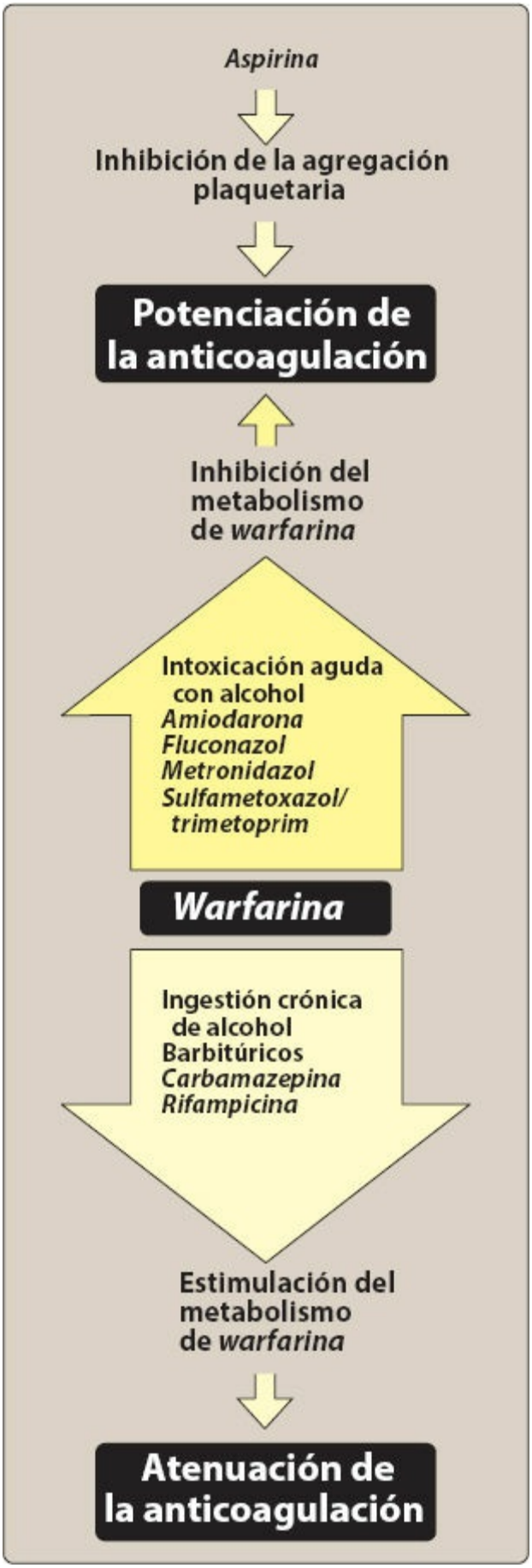

Aspirina
Inhibición de la agregación plaquetaria
Potenciación de la anticoagulación
Inhibición del metabolismo de warfarina
Intoxicación aguda con alcohol
Amiodarona
Fluconazol
Metronidazol
Sulfametoxazol/ trimetoprim
Warfarina
Ingestión crónica de alcohol
Barbitúricos
Carbamazepina
Rifampicina
Estimulación del metabolismo de warfarina
Atenuación de la anticoagulación

Figura 21-16

Fármacos que afectan la acción anticoagulante de *warfarina.*

VIII. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

A. Dabigatrán

1. **Mecanismo de acción:** *etexilato de dabigatrán* es el profármaco de la fracción activa de *dabigatrán,* que es un inhibidor directo de trombina. Tanto la trombina unida a coágulos y la trombina libre se inhiben con *dabigatrán*.
2. **Uso terapéutico:** *dabigatrán* está aprobado para la prevención del accidente vascular cerebral y el embolismo directo en pacientes con fibrilación auricular no valvular. También puede usarse en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes que ya han recibido anticoagulantes parenterales y como profilaxis para prevenir o reducir el riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. El fármaco está contraindicado en pacientes con válvulas cardiacas protésicas mecánicas y no se recomienda en pacientes con válvulas cardiacas bioprotésicas.
3. **Farmacocinética:** *etexilato de dabigatrán* se administra por vía oral. Se hidroliza al fármaco activo *dabigatrán* por varias esterasas plasmáticas. *Dabigatrán* se metaboliza por esterasas. Es un sustrato para P-glucoproteína (P-gp) y se elimina por vía renal.
4. **Efectos adversos:** el principal efecto adverso, al igual que con otros anticoagulantes, es el sangrado. *Dabigatrán* debe usarse con precaución en la afección renal o en pacientes mayores de 75 años de edad, debido a que el riesgo de sangrado es mayor en estos grupos de edad. *Idarucizumab* también puede usarse para revertir el sangrado en casos graves. Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes con *dabigatrán* y pueden incluir dispepsia, dolor abdominal, esofagitis y sangrado gastrointestinal. Debe evitarse la descontinuación abrupta, pues los pacientes pueden estar en mayor riesgo de eventos trombóticos.

B. Inhibidores del factor Xa orales directos

1. **Mecanismo de acción:** *apixabán, betrixabán, edoxabán* y *rivaroxabán* son inhibidores orales del factor Xa. La inhibición del factor Xa reduce la conversión de protrombina en trombina IIa (figura 21-10).
2. **Uso terapéutico:** con la excepción de *betrixabán,* estos agentes están aprobados para la prevención del accidente vascular cerebral en la fibrilación auricular no valvular, así como para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. *Rivaroxabán* y *apixabán* también se usan como profilaxis para prevenir o reducir el riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. *Betrixabán* está indicado para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en pacientes hospitalizados en riesgo.

3. **Farmacocinética:** estos fármacos se absorben de forma adecuada después de su administración oral. *Rivaroxabán* se metaboliza por las isoenzimas de CYP 3A4/5 y CYP 2J2 a metabolitos inactivos. Alrededor de una tercera parte del fármaco se excreta sin cambios en la orina y los metabolitos inactivos se excretan en la orina y las heces. *Apixabán* se metaboliza de forma primaria por CYP 3A4, con las enzimas CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2 compartiendo todas funciones metabólica menores; aproximadamente 27% se excreta por vía renal. *Edoxabán* y *betrixabán* se metabolizan mínimamente y se eliminan sobre todo sin cambio en la orina y las heces, respectivamente. Todos esos fármacos son sustratos de P-gp y las dosificaciones deben reducirse (en algunos casos debe evitarse el uso concomitante) con inhibidores de P-gp como *claritromicina, verapamilo* y *amiodarona.* La administración concomitante de *apixabán* y *rivaroxabán* con fármacos que son inductores fuertes de P-gp y CYP 3A4 (p. ej., *fenitoína, carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan*) debe evitarse debido al potencial de eficacia reducida de los inhibidores del factor Xa.

4. **Efectos adversos:** el sangrado es el efecto adverso más grave. A la fecha no hay antídoto, pero están en desarrollo productos de factor Xa recombinante. La función renal en declive puede prolongar el efecto de estos fármacos y, por lo tanto, aumenta el riesgo de sangrado. Los ajustes a la dosificación renal se recomiendan para estos agentes. La descontinuación abrupta de los inhibidores del factor Xa debe evitarse.

IX. FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS

La enfermedad tromboembólica aguda en pacientes selectos puede tratarse mediante la administración de fármacos que activan la conversión de plasminógeno a plasmina, una proteasa de serina que hidroliza fibrina y, por lo tanto, disuelve los coágulos.

A. Características frecuentes de los agentes trombolíticos

1. **Mecanismo de acción:** los agentes trombolíticos actúan ya sea de forma directa o indirecta para convertir plasminógeno a plasmina que, a su vez, disocian la fibrina, con lo que se lisan los trombos (figura 21-17). Ocurren disolución de los coágulos y reperfusión con una mayor frecuencia cuando el tratamiento se inicia al poco de la formación del coágulo debido a que los coágulos se vuelven más resistentes a la lisis a medida que envejecen. Lamentablemente, pueden aumentar los trombos locales a medida que el coágulo se disuelve, lo que conduce a una mayor agregación plaquetaria y trombosis. Las estrategias para prevenir esto incluyen la administración de fármacos antiplaquetarios, como *aspirina,* o antitrombóticos como *heparina.*

2. **Uso terapéutico:** originalmente usados para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar grave, los fármacos trombolíticos se usan a la fecha con menor frecuencia debido a su tendencia a causar sangrado grave. Para el infarto de miocardio, la administración intracoronaria de los

fármacos es lo más confiable en términos de lograr la recanalización. Sin embargo, la cateterización cardiaca no puede ser posible en la "ventana terapéutica" de 2 a 6 horas, más allá de la cual el salvamento miocárdico significativo se hace menos probable. Así, los agentes trombolíticos suelen administrarse por vía intravenosa. Los agentes trombolíticos son útiles para restaurar la función del catéter y de la derivación, al lisar los coágulos que causan oclusiones. También se usan para disolver coágulos que resultan en accidente vascular cerebral.

3. **Efectos adversos:** los agentes trombolíticos no distinguen entre la fibrina de un trombo no deseado y la fibrina de un tapón hemostático benéfico. Así, la hemorragia es un efecto adverso mayor. Por ejemplo, una lesión previamente no sospechada, como una úlcera gástrica, puede presentar una hemorragia después de la inyección de un agente trombolítico (figura 21-18). Estos fármacos están contraindicados en el embarazo y en pacientes con heridas que están sanando, antecedentes de accidente vascular cerebral, tumor cerebral, traumatismo cefálico, sangrado intracraneal y cáncer metastásico.

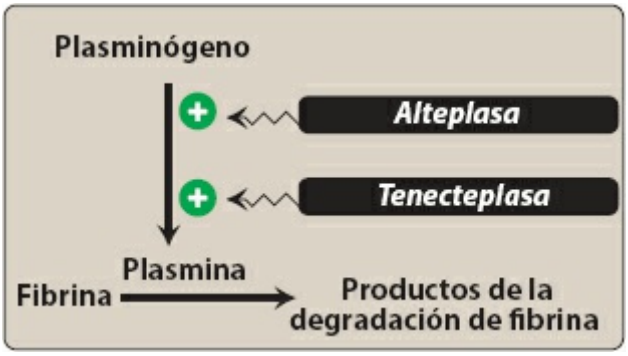


Figura 21-17
Activación del plasminógeno por fármacos trombolíticos.

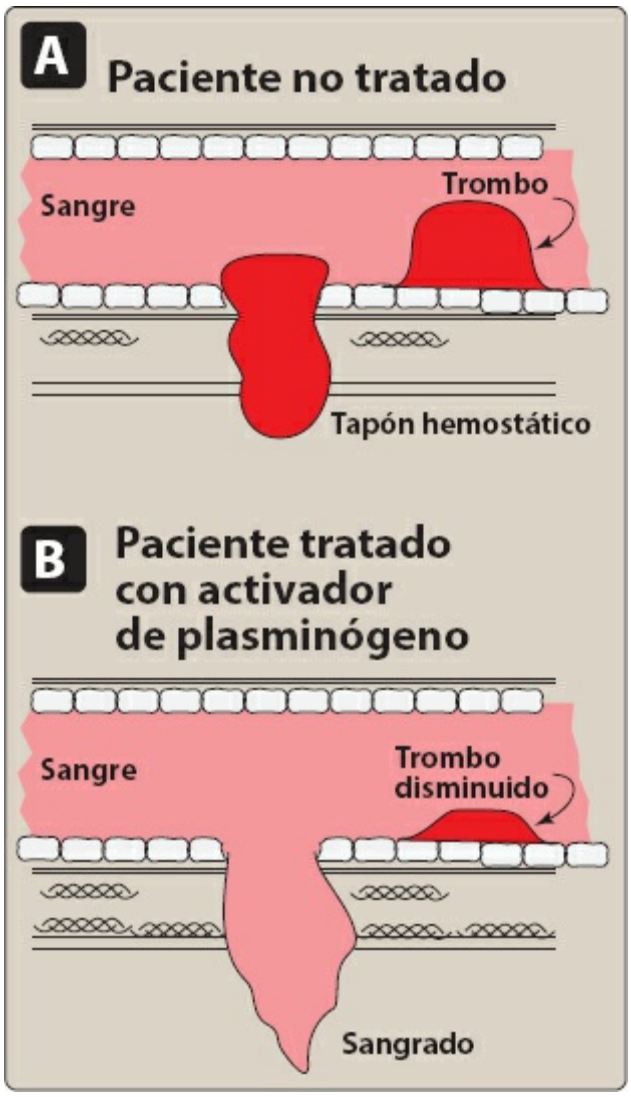


Figura 21-18
Degradación de un trombo no deseado y un tapón hemostático benéfico por activadores de plasminógeno.

B. Alteplasa y tenecteplasa

Alteplasa (antes conocida como *activador del plasminógeno tisular* o *tPA*) es una proteasa de serina originalmente derivada de células humanas de melanoma cultivadas. Ahora se obtiene como un producto de la tecnología de ADN recombinante. *Tenecteplasa* es tPA recombinante con una vida media más prolongada y una mayor afinidad para fibrina que *alteplasa. Alteplasa* tiene una menor afinidad por plasminógeno libre en plasma, pero activa rápidamente el plasminógeno que está unido a fibrina en un trombo o un tapón hemostásico. Así, se dice que *alteplasa* es "selectiva a fibrina" a dosis bajas. *Alteplasa* está aprobada para el tratamiento del infarto de miocardio, el tromboembolismo pulmonar masivo y el accidente vascular cerebral isquémico agudo. *Tenecteplasa* está aprobada solo para usarse en el infarto de miocardio agudo.

Alteplasa tiene una vida media muy breve (5 a 30 minutos) y, por lo tanto, una porción de la dosis total se inyecta por vía intravenosa como bolo, y el fármaco restante se administra a lo largo de 1 a 3 horas, dependiendo de la indicación. *Tenecteplasa* tiene una vida media más prolongada y, por lo tanto, puede

administrarse como un bolo intravenoso. *Alteplasa* puede causar angioedema y puede haber un mayor riesgo de este efecto cuando se combina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

X. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR EL SANGRADO

Los problemas hemorrágicos pueden tener su origen en condiciones patológicas que ocurren de forma natural, como hemofilia, o como un resultado de estados fibrinolíticos que pueden surgir después de la cirugía. El uso de anticoagulantes también puede dar origen a una hemorragia. Ciertas proteínas naturales y la *vitamina K,* así como los antagonistas sintéticos, son efectivas para controlar esta hemorragia (figura 21-19). Las preparaciones concentradas de factores de coagulación están disponibles de donadores humanos. Sin embargo, estas preparaciones se acompañan del riesgo de transferir infecciones virales. La transfusión sanguínea también es una opción para tratar la hemorragia grave.

Medicamento	Antídoto para sangrado causado por	Efectos adversos	Parámetros a monitorizar
Ácido aminocaproico *Ácido tranexámico*	Estado fibrinolítico	Necrosis muscular Trombosis AVC Convulsión	BH Enzimas musculares Presión arterial
Idarucizumab	*Dabigatrán*	Hipopotasemia Trombosis	TTPa Tiempo de coagulación Tiempo de trombina
Sulfato de protamina	*Heparina*	Rubor Náusea/vómito Disnea Bradiarritmia Hipotensión Anafilaxis	Vigilancia de la coagulación Presión arterial Frecuencia cardiaca
Vitamina K1	*Warfarina*	Reacción cutánea Anafilaxis	TP/IRN

Figura 21-19
Resumen de los fármacos usados para tratar el sangrado. AVC = accidente vascular cerebral; BH = biometría hemática; INR = índice internacional normalizado; TP = tiempo de protrombina TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.

A. Ácido aminocaproico y ácido tranexámico

Los estados fibrinolíticos pueden controlarse mediante la administración de *ácido aminocaproico* o *ácido tranexámico.* Ambos agentes son sintéticos, con actividad oral, se excretan en la orina e inhiben la activación del plasminógeno. El *ácido tranexámico* es 10 veces más potente que el *ácido aminocaproico.* Un efecto secundario potencial es la trombosis intravascular.

B. Sulfato de protamina

El *sulfato de protamina* antagoniza los efectos anticoagulantes de *heparina.* Esta proteína se deriva del esperma o los testículos de pescado y tiene un elevado contenido de arginina, que explica su carácter básico. *Protamina* con carga positiva interactúa con *heparina* con carga negativa, formando un complejo estable sin actividad anticoagulante. Los efectos adversos de la administración del fármaco

incluyen hipersensibilidad además de disnea, rubor, bradicardia e hipotensión cuando se inyecta con rapidez.

C. Vitamina K

La administración de *vitamina K (fitonadiona)* puede detener los problemas hemorrágicos debidos a *warfarina* al aumentar el suministro de *vitamina K_1* activa, con lo que inhibe el efecto de *warfarina.* La *vitamina K_1* puede administrarse por vía oral, subcutánea o intravenosa. [Nota: la *vitamina K* intravenosa debe administrarse mediante infusión IV lenta para minimizar el riesgo de hipersensibilidad o reacciones anafilactoides]. Para el tratamiento de la hemorragia, la vía subcutánea de *vitamina K_1* se prefiere en menor grado, debido a que no es tan efectiva como la administración oral o IV. La respuesta a la *vitamina K_1* es lenta, pues requiere alrededor de 24 horas para reducir el INR (tiempo hasta sintetizar nuevos factores de coagulación). Así, si se requiere de hemostasia inmediata, debe infundirse plasma fresco congelado.

D. Idarucizumab

Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal usado para revertir el sangrado causado por *dabigatrán.* Al unirse a *dabigatrán* y sus metabolitos, *idarucizumab* neutraliza la anticoagulación. *Idarucizumab* se administra por vía intravenosa y se elimina con rapidez. *Idarucizumab* se usa en situaciones de urgencia, en el ámbito intrahospitalario. Debido a que revierte el efecto de *dabigatrán,* la trombosis es el efecto adverso más grave de *idarucizumab.*

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

21.1 ¿Cuál de los antagonistas del receptor ADP de $P2Y_{12}$ se une de forma reversible con el receptor?

A. Clopidogrel
B. Prasugrel
C. Ticagrelor
D. Ticlopidina

Respuesta correcta = C. De los antagonistas del receptor ADP de $P2Y_{12}$ enlistados, ticagrelor es el único que se une de forma reversible con el receptor. Esto es importante en relación con el cumplimiento. Si un paciente no cumple con su esquema, entonces la actividad antiplaquetaria de ticagreol se suspende cuando no se toma el fármaco (debido a que las plaquetas no se inhiben de forma irreversible como pasaría con aspirina, clopidogrel o prasugrel).

21.2 Una mujer de 70 años de edad es diagnosticada con fibrilación auricular no valvular. Sus antecedentes médicos previos son significativos para enfermedad renal crónica y su función renal está disminuida de forma moderada. ¿Qué anticoagulante para la fibrilación auricular evita la necesidad de ajuste renal en esta paciente?

A. Apixabán
B. Dabigatrán
C. Rivaroxabán
D. Warfarina

Respuesta correcta = D. Warfarina no requiere ajuste de la dosis en la disfunción renal. Se vigila el INR y

los ajustes de la dosis se hacen con base en esta información. Todos los demás agentes se depuran por vía renal en cierto grado y requieren ajustes a la dosis en la disfunción renal.

21.3 Un hombre de 80 años de edad está tomando warfarina de forma indefinida para la prevención de la trombosis venosa profunda. Cumple con su esquema, tiene un INR estable y niega experimentar sangrado o la aparición de hematomas. Se le diagnostica con una infección urinaria y se le prescribe sulfametoxazol/trimetoprim. ¿Cuáles son los efectos esperados de su tratamiento con warfarina?

A. Disminución del efecto anticoagulante de warfarina.
B. Aumento del efecto anticoagulante de warfarina.
C. Activación de la actividad plaquetaria.
D. Sin cambio del estado de anticoagulación.

Respuesta correcta = B. Sulfametoxazol/trimetoprim tiene una interacción farmacológica significativa con warfarina, como la inhibición del metabolismo de warfarina. Por lo tanto, sulfametoxazol/trimetoprim causa un aumento de los efectos anticoagulantes y el paciente necesitará que se disminuya su dosis de warfarina y que se verifique el INR con frecuencia mientras esté tomando este antibiótico.

21.4 Una mujer de 47 años de edad se presenta a la sala de urgencias con una hemorragia grave. Al revisar su expediente médico observa que está tomando dabigatrán por sus antecedentes de trombosis venosa profunda múltiple. ¿Cuál es el agente de reversión apropiado que debe administrarse a la paciente en este momento?

A. Protamina
B. Vitamina K
C. Idarucizumab
D. No existe un agente de reversión para este medicamento.

Respuesta correcta = C. Idarucizumab se usa para revertir el sangrado causado por dabigatrán y sus metabolitos, idarucizumab neutraliza la anticoagulación. Sería importante monitorizar a esta paciente en busca de cualquier signo de trombosis debido a la reversión de su anticoagulación. La vitamina K es el antídoto para warfarina y protamina es el antídoto para heparina.

21.5 ¿Cuál debe unirse a heparina para poder ejercer su efecto anticoagulante?

A. Receptor de GP IIb/IIIa
B. Trombina
C. Antitrombina III
D. Factor de von Willebrand

Respuesta correcta = C. Heparina se une a antitrombina III, causando un cambio conformacional. Este complejo de heparina/antitrombina III inactiva entonces a trombina y a factor Xa.

21.6 ¿Cuál se considera "selectivo para fibrina" debido a que activa rápidamente el plasminógeno que está unido a fibrina?

A. Alteplasa
B. Fondaparinux
C. Argatrobán
D. Bivalirudina

Respuesta correcta = A. Alteplasa tiene una baja afinidad por el plasminógeno libre en el plasma, pero activa rápidamente el plasminógeno que está unido a fibrina en un trombo o un tapón hemostático. Tiene la ventaja de lisar solo fibrina, sin la degradación indeseable de otras proteínas (notablemente fibrinógeno).

21.7 Un hombre de 56 años de edad se presenta a la sala de urgencia con quejas de hinchazón, enrojecimiento y dolor en la pierna derecha. El paciente se diagnostica con trombosis venosa aguda y el médico quiere iniciar un agente oral. ¿Qué fármaco es el más apropiado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda en este paciente?

A. Rivaroxabán

B. Betrixabán
C. Enoxaparina
D. Clopidogrel

Respuesta correcta = A. Betrixabán solo está aprobada para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar; no está aprobada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Enoxaparina se usa para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, pero es un medicamento inyectable. Clopidogrel es un medicamento antiplaquetario que no es apropiado para el tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda.

21.8 ¿Qué es más apropiado para la reversión de los efectos coagulantes de heparina?

A. Ácido aminocaproico
B. Sulfato de protamina
C. Vitamina K_1
D. Ácido tranexámico

Respuesta correcta = B. El sangrado excesivo puede manejarse al suspender la administración de heparina o al tratar con sulfato de protamina. Al infundirse lentamente, el sulfato de protamina se combina a nivel iónico con heparina para formar un complejo estable e inactivo. El ácido aminocaproico y el ácido tranexámico están aprobados para el tratamiento de la hemorragia, pero no revierten específicamente los efectos de heparina para detener el sangrado. La vitamina K_1 se usa para ayudar a revertir los efectos del sangrado inducido por warfarina.

21.9 Un hombre de 62 años de edad que está tomando warfarina para la prevención de un accidente vascular cerebral en fibrilación auricular se presenta con su médico de atención primaria con un INR elevado de 10.5 sin sangrado. Se le indica que detenga su dosis de warfarina y se le administra vitamina K_1. ¿Cuándo es más probable que se noten los efectos de la vitamina K sobre el INR en este paciente?

A. 1 hora
B. 6 horas
C. 24 horas
D. 72 horas

Respuesta correcta = C. La vitamina K_1 tarda alrededor de 24 horas para que se observe una reducción en el INR. Esto se debe al tiempo que se requiere para que el cuerpo sintetice los nuevos factores de coagulación.

21.10 Un hombre de 58 años de edad recibe tratamiento intravenoso con alteplasa para accidente vascular cerebral agudo. Cinco minutos después de completar la infusión de alteplasa, desarrolla angioedema. ¿Cuál de los siguientes fármacos pueden tener el riesgo aumentado de desarrollar angioedema en este paciente?

A. Inhibidor de la ECA
B. Antagonista del receptor de GP IIb/IIIa
C. Inhibidor de la fosfodiesterasa
D. Diurético tiacídico

Respuesta correcta = A. Los inhibidores de la ECA, aspirina y prasugrel tienen todos posibles efectos adversos incluyendo angioedema. En caso de la administración de alteplasa, los inhibidores de la ECA se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar angioedema con el uso concomitante.

Fármacos para hiperlipidemia

22

Karen Sando y Kevin Cowart

I. GENERALIDADES

La cardiopatía coronaria es la causa principal de muerte a nivel mundial. La cardiopatía coronaria está relacionada con concentraciones elevadas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos y concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). Otros factores de riesgo para cardiopatía coronaria incluyen tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes, nefropatía crónica y edad avanzada. Las concentraciones elevadas de colesterol (hiperlipidemia) pueden deberse a factores del estilo de vida (p. ej., falta de ejercicio o dieta que contiene un exceso de grasas saturadas). La hiperlipidemia también puede ser el resultado de un defecto heredado en el metabolismo de las lipoproteínas o, más a menudo, de una combinación de factores genéticos y del estilo de vida. Los cambios apropiados al estilo de vida, junto con la farmacoterapia, pueden conducir a una reducción de 30 a 40% en la mortalidad por cardiopatía coronaria. Los fármacos antihiperlipidémicos (figura 22-1) a menudo se toman de forma indefinida para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes selectos y para controlar las concentraciones plasmáticas de lípidos. [Nota: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye cardiopatía coronaria, accidente vascular cerebral y arteriopatía periférica]. En la figura 22-2 se ilustra el metabolismo normal de las lipoproteínas séricas y las características de las principales hiperlipidemias genéticas.

II. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

Los lípidos plasmáticos consisten sobre todo de lipoproteínas, que son complejos esféricos de lípidos y proteínas específicas. Las lipoproteínas clínicamente importantes enlistadas en orden decreciente de aterogenicidad son LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones, así como HDL. La ocurrencia de cardiopatía coronaria se relaciona de forma positiva con un colesterol total elevado y tiene una correlación aún más fuerte con el C-LDL elevado. En contraste con el C-LDL, se ha encontrado que las concentraciones elevadas de C-HDL se relacionan con un menor riesgo de cardiopatía coronaria (figura 22-3). De acuerdo con las guías sobre colesterol, la necesidad de tratamiento farmacológico antihiperlipidémico debe determinarse con base en la valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en conjunto con la evaluación de las concentraciones de lipoproteínas (p. ej., C-LDL; figura 22-4). [Nota: los cambios terapéuticos al estilo de vida, como

dieta, ejercicio y pérdida de peso, pueden ayudar a reducir las concentraciones de colesterol; sin embargo, las modificaciones al estilo de vida no sustituyen la necesidad de farmacoterapia en pacientes que caen en uno de los cuatro grupos de beneficio de las estatinas (*véase* la figura 22-4)].

Figura 22-1
Resumen de fármacos antihiperlipidémicos. HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; VL = de venta libre; PCSK9 = proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9.

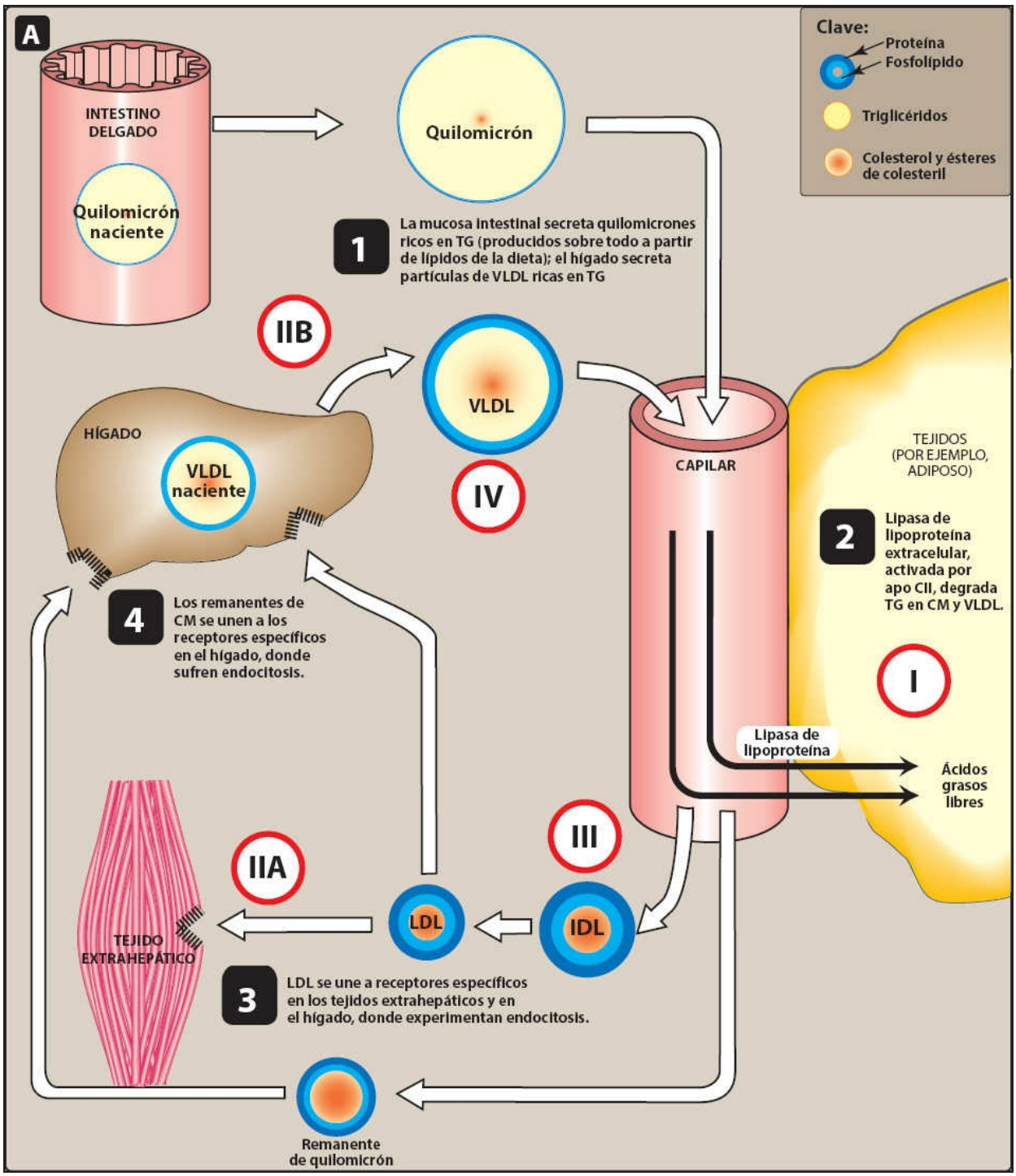


Figura 22-2
Metabolismo de lipoproteínas plasmáticas y enfermedades genéticas relacionadas. Los números romanos en *círculos blancos* se refieren a tipos genéticos específicos de hiperlipidemias resumidos en la página siguiente. apo CII = apolipoproteína CII que se encuentra en quilomicrones y VLDL: CM = quilomicrón; IDL = lipoproteína de densidad intermedia; LDL = lipoproteína de baja densidad; PCSK9 = proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9; TG = triglicérido; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

(*La figura continúa en la siguiente página*)

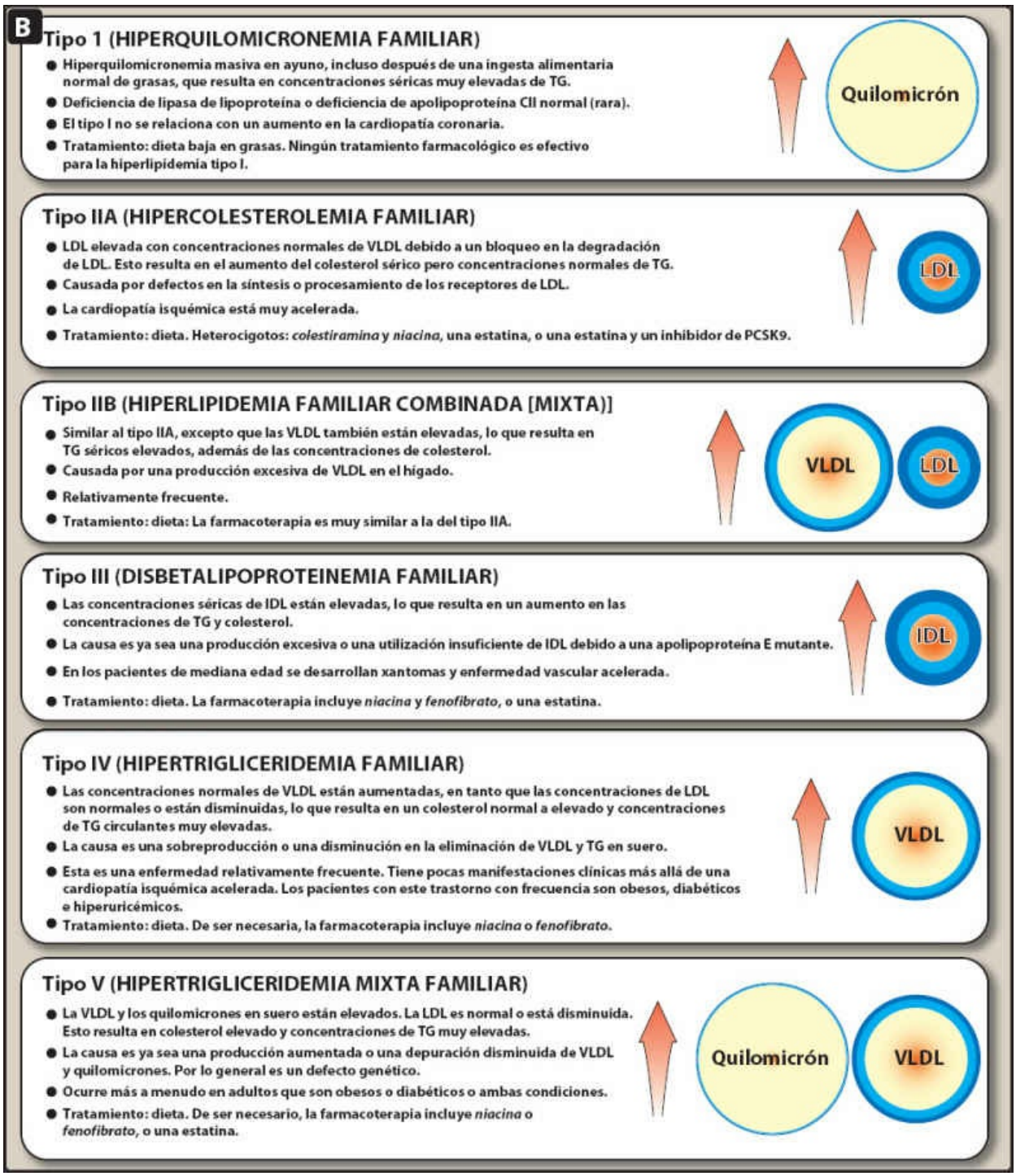


Figura 22-2

III. FÁRMACOS PARA HIPERLIPIDEMIA

Los fármacos antihiperlipidémicos incluyen las estatinas, *niacina,* fibratos, secuestradores de ácido biliar, un inhibidor de la absorción de colesterol, los inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) y los ácidos grasos omega 3. Estos agentes pueden usarse solos o en combinación. Sin embargo, la farmacoterapia siempre debe acompañarse de modificaciones al estilo de vida, como ejercicio y dieta baja en grasas saturadas.

A. Inhibidores de la reductasa de HMG CoA

Los inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) (que se conocen comúnmente como estatinas) bajan el C-LDL, lo que resulta en una reducción sustancial de los eventos coronarios y la muerte por cardiopatía coronaria. Los beneficios terapéuticos incluyen estabilización de la placa aterosclerótica, mejoría de la función endotelial coronaria, inhibición de la formación de trombos plaquetarios y actividad antiinflamatoria vascular. Son el tratamiento de primera línea para pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica para reducir la ocurrencia de eventos de este tipo (*véase* la figura 22-4). [Nota: la intensidad del tratamiento con estatinas debe guiarse por el riesgo absoluto del paciente de un evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica].

1. **Mecanismo de acción:** *lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina* y *rosuvastatina* son inhibidores competitivos de la reductasa de HMG CoA, el paso que limita la velocidad en la síntesis de colesterol. Al inhibir la síntesis de colesterol *de novo,* agotan el suminis tro intracelular de colesterol (figura 22-5). El agotamiento de colesterol intracelular hace que la célula aumente el número de receptores de LDL en la superficie celular que pueden unirse e internalizar el C-LDL circulante. Así, el colesterol plasmático se reduce tanto por una menor síntesis de colesterol como por un mayor catabolismo de C-LDL. *Rosuvastatina* y *atorvastatina* son las estatinas más potentes para reducir el C-LDL, seguidas por *pitavastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina* y *fluvastatina.* [Nota: debido a que estos agentes pasan por una marcada extracción de primer paso por el hígado, su efecto dominante es en dicho órgano]. Los inhibidores de la reductasa de HMG CoA también disminuyen las concentraciones de triglicéridos y pueden elevar el C-HDL en algunos pacientes.

2. **Usos terapéuticos:** estos fármacos se usan para reducir el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica para pacientes en los cuatro grupos de beneficio de estatinas. Las estatinas son efectivas para reducir las concentraciones de colesterol en plasma en todos los tipos de hiperlipidemias. Sin embargo, los pacientes que son homocigotos para hipercolesterolemia familiar carecen de los receptores de LDL y, por lo tanto, se benefician mucho menos del tratamiento con estos fármacos.

3. **Farmacocinética:** *lovastatina* y *simvastatina* son lactonas que se hidrolizan al fármaco activo. Las estatinas restantes se administran todas en su forma activa. La absorción de las estatinas es variable (30 a 85%) después de su administración oral. Todas las estatinas se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) en el hígado, excepto por *pravastatina.* La excreción tiene lugar sobre todo a través de la bilis y las heces, pero también ocurre un poco de eliminación urinaria. Algunas características de las estatinas se resumen en la figura 22-6.

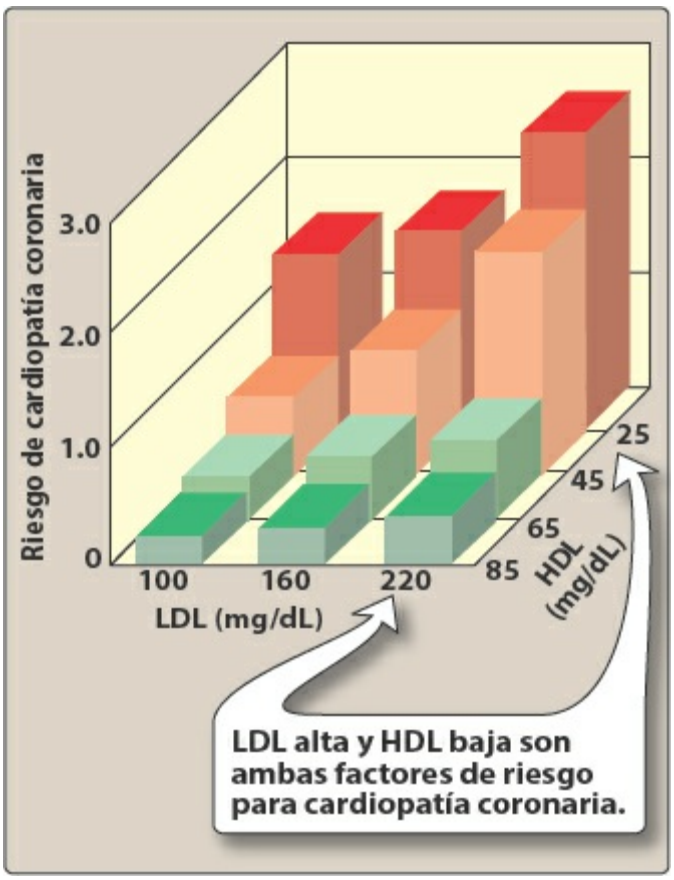


Figura 22-3
Efecto de lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) circulantes sobre el riesgo de cardiopatía coronaria.

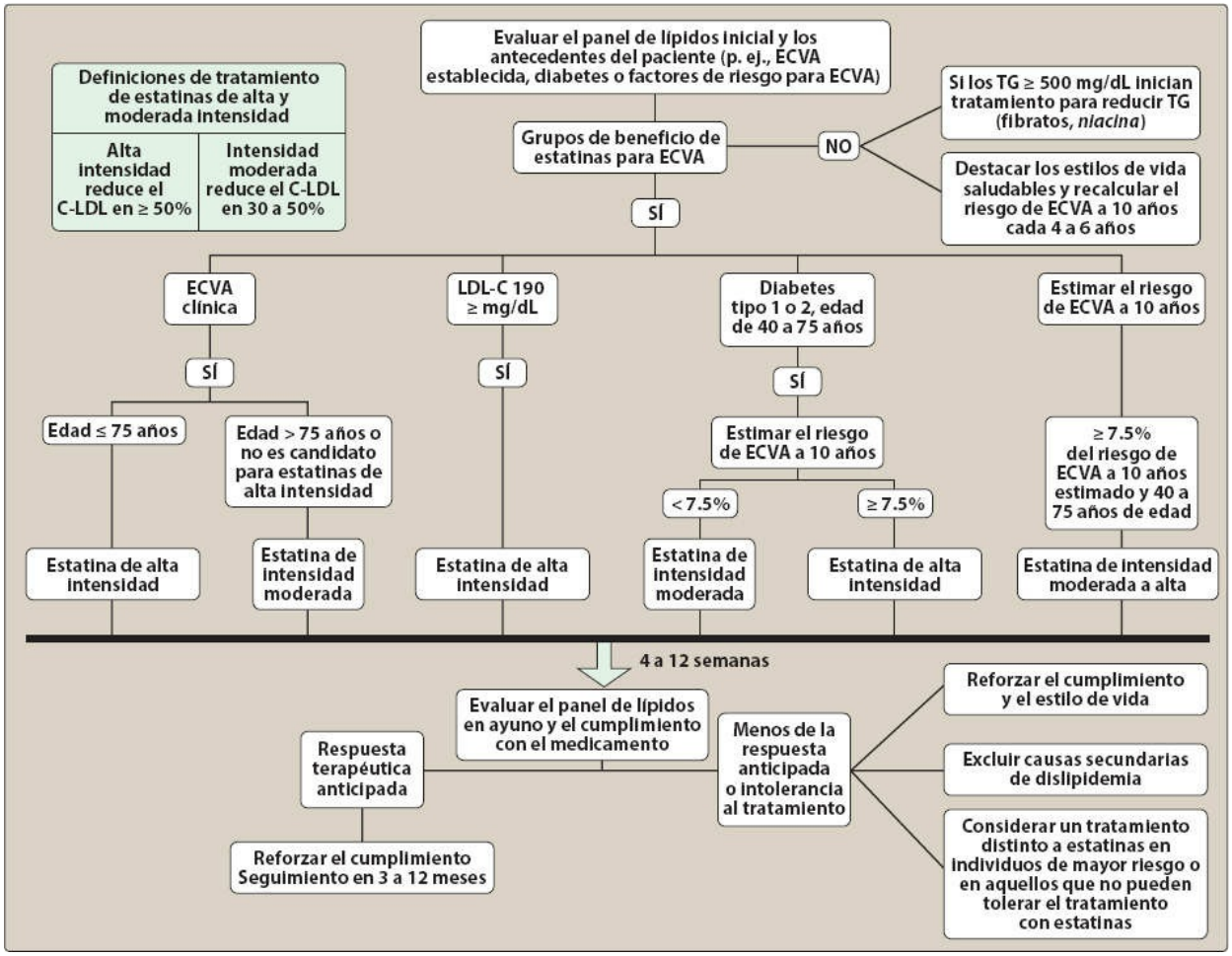


Figura 22-4
Guías de tratamiento para hiperlipidemia. ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG = triglicéridos.

4. **Efectos adversos:** puede ocurrir elevación de las enzimas hepáticas con el tratamiento con estatinas. Por lo tanto, debe evaluarse la función hepática antes de iniciar el tratamiento o si el paciente tiene síntomas consistentes con disfunción hepática. [Nota: la insuficiencia hepática puede causar acumulación del fármaco]. Se han informado miopatía y rabdomiólisis (desintegración del músculo esquelético; rara) (figura 22-7). Los factores de riesgo para rabdomiólisis incluyen insuficiencia renal, deficiencia de vitamina D, hipotiroidismo, edad avanzada, sexo femenino y uso de fármacos que aumentan el riesgo de efectos adversos musculares, como antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa, *ciclosporina, eritromicina, gemfibrozilo* o *niacina. Simvastatina* se metaboliza por CYP450 3A4 y los inhibidores de esta enzima pueden aumentar el riesgo de rabdomiólisis. Las concentraciones de creatinina cinasa en plasma deben determinarse en pacientes con quejas musculares. Los inhibidores de la reductasa de HMG CoA pueden incrementar también el efecto de *warfarina.* Así, es importante evaluar el índice internacional normalizado (INR) al iniciar una estatina o cambiar la dosificación. Estos fármacos están contraindicados durante el embarazo, la lactancia y con enfermedad hepática activa.

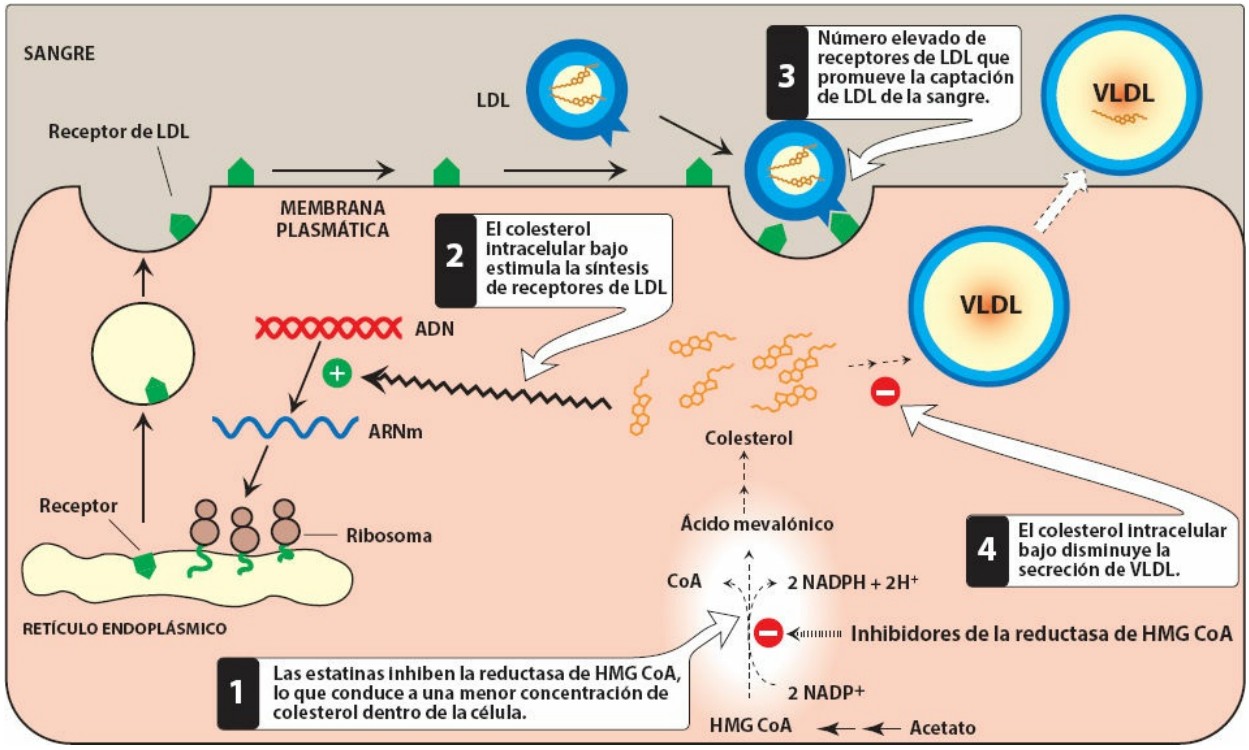


Figura 22-5
Inhibición de reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) por los fármacos estatinas. LDL = lipoproteína de baja densidad; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

Característica	*Atorvastatina*	*Fluvastatina*	*Lovastatina*	*Pitavastatina*	*Pravastatina*	*Rosuvastatina*	*Simvastatina*
Reducción de la producción de colesterol LDL en suero (%)	55	24	34	43	34	60	41
Reducción de la producción de triglicéridos séricos (%)	29	10	16	18	24	18	18
Aumento de la producción del colesterol HDL sérico (%)	6	8	9	8	12	8	12
Vida media plasmática (h)	14	2-3	2	12	1-2	19	1-2
Penetración al sistema nervioso central	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Excreción renal de la dosis absorbida	2	<6	10	15	20	10	13

Figura 22-6
Resumen de los inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA). HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad.

B. Niacina (ácido nicotínico)

Niacina reduce el C-LDL en 10 a 20% y es el agente más efectivo para aumentar el C-HDL. También reduce los triglicéridos en 20 a 35% a dosis típicas de 1.5 a 3 g/día. *Niacina* puede usarse en combinación con las estatinas y se cuenta con combinaciones a dosis fija de *niacina* de acción prolongada con *lovastatina* y *simvastatina*. [Nota: la adición de *niacina* al tratamiento con estatinas no ha mostrado reducir el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica].

1. **Mecanismo de acción:** a dosis de gramos, *niacina* inhibe de forma potente la

lipólisis en el tejido adiposo, con lo que reduce la producción de los ácidos grasos libres (figura 22-8). El hígado normalmente usa los ácidos grasos circulantes como un precursor mayor para la síntesis de triglicéridos. Las concentraciones reducidas de triglicéridos hepáticos disminuyen la producción de VLDL hepática, que a su vez reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

2. **Usos terapéuticos:** debido a que *niacina* reduce las concentraciones plasmáticas tanto de colesterol como de triglicéridos, es útil en el tratamiento de las hiperlipidemias familiares. También se usa para tratar otras hipercolesterolemias graves, a menudo en combinación con otros agentes.

3. **Farmacocinética:** *niacina* se administra por vía oral. Se convierte en el cuerpo a nicotinamida, que se incorpora en el cofactor de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+). *Niacina,* su derivado de nicotinamida, y otros metabolitos se excretan en la orina. [Nota: la administración de nicotinamida sola no disminuye las concentraciones plasmáticas de lípidos].

4. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes de *niacina* son un rubor cutáneo intenso acompañado por una sensación desagradable de calor y prurito. La administración de *aspirina* antes de tomar *niacina* disminuye el rubor, que está mediado por prostaglandina. Algunos pacientes también experimentan náusea y dolor abdominal. El ajuste gradual lento de la dosificación o el uso de una formulación de liberación sostenida de *niacina* reduce los efectos iniciales molestos. *Niacina* inhibe la secreción tubular de ácido úrico y, por lo tanto, predispone a los pacientes a hiperuricemia y gota. También se han informado tolerancia alterada a la glucosa y hepatotoxicidad. El fármaco debe evitarse en enfermedad hepática o en pacientes con úlcera péptica activa.

C. Fibratos

Fenofibrato y *gemfibrozilo* son derivados del ácido fíbrico que reducen los triglicéridos séricos y aumentan el colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

1. **Mecanismo de acción:** los receptores del proliferador activado de peroxisoma son miembros de la familia del receptor nuclear que regulan el metabolismo de los lípidos. Los receptores del proliferador activado de peroxisoma funcionan como factores de transcripción activados por ligandos. Al unirse a sus ligandos naturales (ácidos grasos o eicosanoides) o fármacos antihiperlipidémicos, los receptores del proliferador activado de peroxisoma se activan. A continuación se unen a los elementos de respuesta de proliferador de peroxisoma, que a la larga conduce a una disminución en las concentraciones de triglicéridos a través de una mayor expresión de lipasa de lipoproteínas (figura 22-9) y una disminución en la concentración CII de apolipoproteína (apo). *Fenofibrato* es más efectivo que *gemfibrozilo* para reducir las concentraciones de triglicéridos. Los fibratos también aumentan el C-HDL al aumentar la expresión de apo AI y apo AII.

Figura 22-7
Algunos efectos adversos y precauciones relacionadas con inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA).

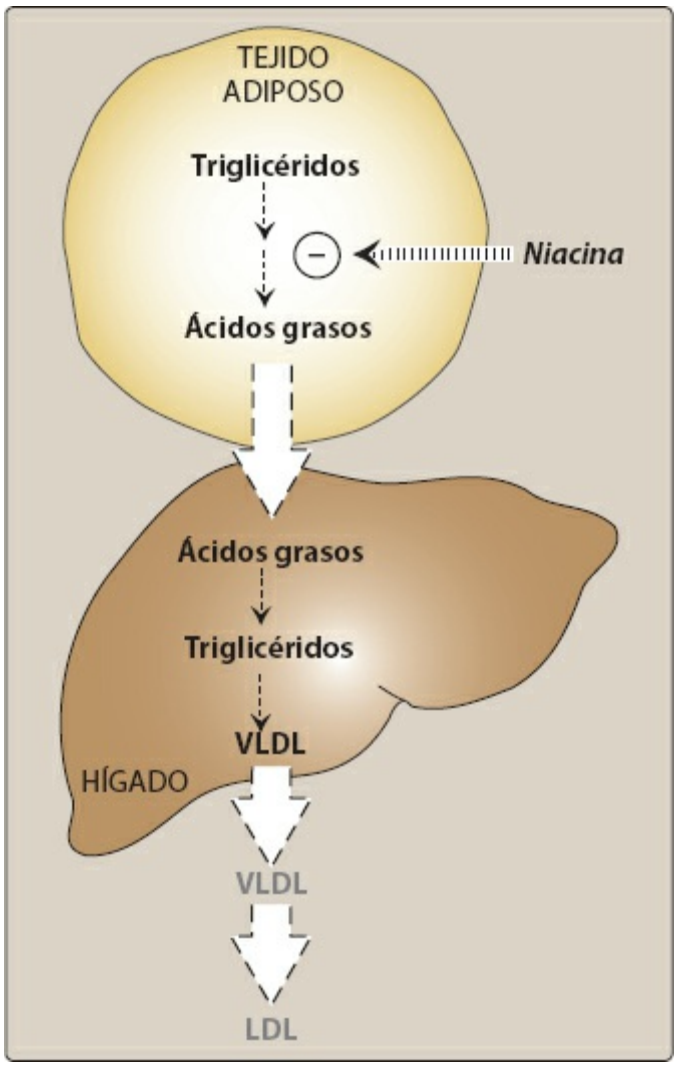


Figura 22-8
La *niacina* inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, resultando en una disminución de la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) hepáticas y de la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma.

2. **Usos terapéuticos:** los fibratos se usan en el tratamiento de las hipertrigliceridemias. Son particularmente útiles para tratar la hiperlipidemia tipo III (disbetalipoproteinemia), en que se acumulan las partículas de lipoproteínas de densidad intermedia.

3. **Farmacocinética:** *gemfibrozilo* y *fenofibrato* se absorben por completo después de su administración oral y se distribuyen ampliamente, unidas a albúmina. *Fenofibrato* es un profármaco que se convierte a la fracción activa ácido fenofíbrico. Ambos fármacos pasan por biotransformación extensa y se excretan en la orina como conjugados de glucurónido.

4. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes son alteraciones gastrointestinales (GI) leves. Estas disminuyen a medida que el tratamiento avanza. Debido a que estos fármacos aumentan la excreción de colesterol biliar, existe una predisposición a formar cálculos biliares. Puede ocurrir miositis (inflamación de un músculo voluntario) y debe evaluarse cualquier debilidad o hipersensibilidad muscular. Los pacientes con insuficiencia renal pueden estar

en riesgo. Se han informado miopatía y rabdomiólisis en pacientes que toman *gemfibrozilo* y estatinas en conjunto. El uso de *gemfibrozilo* está contraindicado con *simvastatina* y, en general, el uso de *gemfibrozilo* con cualquier estatina debe evitarse. Ambos fibratos pueden aumentar los efectos de *warfarina.* Por lo tanto, el INR debe vigilarse con mayor frecuencia cuando se inicia un fibrato. Los fibratos no deben usarse en pacientes con disfunción hepática o renal grave, en pacientes con enfermedad preexistente de la vesícula biliar o cirrosis biliar.

D. Secuestradores de ácido biliar

Los secuestradores de ácido biliar (resinas) tienen efectos significativos para reducir el C-LDL, aunque los beneficios son menores que los observados con estatinas.

1. **Mecanismo de acción:** *colestiramina, colestipol* y *colesevelam* son resinas de intercambio aniónico que se unen con ácidos biliares con carga negativa y sales biliares en el intestino delgado (figura 22-10). El complejo resina/ácido biliar se excreta en las heces, con lo que se reduce la concentración de ácido biliar. Esto hace que los hepatocitos aumenten la conversión de colesterol a ácidos biliares, que son componentes esenciales de la bilis. En consecuencia, las concentraciones intracelulares de colesterol disminuyen, lo que activa una mayor captación hepática de partículas que contienen colesterol LDL, lo que conduce a una disminución del C-LDL en plasma. [Nota: la mayor captación está mediada por una regulación ascendente de los receptores de LDL en la superficie celular].

2. **Usos terapéuticos:** los secuestradores de ácidos biliares son útiles (a menudo en combinación con dieta o *niacina*) para tratar las hiperlipidemias tipo IIA y tipo IIB. [Nota: en aquellos raros individuos que son homocigotos para los receptores tipo IIA y LDL funcionales y presentan una carencia total, estos fármacos tienen poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de LDL]. *Colestiramina* también puede aliviar el prurito causado por acumulación de ácidos biliares en pacientes con estasis biliar. *Colesevelam* también está indicado para la diabetes tipo 2 debido a sus efectos reductores de glucosa.

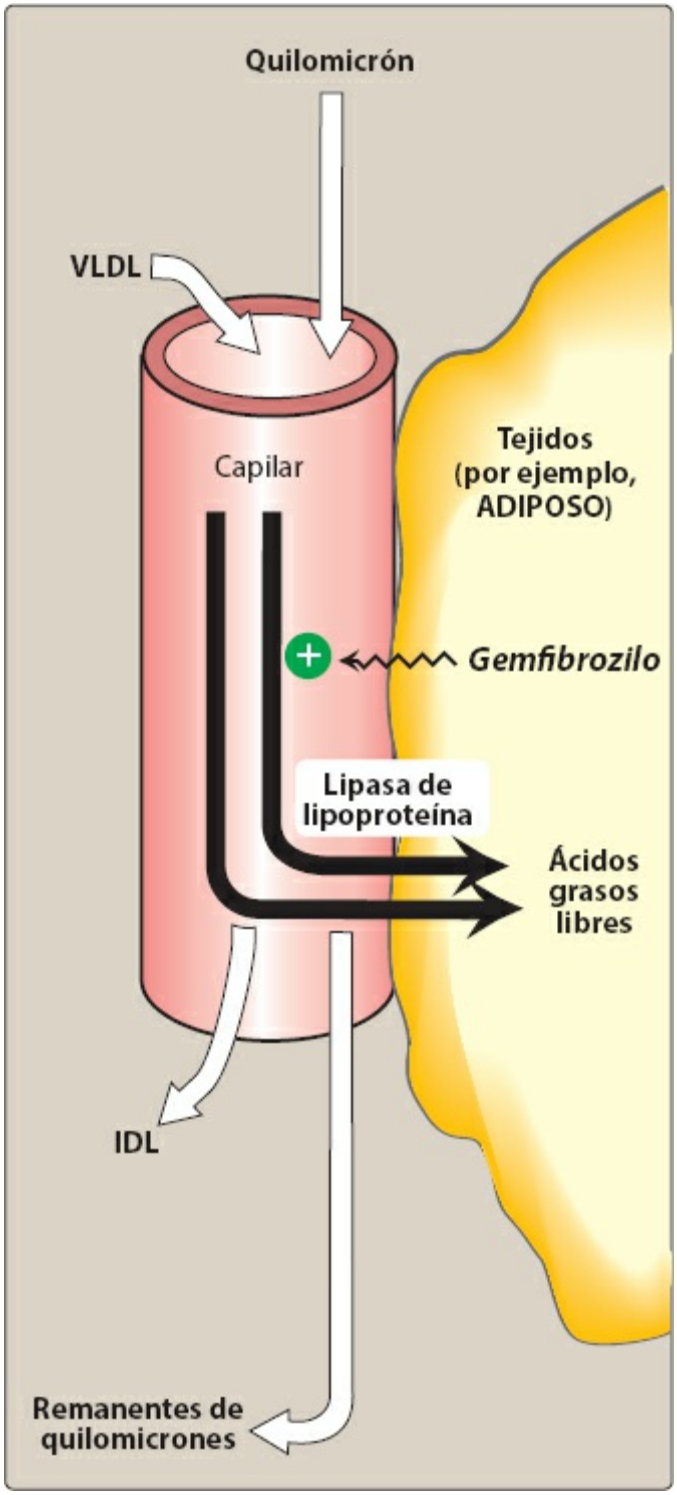


Figura 22-9
Activación de la lipasa de lipoproteínas por *gemfibrozilo*. IDL = lipoproteína de densidad intermedia; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

3. **Farmacocinética:** los secuestradores de ácidos biliares son insolubles en agua y tienen pesos moleculares grandes. Después de su administración oral, ni se absorben ni son metabólicamente alterados por el intestino. En lugar de ello, se excretan por completo en las heces.
4. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes son alteraciones

gastrointestinales, como estreñimiento, náusea y flatulencia. *Colesevelam* tiene menos efectos secundarios gastrointestinales que otros secuestradores de ácidos biliares. Estos agentes pueden afectar la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) e interfieren con la absorción de muchos fármacos (p. ej., *digoxina, warfarina* y hormona tiroidea). Por lo tanto, otros fármacos deben tomarse al menos 1 a 2 horas antes, o 4 a 6 horas después, que los secuestradores de ácidos biliares. Estos agentes pueden aumentar las concentraciones de triglicéridos y están contraindicados en pacientes con hipertrigliceridemia significativa (más de 400 mg/dL).

E. Inhibidor de la absorción de colesterol

Ezetimibe inhibe de forma selectiva la absorción de colesterol alimentario y biliar en el intestino delgado, lo que conduce a una disminución en el suministro de colesterol intestinal al hígado. Esto causa una reducción de las reservas de colesterol hepático y un aumento en la depuración de colesterol de la sangre. *Ezetimibe* reduce el C-LDL en aproximadamente 18 a 23%. Debido a su modesta reducción de C-LDL, *ezetimibe* a menudo se usa como coadyuvante del tratamiento máximo tolerado de una estatina en pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o en pacientes intolerantes a las estatinas. *Ezetimibe* se metaboliza sobre todo en el intestino delgado y el hígado a través de la conjugación de glucurónido, con excreción biliar y renal subsiguiente. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave no deben tratarse con *ezetimibe.* Son raros los efectos adversos con el uso de *ezetimibe.*

F. Inhibidores de inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9

La proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) es una enzima que se produce de forma predominante en el hígado. PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos, lo que conduce a la degradación de los receptores de LDL (figura 22-11). Al inhibir la enzima PCSK9, hay más receptores de LDL disponibles para depurar el C-LDL del suero. *Alirocumab* y *evolucumab* son inhibidores de PCSK9, que son anticuerpos monoclonales completamente humanizados. Estos agentes se usan además del tratamiento máximo con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota u homocigota, o en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica que requieren una reducción adicional del C-LDL. Cuando se combinan con tratamiento con estatinas, los inhibidores de PCSK9 proporcionan una potente reducción de C-LDL (50 a 70%). También pueden considerarse para pacientes con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e intolerancia a estatinas. Los inhibidores de PCSK9 solo están disponibles en inyecciones subcutáneas y se administran cada 2 a 4 semanas. Los anticuerpos monoclonales no son eliminados por los riñones y se han usado en pacientes de diálisis o aquellos con afección renal grave. Los inhibidores de PCSK9 por lo general son bien tolerados. Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de inyección, reacciones inmunológicas o alérgicas, nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores.

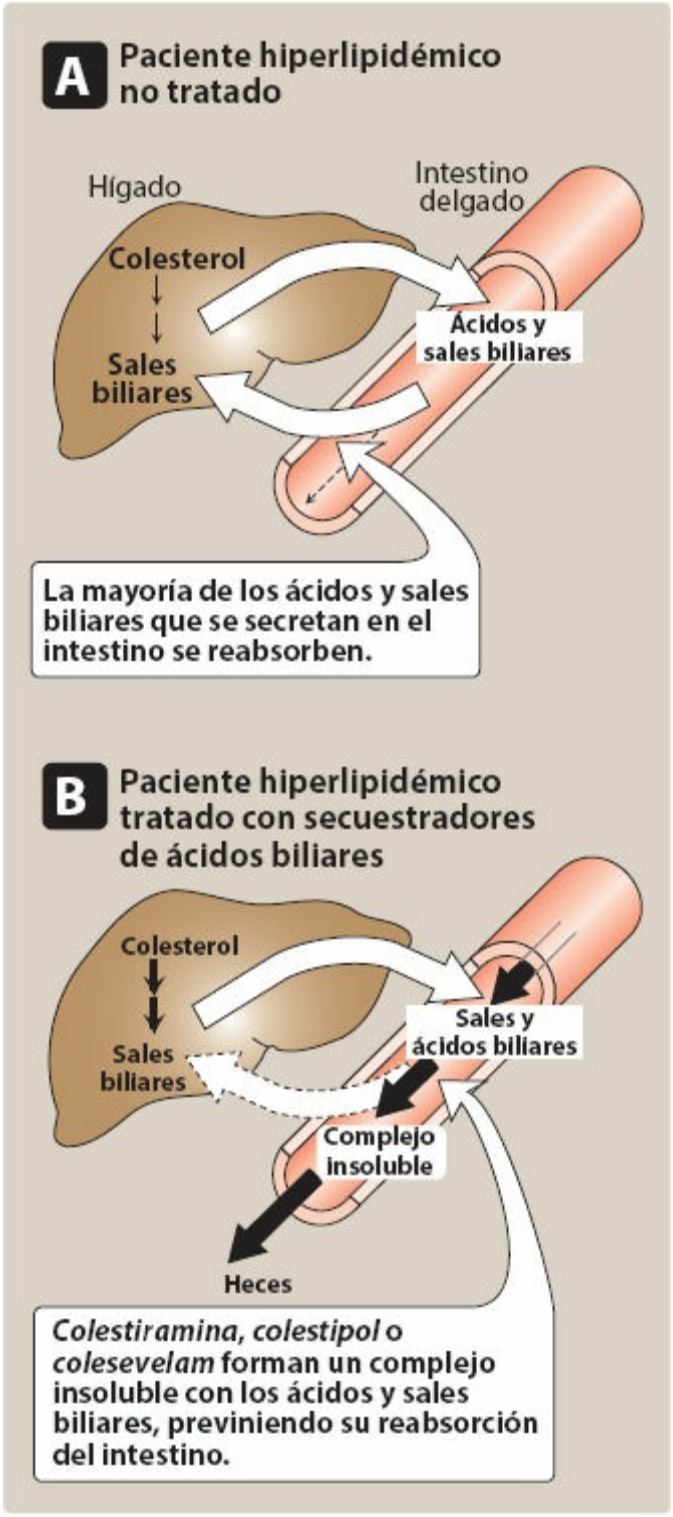


Figura 22-10
Mecanismo de los secuestradores de ácidos biliares.

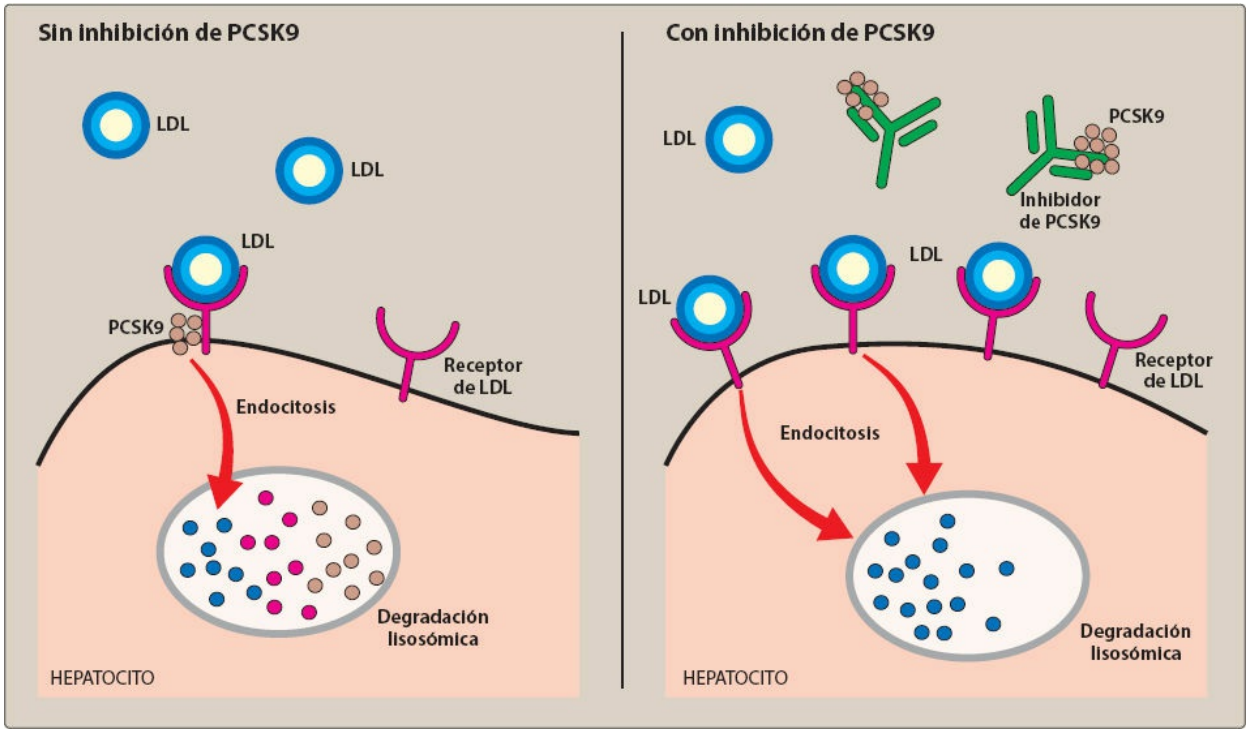


Figura 22-11
Mecanismo de acción de los inhibidores de PCSK9. PCSK9 se une al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos, conduciendo a la degradación de los receptores de LDL. La inhibición de PCSK9 previene la degradación de los receptores de LDL y promueve una mayor depuración de C-LDL del suero. C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; PCSK9 = proproteína convertasa de subtilisina kexina tipo 9.

G. Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 son ácidos grasos esenciales que se usan sobre todo para la reducción de triglicéridos. Los ácidos grasos esenciales inhiben la síntesis de VLDL y triglicéridos en el hígado. Los ácidos grasos omega 3 ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico se encuentran en fuentes marinas como atún, hipogloso y salmón. Aproximadamente 4 g de ácidos grasos omega 3 derivados de fuentes marinas al día disminuyen las concentraciones séricas de triglicéridos en 25 a 30%, con ligeros incrementos en el C-LDL y el C-HDL. Las cápsulas de aceite de pescado de venta libre o con receta (ácido eicosapentaenoico/ácido docosahexaenoico) pueden usarse para suplementación y es difícil consumir suficientes ácidos grasos poliinsaturados omega 3 a partir de fuentes alimentarias por sí solas. El *etilo de icosapent* es un producto con receta que solo contiene ácido eicosapentaenoico y, a diferencia de otros suplementos de aceite de pescado, no aumenta de forma significativa el C-LDL. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 pueden considerarse un coadyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes para individuos con triglicéridos elevados (≥ 500 mg/dL). Aunque es efectiva para la reducción de triglicéridos, la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 no ha mostrado que reduzca la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Los efectos secundarios más frecuentes de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 incluyen efectos gastrointestinales (dolor abdominal, náusea y diarrea) y un sabor a pescado. El riesgo de sangrado puede aumentar en quienes están tomando anticoagulantes o agentes plaquetarios de forma concomitante.

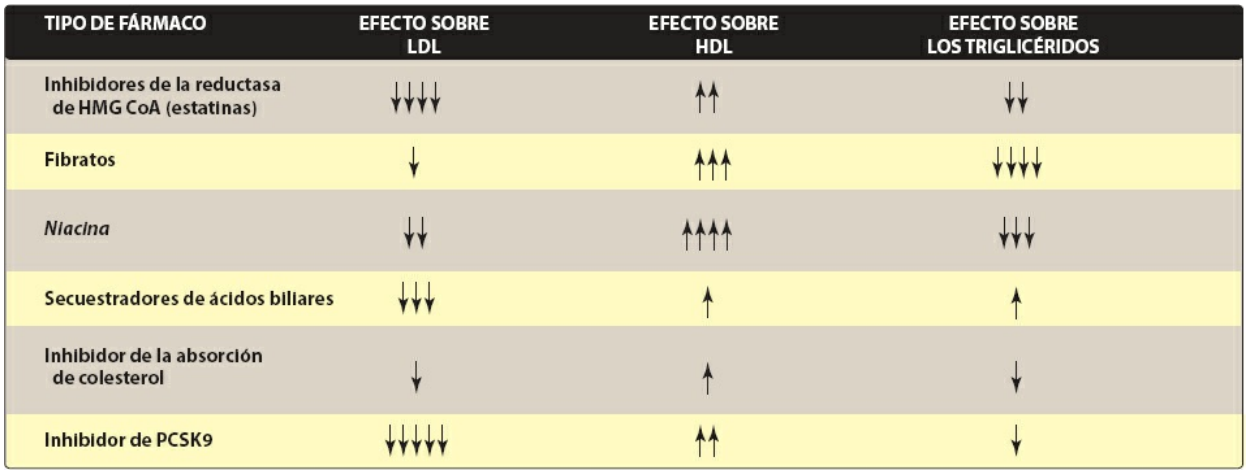


Figura 22-12
Características de las familias de fármacos antihiperlipidémicos. HDL = lipoproteína de alta densidad; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL = lipoproteína de baja densidad.

H. Farmacoterapia de combinación

En ocasiones es necesario usar dos fármacos antihiperlipidémicos para alcanzar los objetivos de tratamiento. Los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, un riesgo a 10 años elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o aquellos que no logran las reducciones deseadas de C-LDL con el máximo tratamiento tolerado con estatinas pueden considerarse para el terapia de combinación. *Ezetimibe* y los inhibidores de PCSK9 pueden considerarse para tratamiento añadido, debido a que existen evidencias de que estas combinaciones reducen aún más los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes que ya están tomando tratamiento con estatinas. La farmacoterapia de combinación no carece de riesgos. Ocurren toxicidad hepática y muscular con mayor frecuencia si se toman combinaciones de hipolipemiantes. En la figura 22-12 se resumen algunas acciones de los fármacos antihiperlipidémicos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta

22.1 ¿Cuál de los siguientes es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con fármacos antihiperlipidémicos?

A. Elevación de la presión arterial.
B. Alteraciones gastrointestinales.
C. Problemas neurológicos.
D. Palpitaciones cardiacas.

Respuesta correcta = B. Con frecuencia ocurren alteraciones gastrointestinales como un efecto adverso de la farmacoterapia con antihiperlipidémicos. Las otras opciones no se observan con tanta frecuencia.

22.2 ¿Cuál de las siguientes hiperlipidemias se caracterizan por concentraciones plasmáticas elevadas de quilomicrones y no tiene una farmacoterapia disponible para reducir las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas?

A. Tipo I
B. Tipo II

C. Tipo III
D. Tipo IV

Respuesta correcta = A. La hiperlipidemia tipo I (hiperquilomicronemia) se trata con una dieta baja en grasa. No hay una farmacoterapia efectiva para este trastorno.

22.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos disminuye la síntesis de colesterol al inhibir la reductasa de enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A?

A. Fenofibrato
B. Colestiramina
C. Lovastatina
D. Gemfibrozilo

Respuesta correcta = C. Lovastatina disminuye la síntesis de colesterol al inhibir la reductasa de HMG CoA. Fenofibrato y gemfibrozilo aumentan la actividad de lipasa de lipoproteína, con lo que aumenta la eliminación de VLDL del plasma. Colestiramina reduce la cantidad de ácidos biliares que regresan al hígado a través de la circulación enterohepática.

22.4 ¿Cuál de los siguientes fármacos que no son estatinas reducen el C-LDL de forma más efectiva?

A. Niacina
B. Alirocumab
C. Colestiramina
D. Ezetimibe

Respuesta correcta = B. Alirocumab es un inhibidor de PCSK9 que puede reducir el C-LDL en hasta 70% en pacientes en tratamiento con estatinas. Niacina aumenta sobre todo el C-HDL y disminuye los triglicéridos, con efectos menos potentes para la reducción del C-LDL. Colestiramina y ezetimibe reducen el C-LDL, aunque no de forma tan potente como los inhibidores de PCSK9.

22.5 ¿Cuál de los siguientes fármacos une ácidos biliares en el intestino, con lo que previenen su retorno al hígado a través de la circulación enterohepática?

A. Niacina
B. Fenofibrato
C. Colestiramina
D. Fluvastatina

Respuesta correcta = C. Colestiramina es una resina de intercambio aniónico que se une a los ácidos biliares con carga negativa y a las sales biliares en el intestino delgado. El complejo de resina/ácido biliar se excreta en las heces, con lo que previene el retorno de los ácidos biliares al hígado a través de la circulación enterohepática. Las otras opciones no unen los ácidos biliares intestinales.

22.6 Un hombre de 65 años de edad tiene diabetes mellitus tipo 2 y un C-LDL de 165 mg/dL. ¿Cuál es la mejor opción para reducir el C-LDL y disminuir el riesgo de eventos por enfermedad cardiovascular aterosclerótica en este paciente?

A. Fenofibrato
B. Colesevelam
C. Rosuvastatina
D. Ezetimibe

Respuesta correcta = C. Rosuvastatina, un inhibidor de la reductasa de HMG CoA (estatina) es la opción más efectiva para reducir el C-LDL, alcanzando reducciones de hasta 60% de valores iniciales. Las estatinas son la modalidad primaria para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica cuando está indicada la farmacoterapia. Fenofibrato es más efectivo para reducir las concentraciones de triglicéridos o aumentar el C-HDL. Colesevelam puede reducir el C-LDL, pero no de forma tan efectiva como las estatinas. Ezetimibe reduce el C-LDL de forma modesta en comparación con la reducción del C-LDL que se logra con estatinas.

22.7 A una mujer de 62 años de edad con hiperlipidemia e hipotiroidismo se le receta colestiramina y levotiroxina (hormona tiroidea). ¿Qué consejo le daría a esta paciente para evitar una interacción farmacológica entre colestiramina y levotiroxina?

A. Dejar de tomar levotiroxina debido a que puede interactuar con colestiramina.
B. Tomar levotiroxina 1 hora antes de colestiramina con el estómago vacío.
C. Cambiar colestiramina por colesevelam debido a que esto elimina la interacción.
D. Cambiar colestiramina a colestipol debido a que esto elimina la interacción.

Respuesta correcta = B. Colestiramina y los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a varios medicamentos, causando una menor absorción de fármacos como levotiroxina. La administración de levotiroxina 1 hora antes o 4 a 6 horas después de colestiramina puede ayudar a evitar esta interacción. Las opciones C y D son incorrectas, debido a que todos los secuestradores de ácidos biliares causan esta interacción. La opción A es incorrecta, ya que esta paciente no debe suspender su medicamento tiroideo.

22.8 Un hombre de 42 años de edad comenzó niacina de liberación sostenida 2 semanas antes. Informa rubor incómodo y comezón que considera están relacionadas con niacina. ¿Cuál de los siguientes puede ayudar a manejar este efecto adverso del tratamiento con niacina?

A. Administrar aspirina 30 minutos antes de tomar niacina.
B. Administrar aspirina 30 minutos después de tomar niacina.
C. Aumentar la dosis de niacina.
D. Cambiar la niacina de liberación sostenida a niacina de liberación intermedia.

Respuesta correcta = A. El rubor relacionado con niacina es mediado por prostaglandina; por lo tanto, el uso de aspirina (un inhibidor de prostaglandina) puede ayudar a minimizar este efecto adverso. Debe administrarse 30 minutos antes de la dosis de niacina; por lo tanto, la opción B es incorrecta. Aumentar la dosis de niacina probablemente aumente estas quejas; por lo tanto, la opción C es incorrecta. La formulación de liberación sostenida de niacina tiene una menor incidencia de rubor frente a la de liberación intermedia; por lo tanto la opción D es incorrecta.

22.9 Un hombre de 72 años con hiperlipidemia e insuficiencia renal se ha tratado con atorvastatina de alta intensidad durante 6 meses. Su C-LDL es de 131 mg/dL; triglicéridos, 710 mg/dL; y C-HDL, 32 mg/dL. Su médico desea añadir otro agente para hiperlipidemia. ¿Cuál es la mejor opción para atender a esta hiperlipidemia en este paciente?

A. Fenofibrato
B. Niacina
C. Colestipol
D. Gemfibrozilo

Respuesta correcta = B. Este paciente tiene triglicéridos significativamente elevados y C-HDL bajo. Niacina puede reducir los triglicéridos en 35 a 50% y también aumentar el C-HDL. Los fibratos (fenofibrato y gemfibrozilo) no deben usarse debido a los antecedentes de insuficiencia renal. Además, el uso de gemfibrozilo con estatinas debe evitarse. Colestipol no debe usarse debido a que los triglicéridos son mayores de 400 mg/dL.

22.10 ¿Qué población de pacientes tiene mayores probabilidades de experimentar mialgia (dolor muscular) o miopatía con el uso de inhibidores de la reductasa HMG CoA?

A. Pacientes con insuficiencia renal.
B. Pacientes con gota.
C. Pacientes con hipertrigliceridemia.
D. Pacientes que toman warfarina (adelgazantes de la sangre).

Respuesta correcta = A. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal tienen una mayor incidencia de desarrollar mialgias, miopatía y rabdomiólisis con el uso de inhibidores de la reductasa de HMG CoA (estatinas), en especial con aquellos que se eliminan por vía renal debido a que puede ocurrir acumulación del fármaco. Las otras poblaciones no han informado tener una mayor incidencia de este efecto adverso con los inhibidores de la reductasa de HMG CoA.

UNIDAD V:
Fármacos que afectan el sistema endocrino

Hipófisis y tiroides

23

Shannon Miller y Karen Whalen

I. GENERALIDADES

El sistema endocrino libera hormonas hacia el torrente sanguíneo, que transporta mensajeros químicos a las células blanco a lo largo del cuerpo. Las hormonas tienen un rango mucho más amplio de tiempo de respuesta que los impulsos nerviosos, desde segundos a días, o más, para provocar una respuesta que puede durar semanas o meses. [Nota: los impulsos nerviosos por lo general actúan en un lapso de milisegundos]. Una importante función del hipotálamo es conectar el sistema nervioso con el sistema endocrino a través de la glándula hipófisis. Este capítulo presenta la función central de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias para regular las funciones corporales. Además, se analizan los fármacos que afectan la síntesis y secreción de hormonas tiroideas o alguna de las dos (figura 23-1). Los capítulos 24 a 26 se enfocan en los fármacos que afectan la síntesis o la secreción de hormonas específicas y sus acciones.

II. HORMONAS HIPOTALÁMICAS Y DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Las hormonas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis son péptidos o glucoproteínas que actúan al unirse a sitios de receptores específicos en los tejidos blanco. Las hormonas de la hipófisis anterior son reguladas por neuropéptidos que se denominan factores ya sea de "liberación" o de "inhibición" u hormonas. Estos se producen en el hipotálamo y alcanzan la hipófisis a través del sistema portal hipofisario (figura 23-2). La interacción de las hormonas liberadoras con los receptores resulta en la activación de genes que promueven la síntesis de precursores de proteínas. Los precursores de proteínas sufren entonces una modificación postraduccional para producir hormonas, que se liberan hacia la circulación. Cada hormona reguladora hipotalámica controla la liberación de una hormona específica de la hipófisis anterior. Las preparaciones de hormona hipofisaria se usan a la fecha para deficiencias hormonales específicas, aunque la mayoría de los agentes tienen aplicaciones terapéuticas limitadas. Las hormonas de la hipófisis anterior se administran por vía intramuscular (IM), subcutánea o intranasal debido a que su

naturaleza de peptidilo las hace susceptibles a la destrucción por enzimas proteolíticas de las vías digestivas.

Figura 23-1
Hormonas y fármacos que afectan el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides.

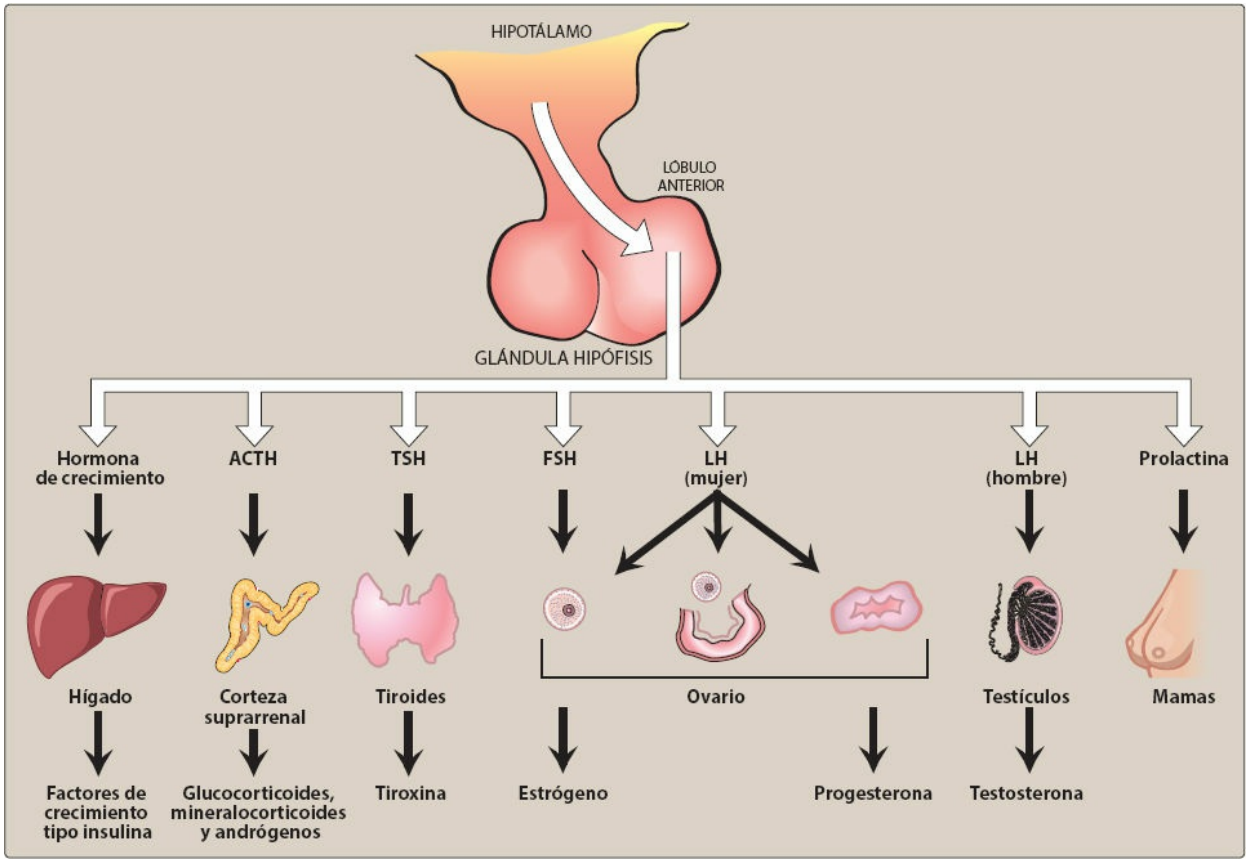


Figura 23-2
Hormonas hipofisarias anteriores. ACTH = hormona adrenocorticotrópica; TSH = hormona estimulante de la tiroides; FSH = hormona foliculoestimulante; LH = hormona luteinizante.

A. Hormona adrenocorticotrópica (corticotropina)

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es responsable de la síntesis y liberación del péptido proopiomelanocortina por la hipófisis (figura 23-3). La *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH) o *corticotropina* es un producto del proceso postraduccional de este polipéptido precursor. [Nota: CRH se usa con fines diagnósticos para diferenciar entre síndrome de Cushing y células productoras de ACTH ectópica]. En condiciones normales, la ACTH se libera a partir de la hipófisis en pulsos con un ritmo diurno dominante, con la mayor concentración temprano por la mañana y la más baja ya entrada la tarde. El estrés estimula su secreción, en tanto que el cortisol que actúa a través de retroalimentación negativa suprime su liberación.

1. **Mecanismo de acción:** ACTH se une a los receptores en la superficie de la corteza suprarrenal, con lo que activa los procesos acoplados a proteína G que a la larga estimulan el paso limitador de velocidad en la vía sintética de adrenocorticoesteroide (colesterol a pregnenolona; figura 23-3). Esta vía termina con la síntesis y liberación de adrenocorticoesteroides y los andrógenos suprarrenales.

2. **Usos terapéuticos:** la disponibilidad de adrenocorticoesteroides sintéticos con proteínas específicas ha limitado el uso de *corticotropina* que sirve sobre todo como una herramienta diagnóstica para diferenciar entre insuficiencia

suprarrenal primaria (enfermedad de Addison, relacionada con atrofia suprarrenal) e insuficiencia suprarrenal secundaria (causada por una secreción inadecuada de ACTH por la hipófisis). Las preparaciones terapéuticas de *corticotropina* son extractos de las hipófisis anteriores de animales domésticos o ACTH humana sintética. Se prefiere esta última, la *cosintropina*, para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. ACTH también se usa en el tratamiento de los espasmos infantiles y la esclerosis múltiple.

3. **Efectos adversos:** el uso a corto plazo de ACTH para fines diagnósticos suele ser bien tolerado. Con un uso más prolongado, las toxicidades son similares a las de los glucocorticoides e incluyen hipertensión, edema periférico, hipopotasemia, alteraciones emocionales y un mayor riesgo de infección.

B. Hormona del crecimiento (somatotropina)

Somatotropina se libera por la hipófisis anterior en respuesta a la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GH) (figura 23-4). A la inversa, la secreción de GH se inhibe por la hormona somatostatina (*véase* más adelante). La GH se libera de forma pulsátil, con las concentraciones más elevadas durante el sueño. A medida que avanza la edad, la secreción de GH disminuye, acompañada por una disminución en la masa muscular magra. La somatotropina influye sobre una gran variedad de procesos bioquímicos (p. ej., proliferación celular y crecimiento óseo). La GH humana sintética (*somatropina*) es producida usando tecnología de ADN recombinante.

1. **Mecanismo de acción:** aunque muchos efectos fisiológicos de GH son ejercidos directamente en sus blancos otros están mediados a través de las somatomedinas, que son factores de crecimiento tipo insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2). [Nota: en la acromegalia (un síndrome de exceso de GH debido a tumores que secretan hormonas), las concentraciones de factor de crecimiento tipo insulina 1 son consistentemente elevadas, lo que refleja la elevación de la GH].

2. **Usos terapéuticos:** *somatropina* se usa en el tratamiento de la deficiencia de GH, falla en el crecimiento en niños, tratamiento de pacientes con VIH y caquexia y restitución de GH en adultos con deficiencia confirmada. [Nota: la GH administrada a los adultos aumenta la masa corporal magra, la densidad ósea y el grosor de la piel y disminuye el tejido adiposo. Muchos consideran a la GH una hormona "antienvejecimiento". Esto ha llevado al uso fuera de especificación de la GH por personas de edad avanzada y por atletas que buscan potenciar su desempeño]. *Somatotropina* se administra mediante inyección subcutánea o IM. Aunque la vida media de GH es breve (aproximadamente 25 minutos), induce la liberación de factor de crecimiento tipo insulina 1 del hígado, que es responsable de las acciones tipo GH subsecuentes.

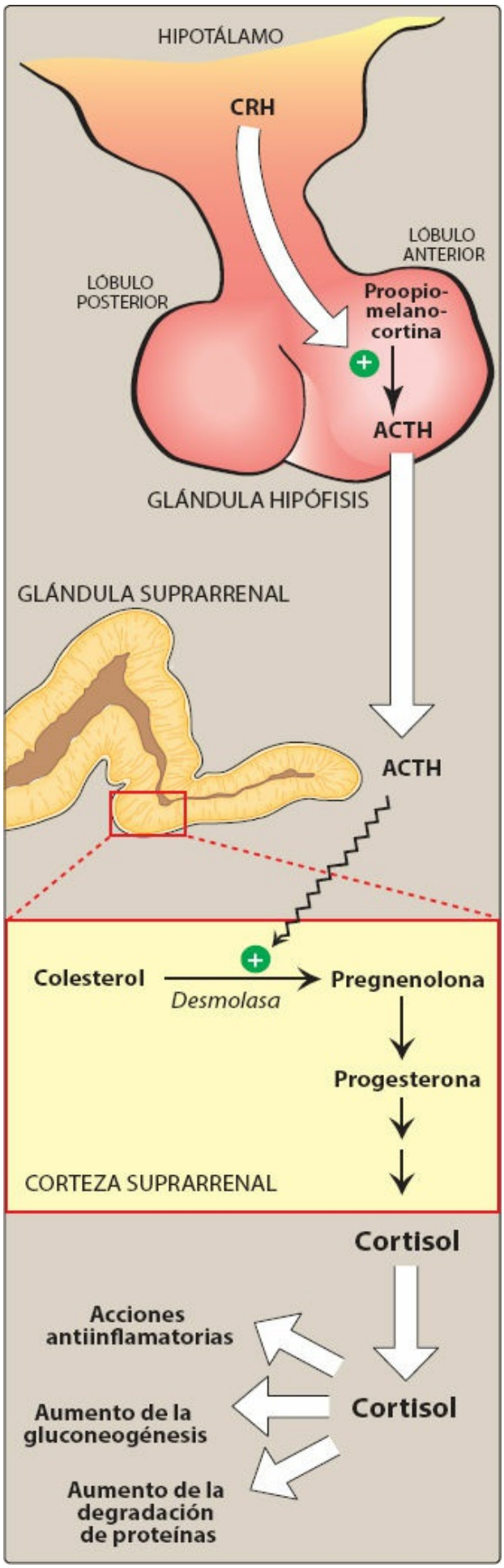

HIPOTÁLAMO
CRH
LÓBULO ANTERIOR
LÓBULO POSTERIOR
Proopio-melano-cortina
ACTH
GLÁNDULA HIPÓFISIS
GLÁNDULA SUPRARRENAL
ACTH
Colesterol
Desmolasa
Pregnenolona
Progesterona
CORTEZA SUPRARRENAL
Cortisol
Acciones antiinflamatorias
Cortisol
Aumento de la gluconeogénesis
Aumento de la degradación de proteínas

Figura 23-3
Secreción y acciones de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). CRH = hormona liberadora de corticotropina.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos de *somatropina* incluyen dolor en el lugar de inyección, edema, artralgias, mialgias, náusea y un mayor riesgo de diabetes. *Somatotropina* no debe usarse en pacientes pediátricos con epífisis cerradas, pacientes con retinopatía diabética o pacientes obesos con síndrome de Prader-Willi.

C. Somatostatina (hormona inhibidora de hormona del crecimiento)

En la hipófisis, somatostatina se une a los receptores que suprimen la liberación de la GH y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Originalmente aislada a partir del hipotálamo, somatostatina es un pequeño polipéptido encontrado en neuronas a lo largo del cuerpo, así como en el intestino, el estómago y el páncreas. La somatostatina no solo inhibe la liberación de GH, sino también de insulina, glucagón y gastrina. *Octreó tido* y *lanreó tido* son análogos sintéticos de somatostatina con vidas medias más largas. Las formulaciones de depósito de estos agentes permiten su administración cada 4 semanas. Se les ha encontrado uso en el tratamiento de la acromegalia y en los episodios graves de diarrea/rubor relacionados con tumores carcinoides. También se usa una infusión intravenosa de *octreó tido* para el tratamiento de las várices esofágicas sangrantes. Los efectos adversos de *octreó tido* incluyen bradicardia, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, náusea y esteatorrea. El vaciado de la vesícula biliar se retrasa y pueden ocurrir cálculos biliares de colesterol asintomáticos con el tratamiento a largo plazo.

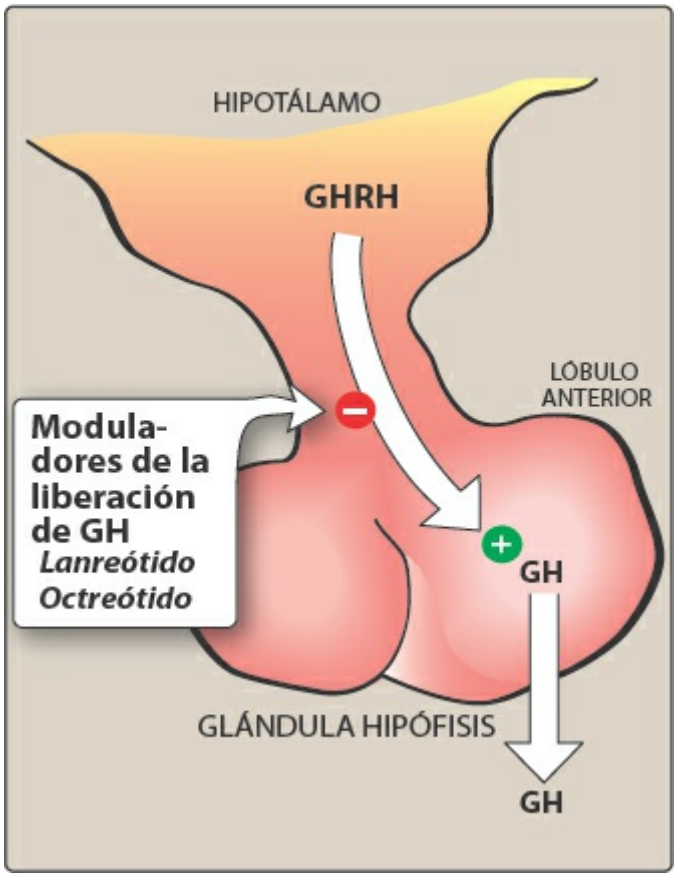


Figura 23-4
Secreción de hormona del crecimiento (GH). GHRH = hormona liberadora de hormona del crecimiento.

D. Hormona liberadora de gonadotropina

La secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo es esencial para la liberación de las gonadotropinas hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) de la hipófisis anterior. Sin embargo, la administración continua de GnRH inhibe la liberación de gonadotropina a través de la regulación descendente de los receptores de GnRH en la hipófisis. La administración continua de análogos de GnRH sintéticos, como *leuprolida*, es efectiva para suprimir la producción de FSH y LH (figura 23-5). La supresión de gonadotropinas, a su vez, conduce a la producción reducida de las hormonas esteroideas gonadales (andrógenos y estrógenos). Así, estos agentes son efectivos en el tratamiento del cáncer prostático, la endometriosis y la pubertad precoz. *Leuprolida* también se usa para suprimir la oleada de LH y prevenir la ovulación prematura en mujeres sometidas a protocolos de estimulación ovárica controlada para el tratamiento de la infertilidad. [Nota: los antagonistas de GnRH como *cetrorelix* y *ganirelix* también pueden usarse para inhibir la secreción de LH en los protocolos de infertilidad]. En mujeres, los análogos de GnRH pueden causar bochornos y sudoración, así como disminución de la libido, depresión y quistes ováricos. Están contraindicados en el embarazo y la lactancia. En hombres, en un inicio causan una elevación en testosterona que puede resultar en dolor óseo. También llegan a ocurrir bochornos, edema, ginecomastia y disminución de la libido.

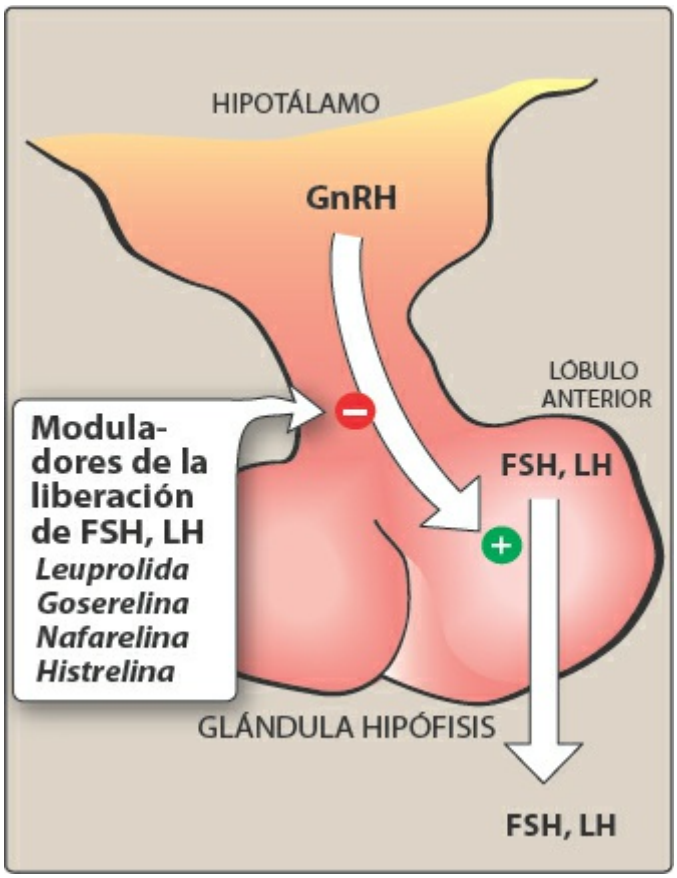


Figura 23-5
Secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). GnRH = hormona liberadora de gonadotropina.

E. Gonadotropinas

Las gonadotropinas (FSH y LH) se producen en la hipófisis anterior. La regulación de hormonas esteroides gonadales depende de estos agentes. Se les ha encontrado utilidad en el tratamiento de la infertilidad. Las *menotropinas* (también conocidas como *gonadotropinas menopáusicas humanas* o *hMG*) se obtienen de la orina de mujeres posmenopáusicas y contienen tanto FSH como LH. *Urofolitropina* es FSH obtenida de mujeres posmenopáusicas y carece de LH. *Folitropina alfa* y *folitropina beta* son productos de FSH humana elaborados usando tecnología de ADN recombinante. La *gonadotropina coriónica humana* es una hormona placentaria que se excreta en la orina de las embrazadas. Los efectos de *hCG* y *coriogonadotropina alfa* (elaborada usando tecnología de ADN recombinante) son esencialmente idénticos a los de LH. Todas estas hormonas se inyectan a través de la vía IM o subcutánea. La inyección de productos de *hMG* o FSH a lo largo de un periodo de 5 a 12 días causa crecimiento y maduración de los folículos ováricos y con la inyección subsecuente de *hCG* ocurre la ovulación. Los efectos adversos incluyen aumento de tamaño ovárico y posible síndrome de hiperestimulación ovárica, que puede poner en riesgo la vida. Pueden ocurrir nacimientos múltiples.

F. Prolactina

Prolactina es una hormona peptídica secretada por la hipófisis anterior. Su función primaria es estimular y mantener la lactancia. Además, disminuye el impulso sexual y la función reproductiva. La hormona liberadora de tirotropina estimula la liberación de prolactina y la secreción se inhibe por dopamina que actúa en los receptores D_2 (figura 23-6). [Nota: los fármacos actúan como antagonistas de dopamina (p. ej., *metoclopramida* y algunos antipsicóticos) pueden aumentar la secreción de prolactina]. Hiperprolactinemia, que se relaciona con galactorrea e hipogonadismo, se trata con agonistas del receptor D_2, como *bromocriptina* y *cabergolina.* Estos dos agentes también son útiles en el tratamiento de los microadenomas hipofisarios. *Bromocriptina* también está indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Entre sus efectos adversos se incluyen náusea, cefalea y, con menor frecuencia, psicosis.

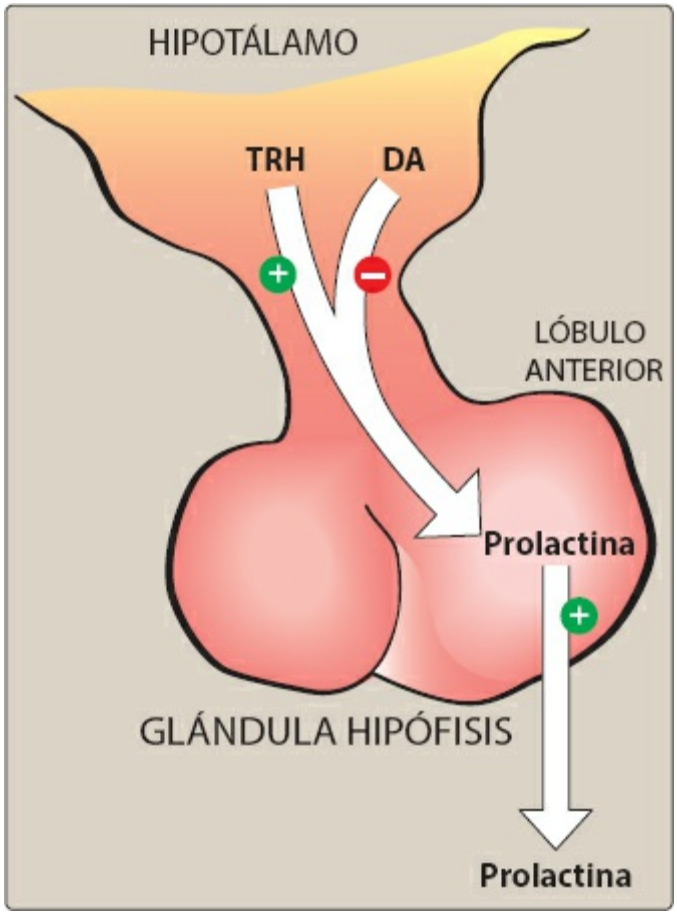


Figura 23-6
Secreción y acción de prolactina. DA = dopamina; TRH = hormona liberadora de tirotropina.

III. HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

En contraste con las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, aquellas del lóbulo posterior, *vasopresina* y *oxitocina*, no están reguladas por la liberación de hormonas. Por consiguiente se sintetizan en el hipotálamo, se transportan por la hipófisis posterior y se liberan en respuesta de señales fisiológicas específicas, como osmolaridad plasmática elevada o parto. Ambas hormonas se administran por vía intravenosa y tienen vidas medias muy breves. Sus acciones se resumen en la figura 23-7.

A. Oxitocina

Oxitocina se usa en obstetricia para estimular la contracción uterina e inducir el parto. *Oxitocina* también causa la expulsión de leche al contraer las células mioepiteliales alrededor de los alveolos mamarios. Aunque las toxicidades son poco frecuentes con el uso apropiado de fármacos, pueden ocurrir hipertensión, rotura uterina, retención de agua y muerte fetal. Sus actividades antidiuréticas y presoras son mucho menores que las de *vasopresina*.

B. Vasopresina

Vasopresina (hormona antidiurética) tiene una relación estructural a *oxitocina.*

Vasopresina tiene efectos tanto antidiuréticos como vasopresores (figura 23-7). En los riñones, se une al receptor V_2 para aumentar la permeabilidad de agua y la reabsorción en los túbulos recolectores. Así, el principal uso de *vasopresina* es tratar la diabetes insípida. También resulta útil en el choque séptico y para controlar el sangrado debido a várices esofágicas. Otros efectos de *vasopresina* están mediados por el receptor V_1, que se encuentra en el hígado, el músculo liso vascular (donde causa constricción) y otros tejidos. Las principales toxicidades de *vasopresina* son intoxicación por agua e hiponatremia. También pueden ocurrir dolor abdominal, temblor y vértigo. *Desmopresina*, un análogo de *vasopresina*, tiene actividad mínima en el receptor V_1, haciéndolo en gran medida libre de efectos presores. Este análogo tiene una acción más prolongada que *vasopresina* y se prefiere para el tratamiento de la diabetes insípida y la enuresis nocturna. Para estas indicaciones, *desmopresina* se administra por vía intranasal u oral. [Nota: el aerosol nasal no debe usarse para enuresis debido a informes de convulsiones en niños que usan esta formulación]. Puede ocurrir irritación local con el aerosol nasal.

IV. HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides facilita el crecimiento y maduración normales al mantener un nivel de metabolismo en los tejidos que es óptimo para una función normal. Las dos principales hormonas tiroideas son triyodotironina (T_3; la forma más activa) y tiroxina (T_4). La secreción inadecuada de hormona tiroidea (hipotiroidismo) resulta en bradicardia, intolerancia al frío y enlentecimiento físico y mental. En niños, esto puede causar retraso mental y enanismo. En contraste, la secreción excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo) puede causar taquicardia y arritmias cardiacas, pérdida de masa muscular, nerviosismo, temblor e intolerancia al calor.

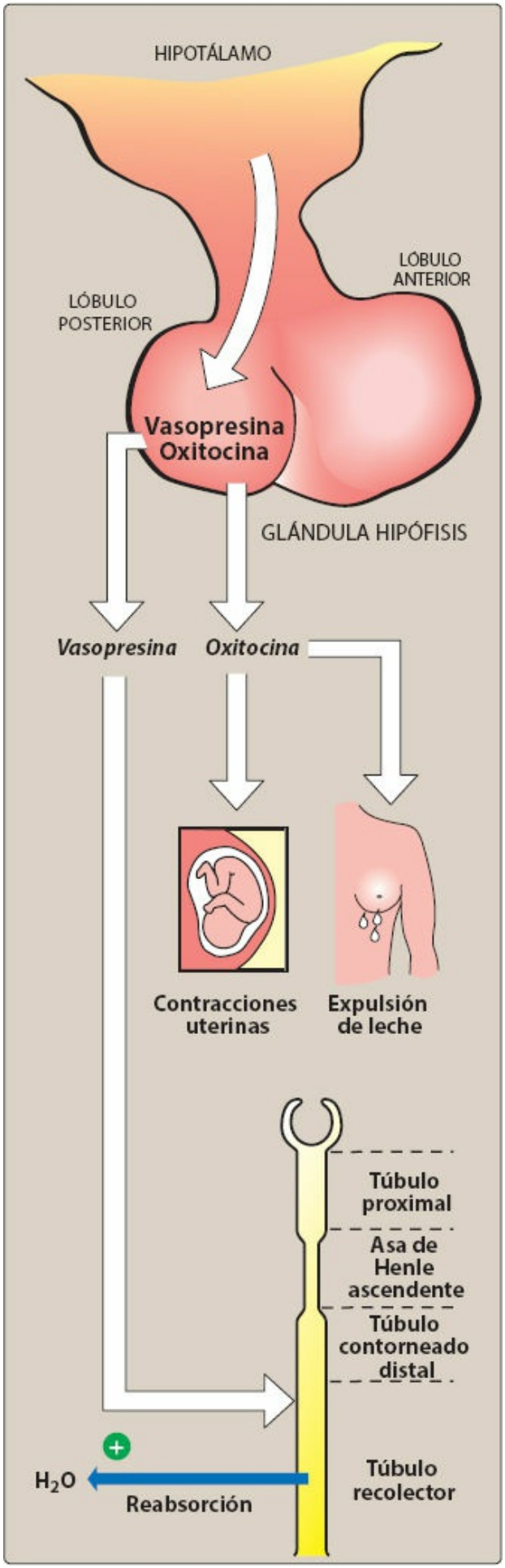

HIPOTÁLAMO
LÓBULO ANTERIOR
LÓBULO POSTERIOR
Vasopresina
Oxitocina
GLÁNDULA HIPÓFISIS
Vasopresina
Oxitocina
Contracciones uterinas
Expulsión de leche
Túbulo proximal
Asa de Henle ascendente
Túbulo contorneado distal
Túbulo recolector
H_2O
Reabsorción

Figura 23-7
Acciones de *oxitocina* y *vasopresina*.

A. Síntesis y secreción de hormona tiroidea

La glándula tiroides está constituida por múltiples folículos que consisten de una sola capa de células epiteliales que rodean un lumen lleno de tiroglobulina (la forma almacenada de hormona tiroidea). La función tiroidea es controlada por TSH (tirotropina), que se sintetiza por la hipófisis anterior (figura 23-8). [Nota: la hormona liberadora de tirotropina hipotalámica (TRH) gobierna la generación de TSH]. La acción de TSH está mediada por AMPc y conduce a la estimulación de la captación de yoduro (I^2) por la glándula tiroides. La oxidación a yodo (I_2) por una peroxidasa va seguida de yodación de tirosinas en tiroglobulina. [Nota: los anticuerpos a la peroxidasa tiroidea son diagnósticos de tiroiditis de Hashimoto, una causa frecuente de hipotiroidismo]. La condensación de dos residuos de diyodotirosina da origen a T_4, en tanto que la condensación de un residuo monoyodotirosina con diyodotirosina genera T_3. Las hormonas se liberan después de la escisión proteolítica de tiroglobulina. En la figura 23-9 se muestra un resumen de los pasos en la síntesis y secreción de hormona tiroidea.

B. Mecanismo de acción

La mayoría de T_3 y T_4 circulante está unida a globulina de unión a tiroxina en plasma. Las hormonas deben disociarse de la globulina de unión a tiroxina antes de su entrada a las células. En la célula, T_4 se desyoda de forma enzimática a T_3, que entra al núcleo y se une a receptores específicos. La activación de estos receptores promueve la formación de ARN y la síntesis subsecuente de proteínas, que es responsable de los efectos de T_4.

C. Farmacocinética

Tanto T_4 como T_3 se absorben después de la administración oral. Los alimentos, las preparaciones de calcio, las sales de hierro y los antiácidos que contienen aluminio pueden disminuir la absorción de T_4. La desyodación es la principal ruta metabólica de T_4. T_3 también pasa por desyodación secuencial. Las hormonas también se metabolizan a través de conjugación con glucurónidos y sulfatos y se excretan hacia la bilis.

D. Tratamiento del hipotiroidismo

El hipotiroidismo suele resultar de la destrucción autoinmunitaria de la glándula y se diagnostica por TSH elevada. *Levotiroxina* (T_4) se prefiere a T_3 (*liotironina* o productos combinados T_3/T_4 (*liotrix*) para el tratamiento del hipotiroidismo. *Levotiroxina* se tolera mejor que las preparaciones de T_3 y tiene una vida media más prolongada. Se dosifica una vez al día y se alcanza un estado estable en 6 a 8 semanas. La toxicidad se relaciona directamente con las concentraciones de T_4 y se manifiesta como nerviosismo, palpitaciones y taquicardia, intolerancia al calor

y pérdida de peso inexplicable. Los fármacos que inducen las enzimas del citocromo P-450, como *fenitoí na, rifampicina* y *fenobarbital* aceleran el metabolismo de las hormonas tiroideas y pueden disminuir la efectividad (figura 23-10).

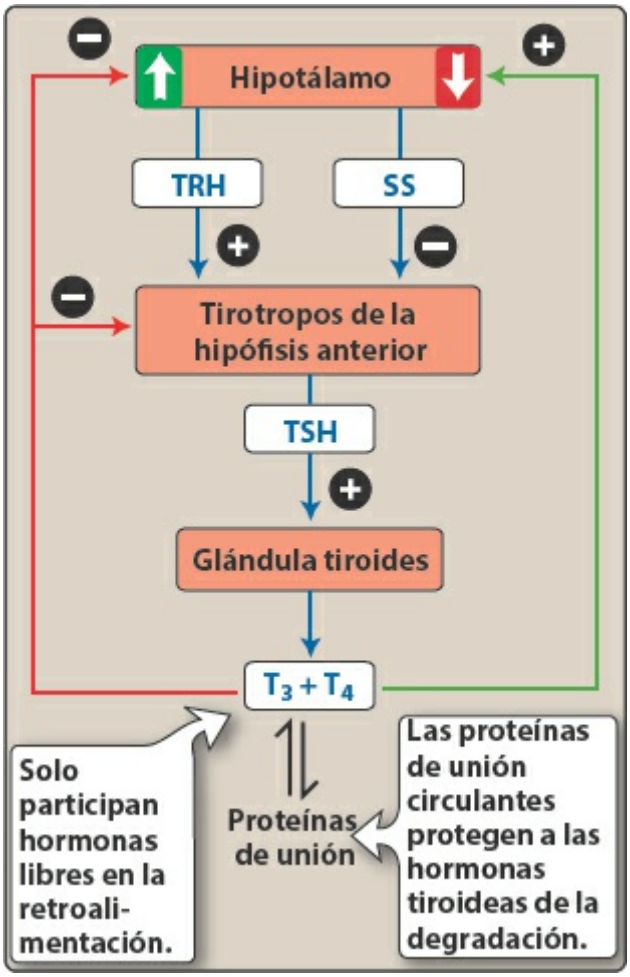


Figura 23-8
Regulación de la retroalimentación de la liberación de hormona tiroidea. SS = somatostatina; T_3 = triyodotironina; T_4 = tiroxina; TRH = hormona liberadora de tirotropina; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

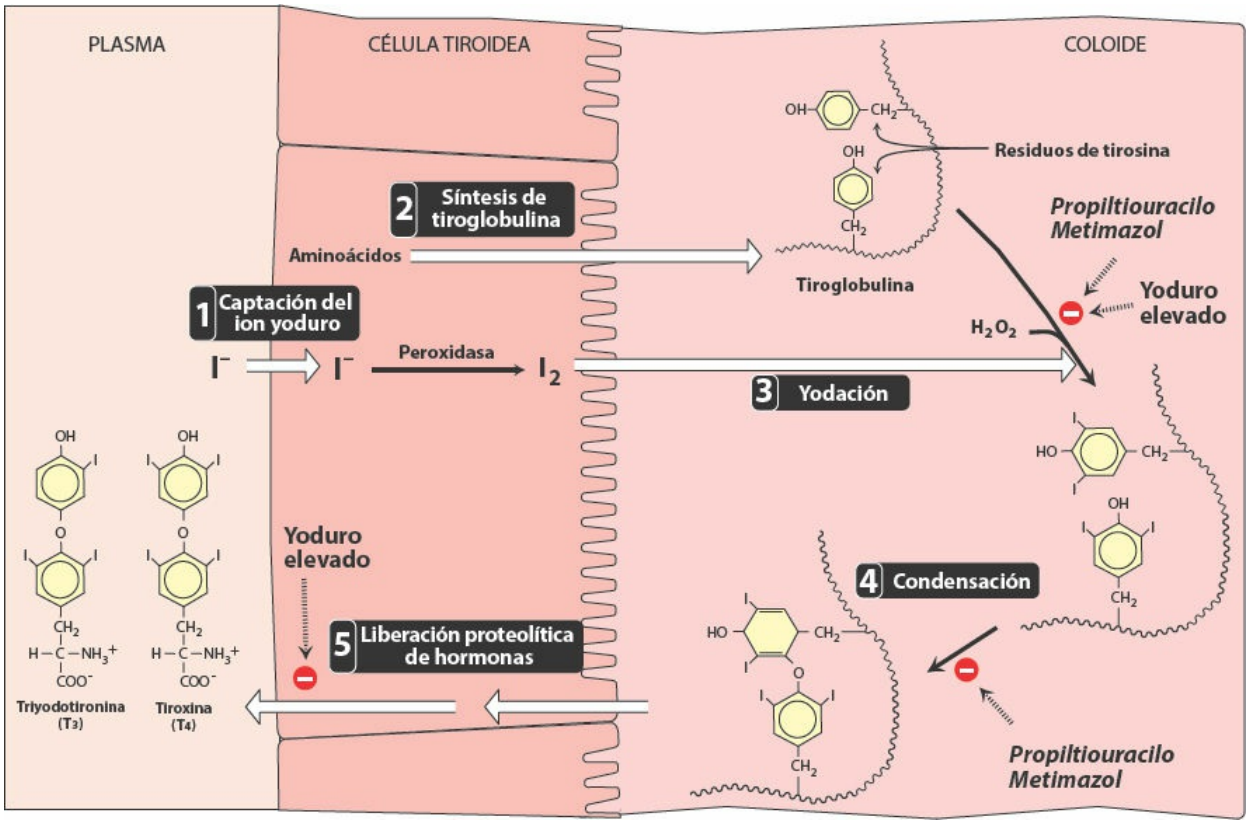


Figura 23-9
Biosíntesis de las hormonas tiroideas.

E. Tratamiento de hipertiroidismo (tirotoxicosis)

La enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmunitaria que afecta la tiroides, es la causa más frecuente de hipertiroidismo. En estas situaciones, las concentraciones de TSH son bajas debido a retroalimentación negativa. [Nota: la inhibición de la retroalimentación de TRH ocurre con concentraciones elevadas de hormona tiroidea circulante, que, a su vez, disminuye la secreción de TSH]. El objetivo del tratamiento es disminuir la síntesis o liberación de hormona adicional o ambas. Esto puede lograrse al eliminar parte o toda la glándula tiroides, al inhibir la síntesis de las hormonas o al bloquear la liberación de hormonas del folículo.

1. **Eliminación de la tiroides:** esto puede lograrse con cirugía o con destrucción de la glándula con yodo radiactivo (^{131}I), que es captado de forma selectiva por las células foliculares tiroideas. La mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroideos después del yodo radiactivo y requieren de tratamiento con *levotiroxina*.

2. **Inhibición de la síntesis de hormona tiroidea:** las tioamidas, *propiltiouracilo (PTU)* y *metimazol* se concentran en la tiroides, donde inhiben tanto los procesos oxidativos requeridos para yodación de los grupos tirosilo y la condensación (acoplamiento) de yodotirosinas para formarT_3 y T_4 (figura 23-9). *PTU* también bloquea la conversión periférica de T_4 a T_3. [Nota: estos fármacos no tienen efecto sobre la tiroglobulina que ya está almacenada en la

glándula. Por lo tanto, los efectos clínicos pueden retrasarse hasta que se agoten las reservas de tiroglobulina (figura 23-11).] *Metimazol* se prefiere a *PTU* debido a que tiene una vida media más prolongada, lo que permite una dosificación una vez al día, y una menor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, *PTU* se recomienda durante el primer trimestre del embarazo porque el metimazol tiene un mayor riesgo de efectos teratogénicos. El *PTU* se ha relacionado con hepatotoxicidad y, en casos raros, agranulocitosis.

3. **Bloqueo de la liberación hormonal:** una dosis farmacológica de *yoduro* inhibe la yodación de tirosinas ("efecto de Wolff-Chaikoff"), pero este efecto solo dura unos cuantos días. Lo que es más importante, el *yoduro* inhibe la liberación de hormonas tiroideas de la tiroglobulina mediante mecanismos que todavía no se entienden. El *yoduro* se emplea para tratar la crisis tiroidea o antes de la cirugía, debido a que disminuye la vascularidad de la glándula tiroidea. El *yoduro*, administrado por vía oral, no es útil para el tratamiento a largo plazo; la tiroides deja de responder al fármaco después de unas cuantas semanas. Los efectos adversos incluyen irritación de la boca y la garganta, inflamación de la lengua o laringe, exantema, ulceraciones de las membranas mucosas y sabor metálico.

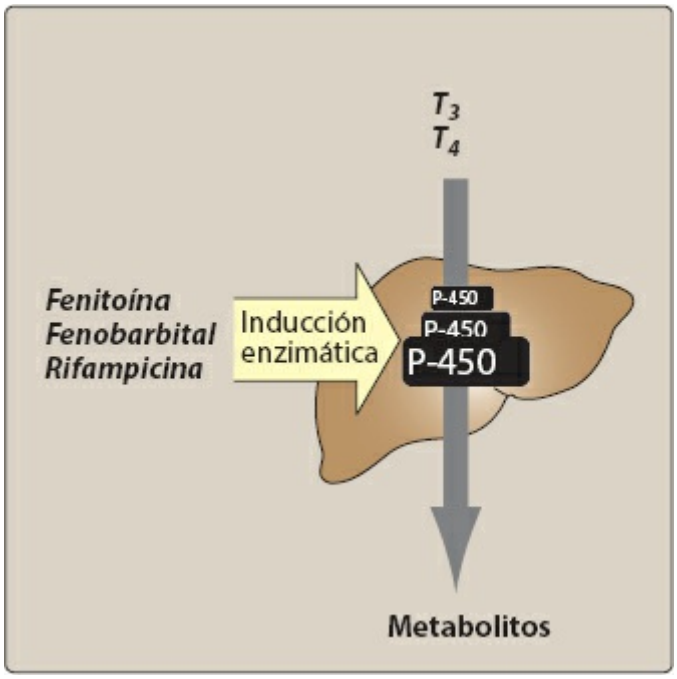


Figura 23-10
La inducción enzimática puede aumentar el metabolismo de las hormonas tiroideas. T_3 = triyodotironina; T_4 = tiroxina.

4. **Crisis tiroidea:** la crisis tiroidea se presenta con síntomas extremos de hipertiroidismo. El tratamiento de la crisis tiroidea es el mismo que para el hipertiroidismo, excepto que los fármacos se administran en mayores dosis y con más frecuencia. Los β-bloqueadores, como *metoprolol* o *propranolol* son efectivos para disminuir la estimulación simpática diseminada que ocurre en el hipertiroidismo.

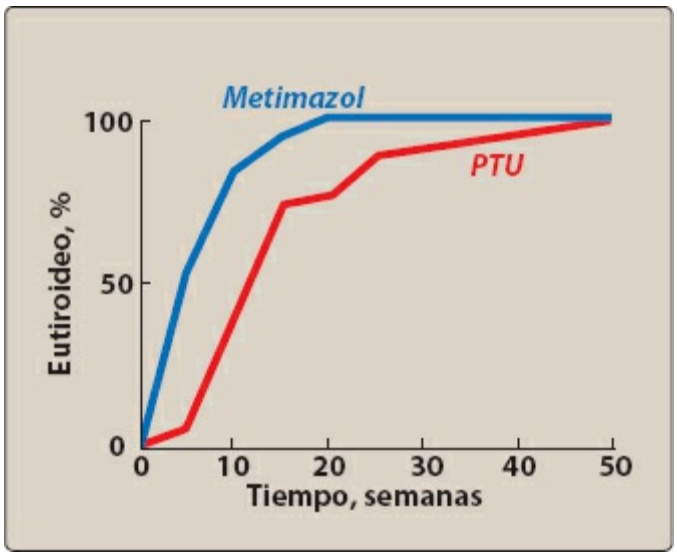


Figura 23-11
Tiempo requerido para que los pacientes con hipertiroidismo de Graves se encuentren eutiroideos con concentraciones séricas normales de T_4 y T_3.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

23.1 ¿Qué opción es más apropiada para una paciente con hipertiroidismo recién diagnosticado en el primer trimestre del embarazo?

A. Metimazol
B. Propiltiouracilo (PTU)
C. Yodo radiactivo
D. Extirpación quirúrgica de la tiroides

Respuesta correcta = B. Por lo general se prefiere metimazol a PTU debido a que tiene una vida media más prolongada y una menor incidencia de efectos adversos. Sin embargo PTU se recomienda en el primer trimestre del embarazo debido al mayor riesgo de efectos teratógenos con metimazol. La cirugía no es ideal en una paciente embarazada. El yodo radiactivo está contraindicado debido a sus efectos potenciales sobre el feto.

23.2 ¿Qué fármaco es benéfico en el tratamiento de pacientes con acromegalia?

A. Cosintropina
B. Lanreótido
C. Oxitocina
D. Somatropina

Respuesta correcta = B. Lanreótido es un análogo sintético de somatostatina, que inhibe la GH. La acromegalia se caracteriza por un exceso de GH. Cosintropina se usa como una herramienta diagnóstica en la insuficiencia suprarrenal. Oxitocina se usa para la inducción del parto. Somatropina es una GH humana sintética, por lo que no sería benéfica.

23.3 Una mujer de 40 años de edad está sometiéndose a tratamiento para infertilidad. ¿Qué fármaco puede incluirse en su esquema de tratamiento?

A. Cabergolina
B. Folitropina
C. Metimazol
D. Vasopresina

Respuesta correcta = B. Folitropina es una versión recombinante de FSH que causa crecimiento folicular ovárico y maduración. Cabergolina es un agonista de dopamina que se usa para hiperprolactinemia. Metimazol es el tratamiento de elección para hipertiroidismo. Vasopresina es una hormona antidiurética.

23.4 Una mujer de 29 años de edad tiene una TSH de 13.5 mUI/L (normal 0.5 a 4.7 mUI/L). ¿Qué agente es más apropiado para tratar la anormalidad de TSH?

A. Levotiroxina
B. Liotironina
C. Liotrix
D. Propiltiouracilo

Respuesta correcta = A. Esta paciente se presenta con hipotiroidismo según se hace evidente por una TSH elevada. Se prefiere levotiroxina debido a su vida media prolongada y mejor tolerabilidad. Liotironina (T_3) y liotrix (T_3/T_4) no se toleran tan bien. Propiltiouracilo se usa en el tratamiento del hipertiroidismo.

23.5 ¿Qué agente se empareja de manera correcta con un uso clínico apropiado del fármaco?

A. Desmopresina, tratamiento de diabetes insípida.
B. Goserelina, deficiencia de hormona del crecimiento.
C. hCG, tratamiento de várices esofágicas sangrantes.
D. Octreótido, tratamiento de la infertilidad.

Respuesta correcta = A. Goserelina es un análogo de GnRH que se usa para el tratamiento del cáncer prostático o la endometriosis. hCG se usa en el tratamiento de la infertilidad. Octreótido se usa en el tratamiento de las várices esofágicas sangrantes.

23.6 ¿Qué agente se usa en el tratamiento de la infertilidad para simular la acción de la hormona luteinizante y estimular la ovulación?

A. Cetrorelix
B. Coriogonadotropina alfa
C. Ganirelix
D. Leuprolida

Respuesta correcta = B. Los efectos de la coriogonadotropina alfa (hCG recombinante) son similares a LH y desencadenan la ovulación. Los otros agentes (leuprolida, un análogo de GnRH; cetrorelix y ganirelix, antagonistas de GnRH) se usan para inhibir la secreción de LH.

23.7 Un paciente recibió recientemente levotiroxina. ¿Cuál de sus medicamentos puede afectar los requerimientos de la dosificación de levotiroxina?

A. Bromocriptina
B. Carbonato de calcio
C. Metoprolol
D. Vitamina D

Respuesta correcta = B. El carbonato de calcio puede reducir la absorción de levotiroxina. Los otros medicamentos no deben interactuar con levotiroxina.

23.8 ¿Cuál es un efecto secundario frecuente que debe comunicarse a un paciente al que se le prescribe octreótido?

A. Aumento de peso
B. Hipoglucemia
C. Mialgia
D. Dolor abdominal

Respuesta correcta = D. Los efectos secundarios frecuentes son de naturaleza gastrointestinal e incluyen diarrea, dolor abdominal, náusea y esteatorrea.

23.9 ¿Qué síntoma indica que un paciente puede requerir una menor dosis de levotiroxina?

A. Bradicardia
B. Intolerancia al frío
C. Palpitaciones
D. Aumento de peso

Respuesta correcta = C. Las palpitaciones son un efecto adverso de demasiados suplementos tiroideos. Los otros síntomas son indicativos de un hipotiroidismo no tratado o tratado de forma insuficiente y pueden requerir un aumento de la suplementación tiroidea.

23.10 La vía sintética de adrenocorticoesteroides es responsable de la síntesis y liberación de cortisol. ¿Cuál de los siguientes efectos se espera después de que se libera cortisol?

A. Liberación de insulina.
B. Producción de inflamación.
C. Aumento de la gluconeogénesis.
D. Degradación de proteínas disminuida.

Respuesta correcta = C. Véase la figura 23-3. Cortisol tiene acciones antiinflamatorias, aumenta la gluconeogénesis y aumenta la degradación de proteína.

Fármacos para diabetes

24

Karen Whalen y Cynthia Moreau

I. GENERALIDADES

El páncreas produce las hormonas peptídicas insulina, glucagón y somatostatina. Las hormonas peptídicas se secretan a partir de células en los islotes de Langerhans (las células β producen insulina, las células α producen glucagón y las células δ producen somatostatina). Estas hormonas juegan una importante función para regular las actividades metabólicas del cuerpo, particularmente la homeostasis de glucosa. Una falta relativa o absoluta de insulina, como se observa en la diabetes mellitus, puede causar hiperglucemia grave. Si no se trata, pueden resultar retinopatía, nefropatía, neuropatía y complicaciones cardiovasculares. La administración de preparaciones de insulina u otros agentes reductores de glucosa (figura 24-1) pueden reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con diabetes.

II. DIABETES MELLITUS

La incidencia de diabetes mellitus está creciendo con rapidez en Estados Unidos y a nivel mundial. Un estimado de 30.3 millones de personas en Estados Unidos y 422 millones de personas alrededor del mundo están afectadas con diabetes. La diabetes no es una enfermedad aislada. Más bien, es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por elevación de la glucosa sanguínea atribuida a una deficiencia relativa o absoluta de insulina. La American Diabetes Association (ADA) reconoce cuatro clasificaciones clínicas de la diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y diabetes debido a otras causas, como defectos genéticos o medicamentos. La figura 24-2 resume las características de la diabetes tipo 1 y la tipo 2. La diabetes gestacional se define como una intolerancia a los carbohidratos con inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo.

A. Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 aflige con mayor frecuencia a los niños, adolescentes o adultos jóvenes, pero algunas formas latentes ocurren más adelante en la vida. La enfermedad se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células β. Sin células β funcionales, el páncreas no logra responder a la glucosa y una persona con diabetes tipo 1 muestra síntomas clásicos de deficiencia a la insulina (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso).

INSULINA

Insulina inhalada AFREZZA
Insulina aspart NOVOLOG
Insulina degludec TRESIBA
Insulina detemir LEVEMIR
Insulina glargina BASAGLAR, LANTUS, TOUJEO
Insulina glulisina APIDRA
Insulina lispro HUMALOG
Suspensión de insulina NPH, HUMULIN N, NOVOLIN N
Insulina regular HUMULIN R, NOVOLIN R

ANÁLOGO DE AMILINA

Pramlintida SYMLIN

AGENTES ORALES

Acarbosa PRECOSE
Alogliptina NESINA
Bromocriptina CYCLOSET
Canagliflozina INVOKANA
Colesevelam WELCHOL
Dapagliflozina FARXIGA
Empagliflozina JARDIANCE
Ertugliflozina STEGLATRO
Glimepirida AMARYL
Glipizida GLUCOTROL
Gliburida DIABETA, GLYNASE PRESTAB
Linagliptina TRADJENTA
Metformina FORTAMET, GLUCOPHAGE
Miglitol GLYSET
Nateglinida STARLIX
Pioglitazona ACTOS
Repaglinida PRANDIN
Rosiglitazona AVANDIA
Saxagliptina ONGLYZA
Sitagliptina JANUVIA
Tolbutamida SOLO GENÉRICO

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1

Albiglutida TANZEUM
Dulaglutida TRULICITY
Exenatida BYETTA, BYDUREON
Liraglutida VICTOZA
Lixisenatida ADLYXIN
Semaglutida OZEMPIC

Figura 24-1
Resumen de los fármacos usados en el tratamiento de la diabetes.

1. **Causa:** la pérdida de función de las células β en la diabetes tipo 1 resulta de procesos de mediación autoinmunitaria que pueden estar desencadenados por virus u otras toxinas ambientales. En pacientes sin diabetes, la secreción constante de células β mantiene concentraciones iniciales bajas de insulina circulante. Esto suprime la lipólisis, la proteólisis y la glucogenólisis. Ocurre una oleada de secreción de insulina en un lapso de 2 minutos después de ingerir un alimento, en respuesta a los aumentos transitorios en la glucosa circulante y los aminoácidos. Esto dura alrededor de 15 minutos, seguido por la secreción posprandial de insulina. Sin embargo, sin células β funcionales, aquellos con diabetes tipo 1 no pueden mantener la secreción inicial de insulina ni responder a las variaciones en la glucosa circulante (figura 24-3).
2. **Tratamiento:** una persona con diabetes tipo 1 debe depender de insulina exógena para controlar la hiperglucemia, evitar la cetosis y mantener concentraciones aceptables de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). [Nota: HbA_{1c} es un marcador de control de la glucosa general y se usa para vigilar la diabetes en la práctica clínica. La velocidad de formación de HbA_{1c} es proporcional a la concentración promedio de glucosa sanguínea a lo largo de los 3 meses previos. Un mayor promedio de glucosa resulta en una mayor HbA_{1c}]. El objetivo de la insulinoterapia en la diabetes tipo 1 es mantener la glucosa sanguínea tan cerca de lo normal como sea posible y evitar las fluctuaciones amplias en la glucosa. El uso de glucómetros en el hogar facilitan la vigilancia frecuente por parte del propio paciente y el tratamiento con insulina.

	Tipo 1	Tipo 2
Edad al inicio	Por lo general durante la infancia o la pubertad	Con frecuencia después de los 35 años de edad
Estado nutricional al momento del inicio	Por lo general desnutrido	Suele haber obesidad
Prevalencia entre diabéticos diagnosticados	5-10%	90-95%
Predisposición genética	Moderada	Muy fuerte
Defecto o deficiencia	Las células β se destruyen, eliminando la producción de insulina	Incapacidad de las células β para producir cantidades apropiadas de insulina; resistencia a la insulina; otros defectos

Figura 24-2
Comparación de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

B. Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 explica más de 90% de los casos. La diabetes tipo 2 se ve influenciada por factores genéticos, envejecimiento, obesidad y resistencia periférica a la insulina, más que a procesos autoinmunitarios. Las alteraciones metabólicas por lo general son más leves que las observadas con la diabetes tipo 1 (p. ej., los pacientes tipo 2 por lo general no son cetósicos), pero las consecuencias clínicas a largo plazo son similares.

1. **Causa:** la diabetes tipo 2 se caracteriza por una falta de sensibilidad de los órganos blanco a la insulina (figura 24-4). En la diabetes tipo 2, el páncreas retine cierta función de las células β, pero la secreción de insulina es insuficiente para mantener la homeostasis de glucosa (figura 24-3) ante una resistencia periférica a la insulina cada vez mayor. La masa de células β puede declinar de forma gradual con el tiempo en la diabetes tipo 2. En contraste con los pacientes con diabetes tipo 1, aquellos con diabetes de tipo 2 suelen ser obesos. La obesidad contribuye a la resistencia a la insulina, que se considera el

principal defecto subyacente de la diabetes tipo 2.

2. **Tratamiento:** el objetivo para tratar la diabetes tipo 2 es mantener la glucosa sanguínea dentro de límites normales y prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo. La reducción de peso, el ejercicio y modificación alimentaria disminuyen la resistencia a la insulina y corrigen la hipoglucemia en algunos pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere intervención farmacológica con agentes orales que reducen la glucosa. A medida que la enfermedad evoluciona, la función de las células β declina y a menudo se requiere de insulinoterapia para lograr concentraciones de glucosa satisfactorias (figura 24-5).

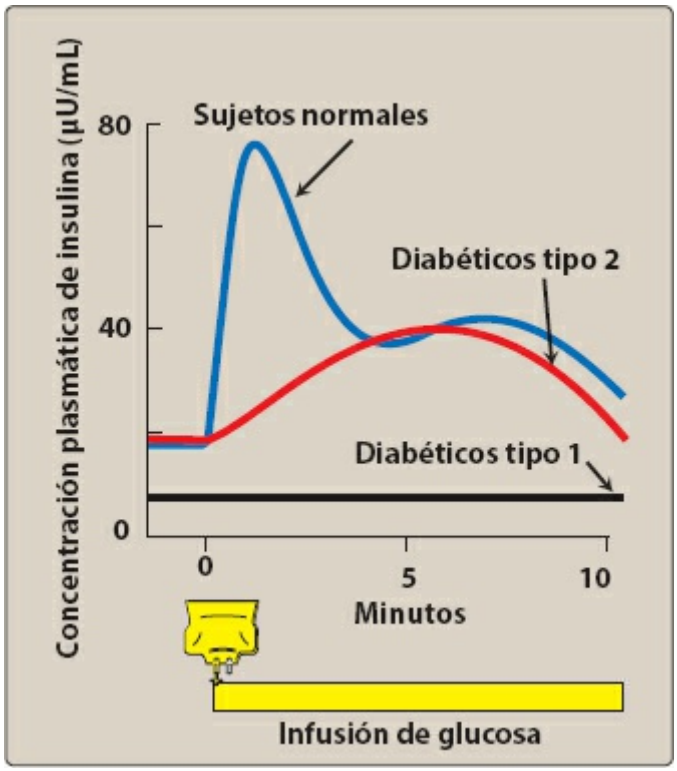


Figura 24-3
Liberación de insulina que ocurre en respuesta a una carga de glucosa IV en sujetos normales y pacientes diabéticos.

III. INSULINA Y ANÁLOGOS DE LA INSULINA

La insulina es una hormona polipeptídica que consiste de dos cadenas de péptidos que están conectadas por enlaces disulfuro. Se sintetiza como un precursor (proinsulina que pasa por escisión proteolítica para formar insulina y péptido C, los cuales son secretados por las células β del páncreas. [Nota: debido a que insulina pasa por extracción hepática y renal significativa, las concentraciones plasmáticas de insulina pueden no reflejar de forma precisa la producción de insulina. Así, la medición del péptido C proporciona un mejor índice de las concentraciones de insulina]. La secreción de insulina está regulada por las concentraciones de glucosa en sangre, ciertos aminoácidos, otras hormonas y mediadores autónomos. La

secreción es desencadenada más a menudo por un aumento en la glucosa sanguínea, que es captada por el transportador de glucosa hacia las células β del páncreas. Ahí, se fosforila por glucocinasa, que actúa como un sensor de glucosa. Los productos del metabolismo de glucosa entran a la cadena respiratoria mitocondrial y general adenosina trifosfato (ATP). La elevación en las concentraciones de ATP causa bloqueo de los canales de K^+, lo que conduce a despolarización de la membrana y el influjo de Ca^{2+}. El aumento en el Ca^{2+} intracelular causa exocitosis pulsátil de insulina.

A. Mecanismo de acción

La insulina exógena se administra para sustituir la secreción ausente de insulina en la diabetes tipo 1 o para suplementar la secreción insuficiente de insulina en la diabetes tipo 2.

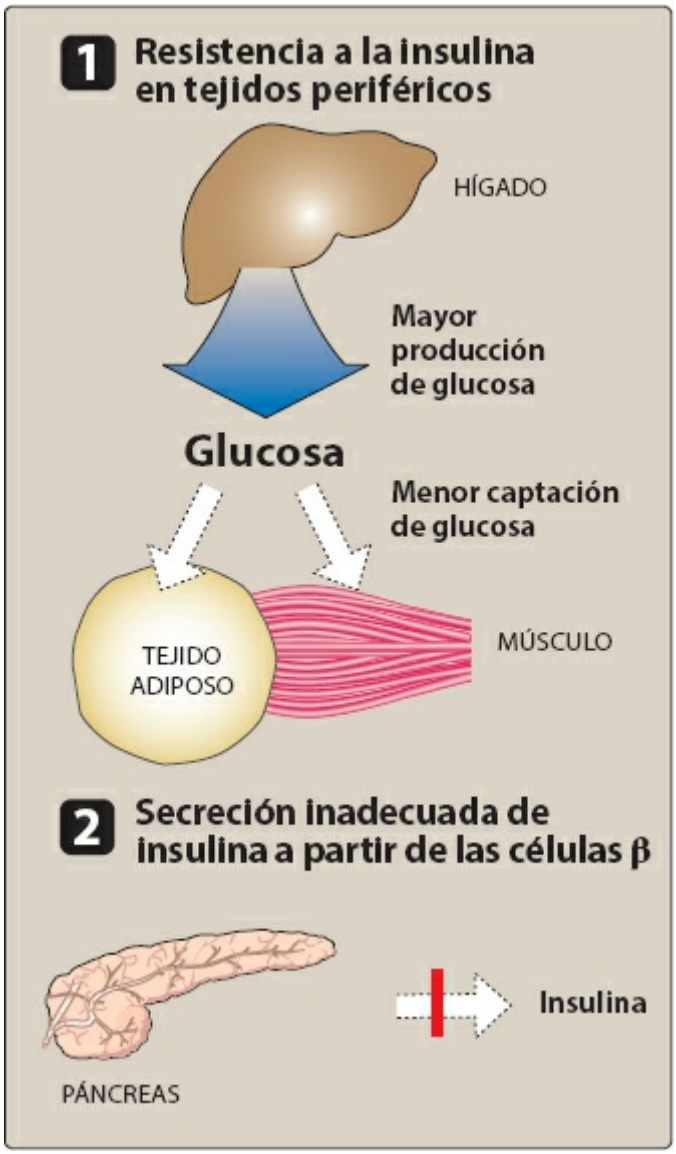


Figura 24-4
Principales factores que contribuyen a la hiperglucemia observados en la diabetes tipo 2.

B. Farmacocinética

La insulina humana se produce por tecnología de ADN recombinante usando cepas de *Escherichia coli* o levadura que se alteran a nivel genético para que contenga el gen de la insulina humana. La modificación de la secuencia de aminoácidos de la insulina humana produce insulinas con diferentes propiedades farmacocinéticas. Las preparaciones de insulina varían sobre todo en su inicio y duración de actividad. La dosis, el lugar de inyección, la irrigación sanguínea, la temperatura y la actividad física también pueden afectar el inicio y la duración de varias preparaciones de insulina. Debido a que insulina es un polipéptido, se degrada en las vías intestinales si se toma por vía oral. Por lo tanto, generalmente se administra mediante inyección subcutánea, aunque también está disponible una formulación de insulina inhalada. [Nota: en una urgencia hiperglucémica, se administra *insulina regular* por vía intravenosa (IV)]. La infusión continua de insulina subcutánea (también llamada bomba de insulina) es otro método de suministrar insulina. Este método de administración puede ser más conveniente para algunos pacientes, eliminando múltiples inyecciones diarias de insulina. La bomba se programa para suministrar una tasa basal de insulina. Además, permite al paciente suministrar un bolo de insulina para cubrir la ingesta de carbohidratos al momento de las comidas y compensar la glucosa sanguínea elevada.

C. Efectos adversos

La hipoglucemia es la reacción adversa más grave y frecuente a la insulina (figura 24-6). Otros efectos adversos incluyen aumento de peso, reacciones locales en el lugar de inyección y lipodistrofia. La lipodistrofia puede minimizarse por la rotación de los lugares de inyección. Los diabéticos con insuficiencia renal pueden requerir una disminución en la dosis de insulina. Debido al potencial de broncoespasmo con la insulina inhalada, los pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los fumadores no deben usar esta formulación.

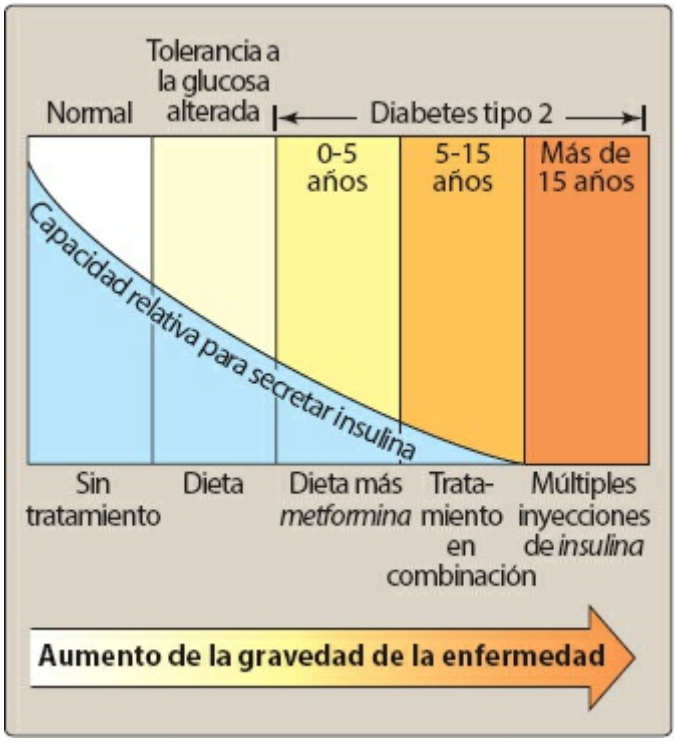


Figura 24-5
Duración de la diabetes mellitus tipo 2, suficiencia de insulina endógena y secuencia de tratamiento recomendada.

IV. PREPARACIONES DE INSULINA Y TRATAMIENTO

Las preparaciones de insulina se clasifican como de acción rápida, breve, intermedia o prolongada. En la figura 24-7 se resumen el inicio de acción, el momento de la concentración máxima y la duración de acción de los diversos tipos de insulina. Es importante que los médicos tengan cuidado al ajustar el tratamiento con insulina, poniendo gran atención a la dosis y el tipo de insulina.

A. Preparaciones de insulina de acción rápida y acción breve

Hay cinco preparaciones que caen en esta categoría: *insulina regular, insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina* e *insulina inhalada.* La *insulina regular* es una insulina de acción breve, soluble y cristalina de zinc. *Insulina lispro, aspart* y *glulisina* se clasifican como insulinas de acción rápida. La modificación de la secuencia de aminoácidos de la *insulina regular* produce análogos que son insulinas de acción rápida. Esta modificación resulta en una absorción más rápida, un inicio más pronto y una duración más breve de la acción después de la inyección subcutánea. Las concentraciones máximas de *insulina lispro* se observan a los 30 a 90 minutos, en comparación con 50 a 120 minutos para la *insulina regular. Insulina aspart* e *insulina glulisina* tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las de *insulina lispro.* La *insulina inhalada* también se considera de acción rápida. Esta formulación en polvo seco se inhala y absorbe a través del tejido pulmonar, alcanzando las concentraciones máximas en un lapso de 45 a 60 minutos. Las insulinas de acción rápida o breve se administran para simular la liberación prandial (a la hora de los alimentos) de insulinas y para controlar la glucosa posprandial. También pueden usarse en casos en que se requiere la corrección rápida de la glucosa elevada. Las insulinas de acción rápida y breve suelen usarse en conjunto con una insulina basal de acción más prolongada que proporciona el control de la glucosa en ayuno. La *insulina regular* debe inyectarse por vía subcutánea 30 minutos antes de una comida, en tanto que las insulinas de acción rápida se administran en los 15 minutos previos a una comida o en un lapso de 15 a 20 minutos después de empezar una comida. Las suspensiones de insulina de acción rápida suelen usarse en las bombas de insulina externas y son adecuadas para administración IV, aunque la *insulina regular* suele usarse con mayor frecuencia cuando se requiere la vía IV.

B. Insulina de acción intermedia

La *insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH)* es una insulina de acción intermedia formada por la adición de zinc y protamina a la *insulina regular.* [Nota: otro nombre para esta presentación es *insulina isofano*]. La combinación con protamina forma un complejo que es menos soluble, lo que resulta en la absorción retrasada y una mayor duración de acción. La *insulina NPH* se usa para el control

basal (en ayuno) en la diabetes tipo 1 o 2 y suele administrarse junto con insulina de acción rápida o breve para control a la hora de los alimentos. La *insulina NPH* debe administrarse solo por vía subcutánea (*jamás IV*) y no debe usarse cuando se requiera reducir la glucosa con rapidez (p. ej., cetoacidosis diabética). En la figura 24-8 se muestran los esquemas frecuentes que usan combinaciones de insulina.

C. Preparaciones de insulina de acción prolongada

El punto isoeléctrico de *insulina glargina* es menor que el de insulina humana, lo que conduce a la formación de un precipitado en el lugar de inyección que libera insulina a lo largo de un periodo extendido. Tiene un inicio más lento que la *insulina NPH* y un efecto hipoglucémico prolongado plano sin pico (figura 24-7). *Insulina detemir* tiene una cadena lateral de ácidos grasos que promueve la asociación con albúmina. La disociación lenta de la albúmina resulta en propiedades de acción prolongada similares a las de *insulina glargina. Insulina degludec* permanece en solución a un pH fisiológico, con una liberación más lenta a lo largo de un periodo extendido. Tiene la vida media mayor que las insulinas de acción prolongada. Al igual que con la *insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir* e *insulina degludec* se usan para control basal y solo debe administrarse por vía subcutánea. Las insulinas de acción prolongada no deben mezclase en la misma jeringa con otras insulinas, por que el hacerlo puede alterar el perfil farmacodinámico.

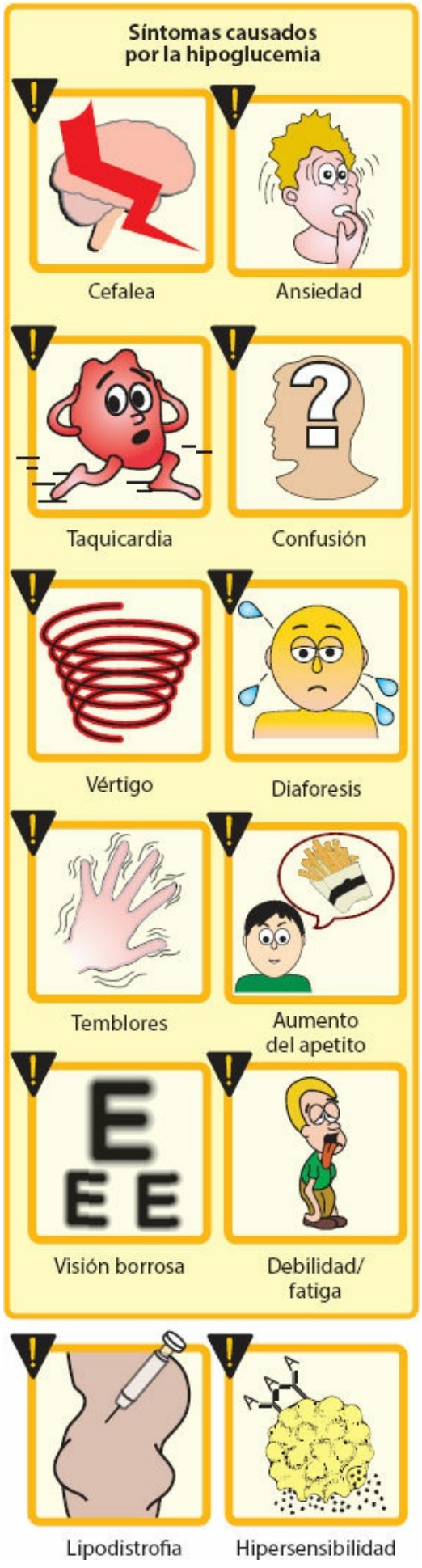

Síntomas causados por la hipoglucemia
Cefalea
Ansiedad
Taquicardia
Confusión
Vértigo
Diaforesis
Temblores
Aumento del apetito
E
E E
Visión borrosa
Debilidad/ fatiga
Lipodistrofia
Hipersensibilidad

Figura 24-6
Efectos adversos observados con *insulina*. [Nota: la lipodistrofia es una atrofia local de tejido graso subcutáneo en el lugar de las inyecciones].

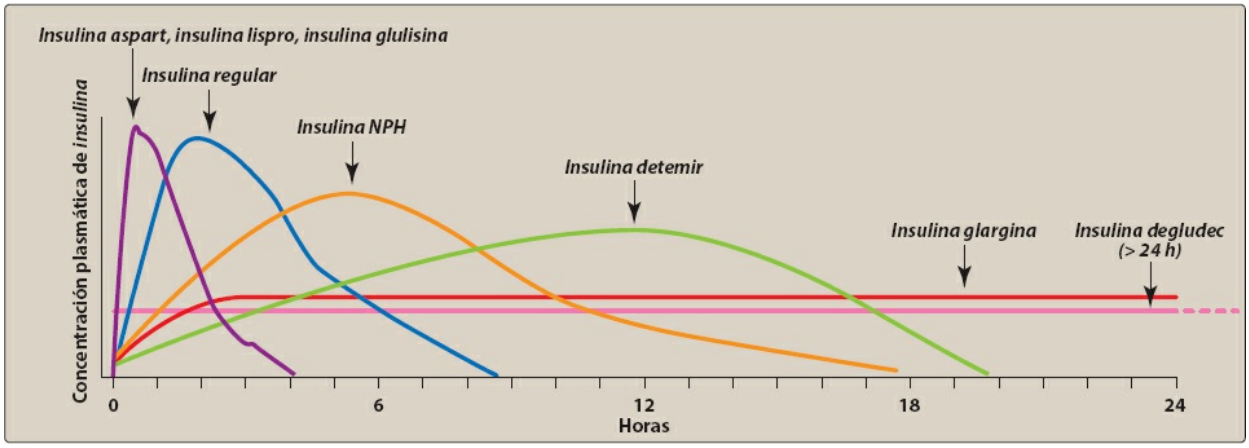


Figura 24-7
Inicio y duración de la acción de la insulina humana y los análogos de la insulina. NPH = protamina neutra de Hagedorn.

D. Combinaciones de insulina

También están disponibles varias combinaciones premezcladas de insulinas humanas, como 70% de *insulina NPH* más 30% de *insulina regular* (figura 24-8) o 50% de cada una de estas. El uso de combinaciones premezcladas disminuye el número de inyecciones diarias, pero hace más difícil ajustar componentes individuales del esquema de insulina.

E. Tratamiento estándar frente a tratamiento intensivo

El tratamiento estándar con insulina implica inyecciones dos veces al día. En contraste, el tratamiento intensivo utiliza tres o más inyecciones diarias con vigilancia frecuente de las concentraciones de glucosa en sangre. La ADA recomienda una media objetivo de glucosa en sangre de 154 mg/dL o menos ($HbA_{1c} \leq 7\%$) para la mayoría de los pacientes y el tratamiento intensivo tiene más probabilidades de lograr este objetivo. La frecuencia de episodios hipoglucémicos, coma y convulsiones es mayor con esquemas de insulina intensivos (figura 24-9A). Sin embargo, los pacientes en tratamiento intensivo muestran una reducción significativa de las complicaciones microvasculares de la diabetes, como retinopatía, nefropatía y neuropatía en comparación con pacientes que reciben atención estándar (figura 24-9B). El tratamiento intensivo no debe recomendarse para pacientes con diabetes prolongada, complicaciones microvasculares significativas, edad avanzada y aquellos con falta de consciencia de la hipoglucemia.

V. ANÁLOGO SINTÉTICO DE AMILINA

La amilina es una hormona que se cosecreta con insulina a partir de las células β

después de la ingesta de alimentos. Retrasa el vaciado gástrico, disminuye la secreción de glucagón posprandial y mejora la saciedad. *Pramlintida* es un análogo sintético de amilina que está indicado como un coadyuvante al tratamiento con insulina a la hora de la comida en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. *Pramlintida* se administra mediante inyección subcutánea inmediatamente antes de los alimentos. Cuando se inicia *pramlintida*, la dosis de insulina a la hora de la comida debe disminuirse en 50% para evitar el riesgo de hipoglucemia grave. Otros efectos adversos incluyen náusea, anorexia y vómito. *Pramlintida* no debe mezclarse en la misma jeringa con insulina y debe evitarse en pacientes con gastroparesia diabética (vaciado gástrico retrasado), hipersensibilidad a cresol o falta de consciencia hipoglucémica.

VI. AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN

La ingesta oral de glucosa resulta en una mayor secreción de insulina que ocurre cuando se administra una carga igual de glucosa por vía IV. A este efecto se le denomina el "efecto de incretina" y está marcadamente reducido en la diabetes tipo 2. El efecto de incretina ocurre debido a que el intestino libera hormonas de incretina, notablemente péptido similar al glucagón 1 y polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa en respuesta a una comida. Las hormonas de incretina son responsables de 60 a 70% de la secreción de insulina posprandial. *Albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida* y *semaglutida* son agonistas inyectables del receptor del péptido similar al glucagón 1 usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Liraglutida* también está aprobada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Están disponibles dos preparaciones premezcladas de insulinas de acción prolongada y agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1: *insulina glargina* más *lixisenatida* e *insulina degludec* más *liraglutida.* El uso de estas combinaciones puede disminuir los requerimientos diarios de insulina y el número de inyecciones diarias.

A. Mecanismo de acción

Estos agentes son análogos del péptido similar al glucagón 1 que ejercen su actividad al mejorar la secreción de insulina dependiente de glucosa, hacer más lento el vaciado gástrico, reducir la ingesta de alimentos al promover la saciedad (una sensación de plenitud), disminuir la secreción de glucagón posprandial y promover la proliferación de células β. En consecuencia, la hiperglucemia posprandial se reduce, las concentraciones de HbA_{1c} declinan y puede ocurrir pérdida de peso.

B. Farmacocinética

Los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 se administran por vía subcutánea, debido a que son polipéptidos. *Albiglutida, dulaglutida, liraglutida* y *semaglutida* se consideran agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1

de acción prolongada. *Albiglutida, dulaglutida* y *semaglutida* se administran en dosis una vez a la semana, en tanto que *liraglutida* está disponible como inyección una vez al día. *Lixisenatida* es un agonista del receptor de péptido similar al glucagón 1 de acción breve que se dosifica una vez al día. *Exenatida* está disponible tanto como preparación de acción breve (dosificada dos veces al día) como de liberación extendida (dosificada una vez a la semana). *Exenatida* debe evitarse en pacientes con afección renal grave.

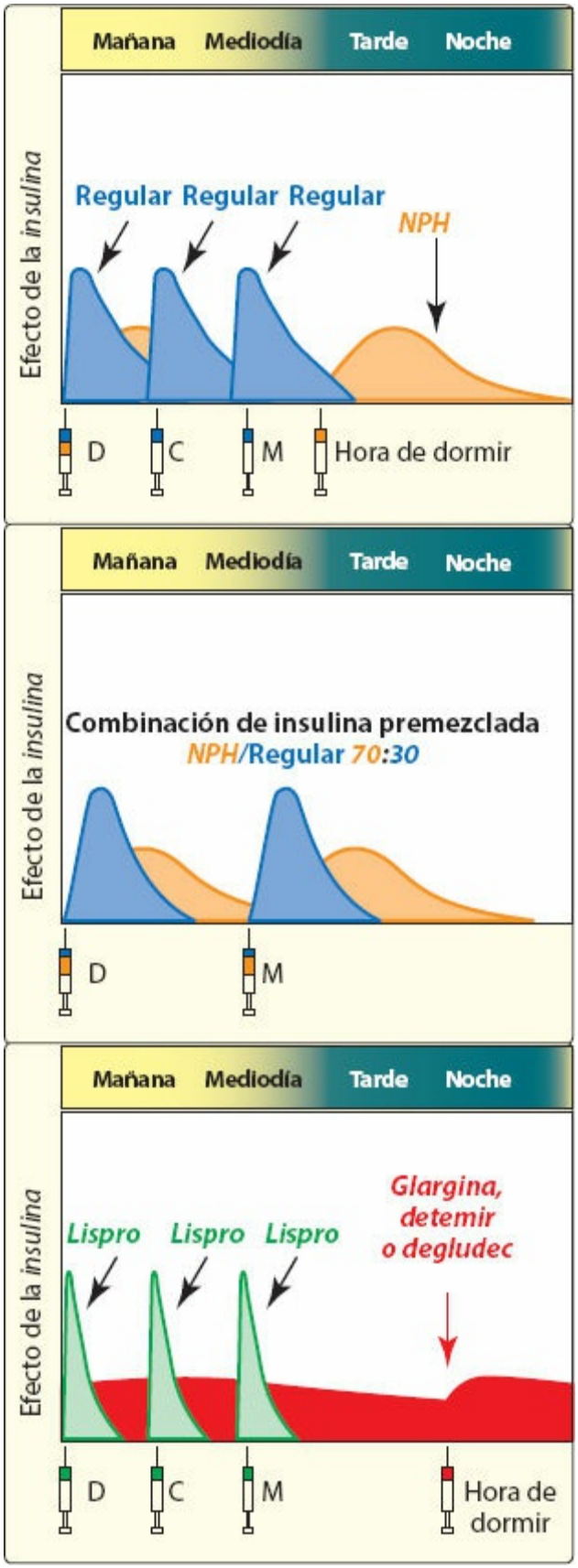


Figura 24-8
Ejemplos de tres esquemas que proporcionan restitución de *insulina* tanto prandial como inicial. D = desayuno; C = comida; M = merienda; NPH = protamina neutra de Hagedorn.

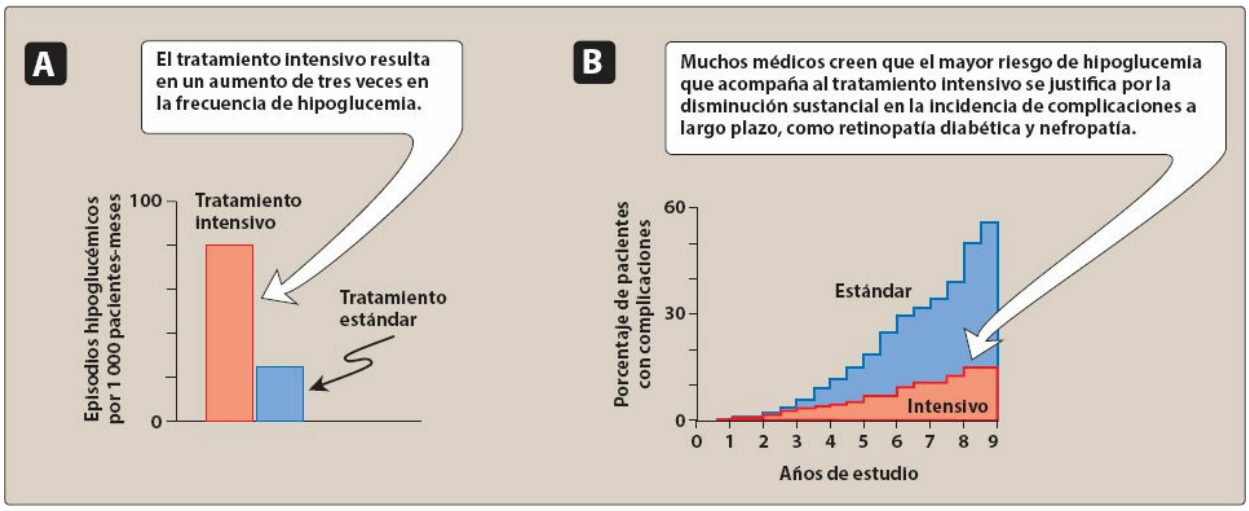


Figura 24-9
A. Efecto de un control estrecho de la glucosa sobre episodios hipoglucémicos en una población de pacientes con diabetes tipo 1 que reciben tratamiento intensivo o estándar. **B.** Efecto de la atención estándar e intensiva en las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

C. Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los miméticos de incretina consisten en náusea, vómito, diarrea y estreñimiento. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 se han relacionado con pancreatitis y deben evitarse en pacientes con pancreatitis crónica. Los agentes de acción más prolongada se han relacionado con tumores tiroideos de células C en roedores. No se sabe si los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 causan estos tumores o carcinoma tiroideo en humanos, aunque están contraindicados en pacientes con antecedentes de carcinoma tiroideo medular o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

VII. AGENTES ORALES

Los agentes orales son útiles en el tratamiento de los pacientes que tienen diabetes tipo 2 que no se controla con la dieta. Los pacientes que desarrollaron diabetes después de los 40 años de edad y han tenido diabetes por menos de 5 años tienen más probabilidades de responder bien a los agentes hipoglucemiantes orales. Los pacientes con enfermedad prolongada pueden requerir una combinación de agentes orales con o sin insulina para controlar la hipoglucemia. En la figura 24-10 se resume la duración de acción de algunos de los fármacos hipoglucemiantes orales y en la figura 24-11 se ilustran algunos de los efectos adversos frecuentes.

A. Sulfonilureas

Estos agentes se clasifican como secretagogos de insulina, debido a que promueven la liberación de insulina de las células β del páncreas. Las sulfonilureas más usadas en la práctica clínica son los fármacos de segunda generación *gliburida, glipizida* y *glimepirida.*

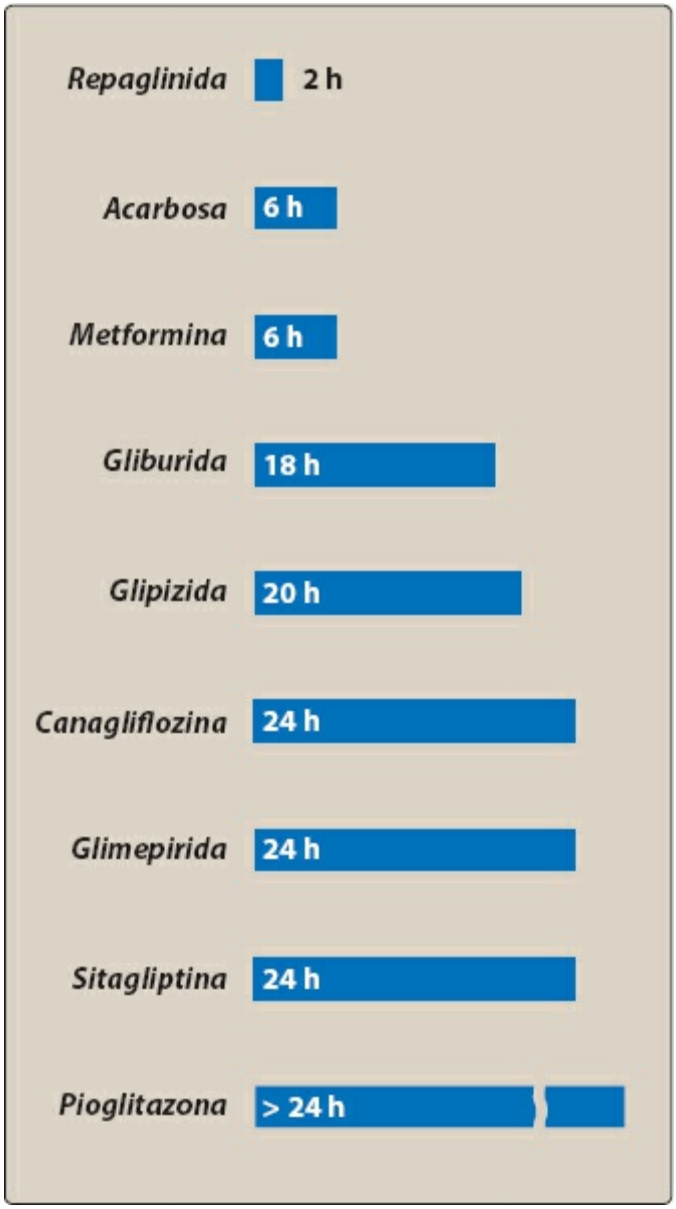


Figura 24-10
Duración de acción de algunos agentes hipoglucémicos orales.

Figura 24-11
Algunos efectos adversos observados con los agentes hipoglucemiantes orales.

1. **Mecanismo de acción:** estos agentes estimulan la liberación de insulina de las células β del páncreas. Las sulfonilureas bloquean los canales de K^+ sensibles a

ATP, lo que resulta en despolarización, entrada de Ca^{2+} y exocitosis de insulina. Además, las sulfonilureas pueden reducir la producción de glucosa hepática y aumentar la sensibilidad periférica de insulina.

2. **Farmacocinética:** administrados por vía oral, estos fármacos se unen a las proteínas séricas, son metabolizados por el hígado y se excretan en la orina y las heces. La duración de acción varía de 12 a 24 horas.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos de las sulfonilureas incluyen hipoglucemia, hiperinsulinemia y aumento de peso. Deben usarse con precaución en la insuficiencia hepática o renal, dado que la acumulación de sulfonilureas puede causar hipoglucemia. La afección renal es un problema particular para *gliburida*, debido a que puede incrementar la duración de acción y aumentar el riesgo de hipoglucemia de forma significativa. *Glipizida* o *glimepirida* son opciones más seguras en la disfunción renal y en pacientes de edad avanzada. En la figura 24-12 se resumen algunas interacciones farmacológicas con sulfonilureas.

B. Glinidas

Esta clase de agentes incluye *repaglinida* y *nateglinida.* Las glinidas también se consideran secretagogos de insulina.

1. **Mecanismo de acción:** igual que las sulfonilureas, las glinidas estimulan la secreción de insulina. En contraste con las sulfonilureas, las glinidas tienen un inicio rápido y una duración de acción breve. Son particularmente efectivas en la liberación temprana de insulina que ocurre después de una comida y se clasifican como reguladores de glucosa posprandial. Las glinidas no deben usarse en combinación con sulfonilureas debido a los mecanismos de acción superpuestos y al mayor riesgo de hipoglucemia grave.

2. **Farmacocinética:** las glinidas deben tomarse antes de una comida y se absorben bien después de su administración oral. Ambas glinidas se metabolizan a productos inactivos por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4; *véase* el capítulo 1) en el hígado y se excretan a través de la bilis.

3. **Efectos adversos:** aunque las glinidas causan hipoglucemia y aumento de peso, la incidencia es menor que con las sulfonilureas. Al inhibir el metabolismo hepático, el fármaco hipolipemiante *gemfibrozil* puede aumentar de forma significativa los efectos de *repaglinida* y su uso concurrente está contraindicado. Estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con afección hepática.

Figura 24-12
Fármacos que interactúan con las sulfonilureas.

C. Biguanidas

Metformina, la única biguanida, se clasifica como un sensibilizador de insulina. Aumenta la captación de glucosa y su uso por los tejidos blanco, con lo que disminuye la resistencia a la insulina. A diferencia de las sulfonilureas, *metformina* no promueve la secreción de insulina. Por lo tanto, el riesgo de hipoglucemia es mucho menor que con sulfonilureas. *Metformina* también es útil en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, debido a que reduce la resistencia a la insulina que se observa con este trastorno.

1. **Mecanismo de acción:** el principal mecanismo de acción de *metformina* es la reducción de la gluconeogénesis hepática. [Nota: el exceso de glucosa producida por el hígado es una importante fuente de glucosa sanguínea elevada en la diabetes tipo 2, lo que explica la elevada glucosa sanguínea en ayuno]. *Metformina* también hace más lenta la absorción intestinal de los azúcares y mejora la captación periférica de glucosa y su utilización. Puede ocurrir pérdida de peso debido a que *metformina* causa pérdida del apetito. La ADA recomienda *metformina* como el fármaco inicial de elección para la diabetes tipo 2. *Metformina* puede usarse sola o en combinación con otros agentes orales o insulina. Puede ocurrir hipoglucemia cuando se toma *metformina* en

combinación con insulina o secretagogos de insulina, por lo que puede requerirse el ajuste de la dosis.

2. **Farmacocinética:** *metformina* se absorbe bien después de su administración oral, no está unida a proteínas séricas y no se metaboliza. La excreción es a través de la orina.

3. **Efectos adversos:** son sobre todo gastrointestinales, lo que incluye diarrea, náusea y vómito. Estos efectos pueden aliviarse al ajustar lentamente la dosis de *metformina* y administrar dosis con los alimentos. *Metformina* está contraindicada en la disfunción renal debido al riesgo de acidosis láctica. Debe descontinuarse en casos de infarto de miocardio agudo, exacerbación de la insuficiencia cardiaca, sepsis u otros trastornos que pueden causar insuficiencia renal aguda. *Metformina* debe usarse con precaución en pacientes mayores de 80 años de edad y en aquellos con insuficiencia cardiaca o abuso de alcohol. Debe descontinuarse de forma temporal en pacientes que se someten a procedimientos que requieren de contraste radiográfico IV. En casos raros ha ocurrido acidosis láctica potencialmente letal. El uso a largo plazo puede relacionarse con deficiencia de vitamina B_{12} y se recomienda la medición periódica de las concentraciones de vitamina B_{12}, en particular en pacientes con anemia o neuropatía periférica.

D. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas también son sensibilizadores a la insulina. Los dos agentes en esta clase son *pioglitazona* y *rosiglitazona.* Aunque se requiere de insulina para su acción, las tiazolidinedionas no promueven su liberación de las células β, por lo que no hay riesgo de hiperinsulinemia.

1. **Mecanismo de acción:** las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina al actuar como agonistas de los receptores del proliferador activado de peroxisoma γ, un receptor hormonal nuclear. La activación de estos receptores regula la transcripción de varios genes que responden a insulina, lo que resulta en una mayor sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético. Las tiazolidinedionas pueden usarse como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes o insulina. Puede tenerse que reducir la dosis de insulina cuando se usa en combinación con estos agentes. La ADA recomienda *pioglitazona* como un agente de segunda o tercera línea para la diabetes tipo 2. *Rosiglitazona* se utiliza menos debido a las preocupaciones relacionadas con sus efectos adversos cardiovasculares.

2. **Farmacocinética:** *pioglitazona* y *rosiglitazona* se absorben bien después de su administración oral y se unen de forma extensa a albúmina sérica. Ambas pasan por un metabolismo extenso a través de diferentes isoenzimas CYP450 (*véase* el capítulo 1). Algunos metabolitos de *pioglitazona* tienen actividad. La eliminación renal de *pioglitazona* es insignificante, con la mayoría del fármaco activo y sus metabolitos excretándose en la bilis y eliminándose en las heces. Los metabolitos de *rosiglitazona* se excretan sobre todo en la orina. No se requiere ajuste de la dosis en la afección renal.

3. **Efectos adversos:** en ocasiones se ha informado toxicidad renal con estos fármacos y se recomienda la monitorización inicial y periódico de la función hepática. Puede ocurrir aumento de peso debido a que las tiazolidinedionas pueden aumentar la grasa subcutánea y causar retención de líquido. [Nota: la retención de líquido puede empeorar la insuficiencia cardiaca. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca grave]. Las tiazolidinedionas se han relacionado con osteopenia y aumento del riesgo de fracturas en mujeres. *Pioglitazona* también puede aumentar el riesgo de cáncer vesical. Además, *rosiglitazona* se acompaña de una advertencia de caja sobre el aumento de riesgo potencial del infarto de miocardio y angina con el uso de este agente.

E. Inhibidores de la α-glucosidasa

Acarbosa y *miglitol* son agentes orales usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

1. **Mecanismo de acción:** ubicadas en el borde en cepillo en el intestino, las enzimas α-glucosidasa degradan los carbohidratos en glucosa y otros azúcares simples que pueden absorberse. *Acarbosa* y *miglitol* inhiben de forma reversible las enzimas α-glucosidasa. Cuando se toman al inicio de una comida, estos fármacos retrasan la digestión de los carbohidratos, lo que resulta en menores concentraciones de glucosa posprandial. Debido a que no estimulan la liberación de insulina o aumentan la sensibilidad de insulina, estos agentes no causan hipoglucemia cuando se usan como monoterapia. Sin embargo, cuando se usan con secretagogos de insulina o insulina, puede desarrollarse hipoglucemia. [Nota: es importante que la hipoglucemia en este contexto se trate con glucosa más que con sacarosa, debido a que la sacarosa también es inhibida por estos fármacos].
2. **Farmacocinética:** *acarbosa* se absorbe de forma deficiente. Se metaboliza sobre todo por bacterias intestinales y algunos de los metabolitos se absorben y excretan en la orina. *Miglitol* se absorbe muy bien pero no tiene efectos sistémicos. Se excreta sin cambio por el riñón.
3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes son flatulencia, diarrea y calambres abdominales. Los efectos adversos limitan el uso de estos agentes en la práctica clínica. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ulceración colónica u obstrucción intestinal no deben usar estos fármacos.

F. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Alogliptina, llinagliptina, saxagliptina y *sitagliptina* son inhibidores orales de dipeptidil petidasa-4 usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

1. **Mecanismo de acción:** estos fármacos inhiben la enzima DPP-4, que es responsable de la inactivación de las hormonas incretinas como péptido similar al glucagón 1 (figura 24-13). Prolongar la actividad de las hormonas incretinas aumenta la liberación de insulina en respuesta a los alimentos y reduce la secreción inapropiada de glucagón. Los inhibidores DPP-4 pueden usarse como

monoterapia o en combinación con sulfonilureas, *metformina*, tiazolidinedionas o insulina. Las guías de tratamiento no recomiendan la combinación de inhibidores de DPP-4 con agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 para el manejo de la diabetes debido a los mecanismos y toxicidades superpuestos. A diferencia de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1, estos fármacos no causan saciedad o plenitud y son neutrales al peso.

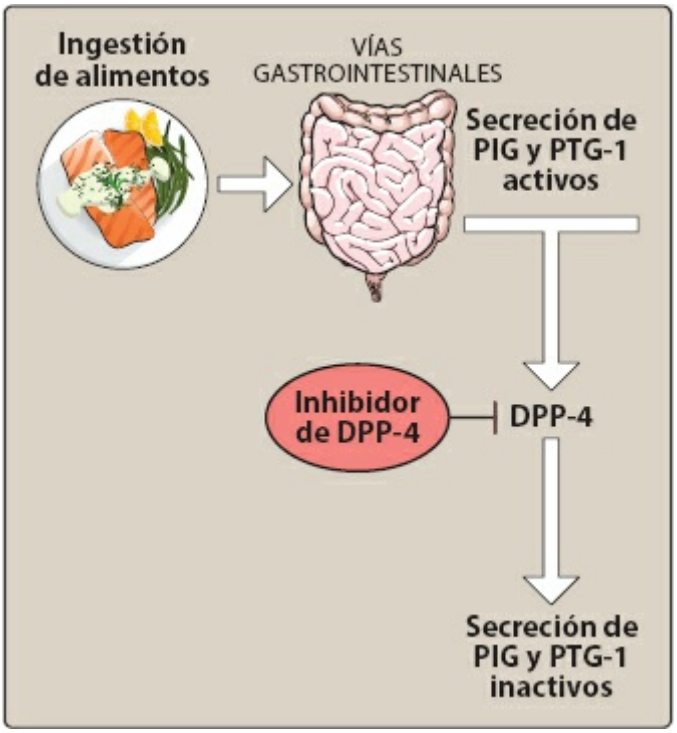


Figura 24-13
Mecanismo de acción de los inhibidores de DPP-4. DPP-4 = dipeptidil peptidasa 4. PIG = péptidos insulinotrópicos dependientes de glucosa; PTG-1 = péptido similar al glucagón 1.

2. **Farmacocinética:** los inhibidores de DPP-4 se absorben bien después de su administración oral. Los alimentos no afectan el grado de absorción. *Alogliptina* y *sitagliptina* se excretan sobre todo sin cambios en la orina. *Saxagliptina* se metaboliza a través de CYP450 3A4/5 a un metabolito activo. La vía primaria de eliminación para *saxagliptina* y el metabolito es renal. *Linagliptina* se elimina sobre todo a través del sistema enterohepático. Todos los inhibidores DPP-4 excepto *linagliptina* requieren ajustes de la dosis en la disfunción renal.
3. **Efectos adversos:** en general, los inhibidores de DPP-4 son bien tolerados, siendo la mayoría de los efectos adversos frecuentes nasofaringitis y cefalea. Aunque es infrecuente, ha ocurrido pancreatitis con el uso de inhibidores DPP-4. Los agentes en esta clase también pueden aumentar el riesgo de dolor articular intenso y discapacitante. *Alogliptina* y *saxagliptina* también han mostrado que aumentan el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y deben usarse con precaución en pacientes en riesgo de insuficiencia cardiaca.

G. Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa

Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y *ertugliflozina* son agentes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Empagliflozina* también está indicada para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

1. **Mecanismo de acción:** el cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) es responsable de reabsorber la glucosa filtrada en la luz tubular del riñón. Al inhibir SGLT2, estos agentes disminuyen la reabsorción de glucosa, aumentan la excreción de glucosa urinaria y reducen la glucosa sanguínea. La inhibición de SGLT2 también disminuye la reabsorción de sodio y causa diuresis osmótica. Por lo tanto, los inhibidores SGLT2 pueden reducir la presión arterial sistólica. Sin embargo, no están indicados para el tratamiento de la hipertensión.
2. **Farmacocinética:** estos agentes se administran una vez al día por la mañana. *Canagliflozina* debe tomarse antes del primer alimento del día. Todos los fármacos se metabolizan sobre todo por glucuronidación a metabolitos inactivos. Estos agentes deben evitarse en pacientes con disfunción renal.
3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes con inhibidores de SGLT2 son infecciones micóticas en los genitales femeninos (p. ej., candidiasis vulvovaginal), infecciones urinarias y frecuencia urinaria. También ha ocurrido hipotensión, en particular en pacientes de edad avanzada o aquellos que toman diuréticos. Así, debe evaluarse el estado de volumen antes de comenzar estos agentes. Se ha informado cetoacidosis con el uso de inhibidores de SGLT2 y estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo que predisponen a cetoacidosis (p. ej., abuso de alcohol y restricción calórica relacionada con cirugía o enfermedad).

CLASE DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTO DE LA INSULINA PLASMÁTICA	RIESGO DE HIPO-GLUCEMIA	COMENTARIOS
Sulfonilureas *Glimepirida* *Glipizida* *Gliburida*	Estimula la secreción de insulina	↑	Sí	Antecedentes bien establecidos de efectividad. Puede ocurrir aumento de peso. Hipoglucemia más frecuente con esta clase de agentes orales.
Glínidas *Nateglinida* *Repaglinida*	Estimula la secreción de insulina	↑	Sí (rara vez)	Se toman con los alimentos. Acción breve con menos hipoglucemia. Efecto posprandial.
Biguanidas *Metformina*	Disminuye la producción hepática de glucosa	↓	No	Agente preferido para la diabetes tipo 2. Antecedentes bien establecidos de efectividad. Puede ocurrir pérdida de peso. Monitorizar la función renal y las concentraciones de vitamina B_{12}.
Tiazolidinedionas *Pioglitazona* *Rosiglitazona*	Se une al receptor activado del proliferador de peroxisoma γ en músculo, grasa e hígado para disminuir la resistencia a la insulina	↓↓	No	Efectivos en pacientes altamente resistentes a la insulina. Dosificación una vez al día para *pioglitazona*. Verificar la función hepática antes de iniciar. Evitar en enfermedad hepática o insuficiencia cardiaca.
Inhibidores de la α-glucosidasa *Acarbosa* *Miglitol*	Disminuyen la absorción de glucosa	⇔	No	Se toman con los alimentos. Efectos gastrointestinales adversos. No es un tratamiento preferido. Se reserva para pacientes que no pueden tolerar otros agentes
Inhibidores de DPP-4 *Alogliptina* *Linagliptina* *Sitagliptina* *Saxagliptina*	Aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa; disminuye la secreción de glucagón	↑	No	Dosificación una vez al día. Pueden tomarse con o sin alimentos. Bien tolerados. Riesgo de pancreatitis.
Inhibidores de SGLT2 *Canagliflozina* *Dapagliflozina* *Empagliflozina* *Ertugliflozina*	Aumentan la excreción de glucosa urinaria	⇔	No	Dosificación una vez al día por la mañana. Riesgo de hipotensión, infecciones genitourinarias. Evitar en la afección renal grave. Empagliflozina está aprobada para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.
Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 *Albiglutida* *Dulaglutida* *Exenatida* *Liraglutida* *Lixisenatida* *Semaglutida*	Aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa; disminuye la secreción de glucagón; hace más lento el vaciado gástrico; aumenta la saciedad	↑	No	Formulación inyectable. *Liraglutida* y *lixisenatida* se dosifican una vez al día. *Albiglutida*, *dulaglutida* y *semaglutida* se dosifican una vez a la semana. *Exenatida* se dosifica dos veces al día y *exenatida* de liberación extendida se dosifica una vez a la semana. *Liraglutida* está aprobada para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Puede ocurrir pérdida de peso. Riesgo de pancreatitis. Contraindicados en pacientes con antecedentes de carcinoma tiroideo medular.

Figura 24-14
Resumen de agentes orales y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 usados para tratar la diabetes. ⇔ = poco o ningún cambio; DPP-4 = dipeptidil peptidasa; SGLT2 = cotransportador 2 de sodio-glucosa.

H. Otros agentes

Tanto el agonista de dopamina *bromocriptina* y el secuestrador de ácido biliar

colesevelam producen reducciones modestas en HbA_{1c}. El mecanismo de acción de reducción de glucosa se desconoce para ambos fármacos. Aunque *bromocriptina* y *colesevelam* están indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, su eficacia modesta, efectos adversos y límite de carga de píldoras limita su uso en la práctica clínica. En la figura 24-14 se presenta un resumen de los agentes antidiabéticos orales y los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1. En la figura 24-15 se muestran las guías de tratamiento para la diabetes tipo 2.

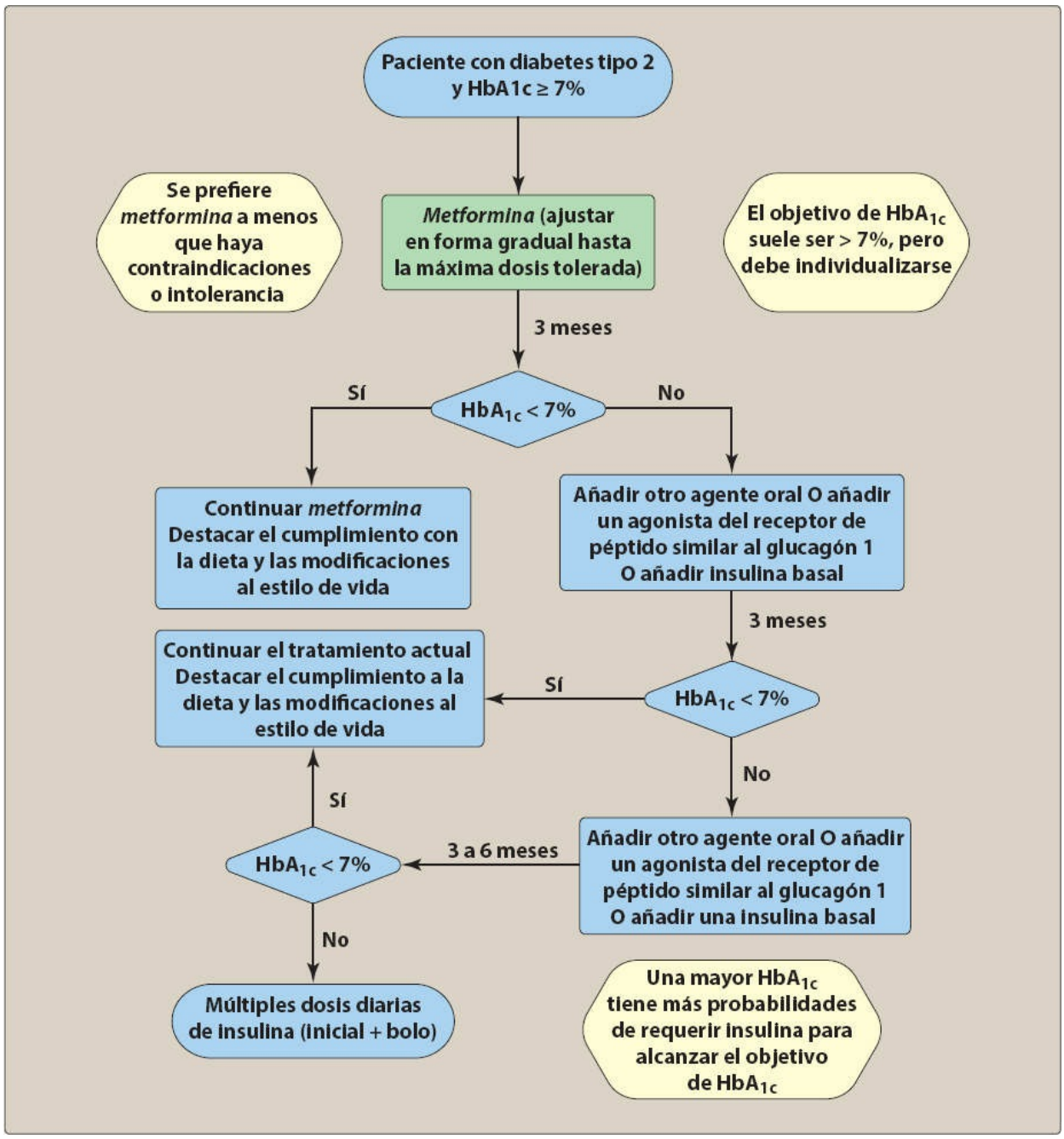


Figura 24-15
Guías de tratamiento para la diabetes tipo 2.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

24.1 ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con insulina glargina?

A. Se usa sobre todo para controlar la hiperglucemia posprandial.
B. Es una insulina "sin pico".
C. La duración prolongada de la actividad se debe a la disociación lenta de la albúmina.
D. No debe usarse en un esquema con insulina lispro o glulisina.

Respuesta correcta = B. Insulina glargina tiene un efecto hipoglucémico relativamente plano y prolongado. Debido a ello, se usa para el control inicial de la glucosa, no para el posprandial. La duración prolongada se

debe a su bajo pH, que conduce a la precipitación en el lugar de inyección y la acción extendida resultante. Insulina glargina a menudo se usa para el control inicial en un esquema en que se usan insulina lispro, glulisina o aspart para control de la glucosa a la hora de las comidas. [Nota: glargina no debe combinarse con otras insulinas en la misma jeringa, debido a que puede alterar las propiedades farmacodinámicas del medicamento].

24.2 MC es un paciente con diabetes tipo 2 que se está tratando en la actualidad con insulina detemir. El médico determina que MC necesita insulinoterapia adicional para el control de la glucosa posprandial. ¿Qué agente es más apropiado añadir en este momento?

A. Insulina degludec
B. Insulina NPH
C. Insulina lispro
D. Insulina regular/NPH 70/30

Respuesta correcta = C. Insulina lispro es una insulina de acción rápida que tiene un inicio de acción en un lapso de 15 a 30 minutos. Las insulinas de acción rápida se administran para simular la liberación prandial (a la hora de la comida) y controlar las concentraciones de glucosa posprandial. Insulina degludec es una insulina de acción prolongada usada para controlar las concentraciones de glucosa en ayuno. Insulina NPH es una insulina de acción intermedia que también se usa para el control inicial (en ayuno). Insulina NPH/regular 70/30 es una mezcla de insulina NPH (de acción intermedia) y regular (acción breve). El paciente ya está recibiendo una insulina de acción prolongada (detemir) para control inicial y no se justifica otra insulina para control inicial.

24.3 ¿Qué clase de fármacos diabéticos orales se empareja de forma más apropiada con su mecanismo primario de acción?

A. Inhibidor de DPP-4, inhibe la degradación de carbohidratos complejos.
B. Inhibidor de SGLT2, aumenta la excreción urinaria de glucosa.
C. Sulfonilurea, aumenta la sensibilidad a la insulina.
D. Tiazolidinediona, disminuye la gluconeogénesis hepática.

Respuesta correcta = B. Los inhibidores de SGLT2 funcionan al inhibir el cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), lo que resulta en una menor reabsorción de glucosa en el riñón y un aumento en la excreción urinaria. Las sulfonilureas funcionan sobre todo al aumentar la secreción de insulina a través de la estimulación de las células β en el páncreas. Los inhibidores DPP-4 funcionan al inhibir la degradación de incretinas, con lo que aumentan la secreción de insulina posprandial, disminuyendo el glucagón posprandial, etc. Las tiazolidinedionas funcionan sobre todo al incrementar la sensibilidad a la insulina.

24.4 ¿Cuál de los siguientes enunciados es característico de metformina?

A. Metformina contiene una advertencia de caja debido al potencial de un mayor riesgo de infarto de miocardio.
B. Metformina disminuye la producción de glucosa hepática.
C. Metformina puede usarse con seguridad en pacientes con disfunción renal.
D. El aumento de peso es un efecto adverso frecuente.

Respuesta correcta = B. Metformina funciona al inhibir la gluconeogénesis hepática. Los principales efectos adversos relacionados con metformina son gastrointestinales y, en casos raros, acidosis láctica. Metformina no se acompaña de una advertencia para un mayor riesgo de infarto de miocardio (este es el caso con rosiglitazona). Metformina está contraindicada en la disfunción renal debido al riesgo de acidosis láctica. A diferencia de las sulfonilureas y la insulina, el aumento de peso no es un efecto adverso y algunos pacientes más bien pierden peso debido a sus efectos gastrointestinales secundarios.

24.5 ¿Cuál es el agente oral más apropiado para el manejo de la diabetes tipo 2 en pacientes sin otros trastornos comórbidos?

A. Glipizida
B. Empagliflozina
C. Metformina

D. Pioglitazona

Respuesta correcta = C. Metformina es el agente inicial preferido para el manejo de la diabetes tipo 2. Véase la figura 24-15.

24.6 Una mujer de 64 años de edad con antecedentes de diabetes tipo 2 se diagnostica con insuficiencia cardiaca. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería una mala elección para controlar su diabetes?

A. Exenatida
B. Gliburida
C. Pioglitazona
D. Insulina

Respuesta correcta = C. Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) pueden causar retención de líquidos y conducir al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Deben usarse con precaución y reducir la dosis, si acaso, en pacientes con insuficiencia cardiaca. Exenatida, gliburida e insulina no tienen precauciones para su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca.

24.7 KD es un hombre de 69 años de edad con diabetes tipo 2 y pancreatitis crónica. ¿Cuál de los siguientes medicamentos para diabetes está contraindicado en este paciente?

A. Glipizida
B. Insulina lispro
C. Metformina
D. Dulaglutida

Respuesta correcta = D. Dulaglutida es un agonista del receptor de péptido similar al glucagón 1. Aunque infrecuente, los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 se han relacionado con pancreatitis y deben evitarse en pacientes con pancreatitis crónica. Glipizida, insulina lispro y metformina no se han relacionado con un aumento en el riesgo de pancreatitis.

24.8 ¿Cuál de los siguientes fármacos para diabetes tiene MENOS probabilidades de causar aumento de peso?

A. Liraglutida
B. Pioglitazona
C. Repaglinida
D. Insulina glulisina

Respuesta correcta = A. Los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón 1 suelen relacionarse con pérdida de peso debido a su capacidad para fomentar la saciedad. Todos los demás agentes se relacionan con aumento de peso.

24.9 HB es una mujer obesa de 55 años de edad que ha tenido diabetes tipo 2 durante 10 años. A la fecha se le está tratando con metformina, pero su HbA_{1c} está por arriba del objetivo. Tiene antecedentes de insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su médico quisiera agregar un fármaco que no le provoque ningún aumento de peso. ¿Cuál de los siguientes sería más apropiado para controlar la diabetes de HB?

A. Linagliptina
B. Glimepirida
C. Pioglitazona
D. Insulina inhalada

Respuesta correcta = A. Linagliptina es un inhibidor de DPP-4 y esta clase de medicamentos es efectiva para reducir las concentraciones de HbA_{1c} sin causar aumento de peso (suelen ser neutrales al peso). Las sulfonilureas (glimepirida) se relacionan con aumento de peso y deben evitarse en esta paciente obesa. Las tiazolidinedionas (pioglitazona) deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca. Debido al potencial de broncoespasmo relacionado con la insulina inhalada, debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

24.10 ¿Cuál de los siguientes medicamentos para la diabetes se empareja de forma más apropiada con un efecto adverso relacionado con su uso?

A. Canagliflozina, infecciones urinarias.
B. Nateglinida, insuficiencia cardiaca.
C. Glipizida, pérdida de peso.
D. Liraglutida, acidosis láctica.

Respuesta correcta = A. Los efectos adversos de canagliflozina son infecciones micóticas genitales, infecciones urinarias y frecuencia urinaria. Nateglinida puede causar hipoglucemia, pero no se ha relacionado con insuficiencia cardiaca. Las sulfonilureas se relacionan con aumento de peso. La acidosis láctica es un efecto secundario raro pero grave de metformina (no liraglutida).

Estrógenos y andrógenos

Karen Whalen

25

I. GENERALIDADES

Los estrógenos y los andrógenos son hormonas sexuales producidas por las gónadas. Estas hormonas son necesarias para la concepción, la maduración embrionaria y el desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias en la pubertad. Las hormonas sexuales se usan con fines terapéuticos para anticoncepción, manejo de los síntomas menopáusicos y terapia de reemplazo en la deficiencia hormonal. Varios antagonistas son efectivos en el tratamiento o prevención de los cánceres con respuesta hormonal. Las hormonas sexuales se sintetizan a partir del precursor, colesterol, en una serie de pasos que incluyen acortamiento de la cadena lateral de hidrocarburo e hidroxilación del núcleo esteroideo. La aromatización es el último paso en la síntesis de estrógeno. La figura 25-1 enlista las hormonas sexuales que se analizan en este capítulo.

II. ESTRÓGENOS

Estradiol es el estrógeno más potente producido y secretado por los ovarios. Es el principal estrógeno en las mujeres premenopáusicas. *Estrona* es un metabolito de *estradiol* que tiene aproximadamente un tercio de la potencia estrogénica de *estradiol. Estrona* es el principal estrógeno circulante después de la menopausia y se genera sobre todo por la conversión de dehidroepiandrosterona en el tejido adiposo. *Estriol*, otro metabolito de *estradiol*, es significativamente menos potente de lo que es *estradiol.* Se presenta en cantidades significativas durante el embarazo, debido a que es sintetizado por la placenta. Los estrógenos sintéticos, como *etinilestradiol*, pasan por menos metabolismo de primer paso que las hormonas que ocurren de forma natural y, por lo tanto, son efectivos cuando se administran por vía oral a menores dosis.

ESTRÓGENOS

Estrógenos conjugados PREMARIN
Estrógenos esterificados MENEST
Estradiol (oral) ESTRACE
Estradiol (tópico) DIVIGEL, ESTROGEL
Estradiol (transdérmico) ALORA, CLIMARA, VIVELLE
Estradiol (vaginal) ESTRACE, ESTRING, FEMRING, VAGIFEM
Estropipato SOLO GENÉRICO
*Etinilestradiol**

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Clomifeno CLOMID
Ospemifeno OSPHENA
Raloxifeno EVISTA
Tamoxifeno SOLO GENÉRICO

PROGESTÁGENOS

*Desogestrel*** DESOGEN
*Dienogest*** NATAZIA
*Drospirenona*** YASMIN, YAZ
Etonogestrel (subdérmico) NEXPLANON
*Etonogestrel** (anillo vaginal)* NUVARING
Levonorgestrel PLAN B ONE-STEP
Levonorgestrel (DIU) KYLEENA, LILETTA, MIRENA, SKYLA
Medroxiprogesterona DEPO-PROVERA, PROVERA
*Norelgestromina** (transdérmica)* XULANE
Noretindrona MICRONOR
*Noretindrona*** ORTHO-NOVUM, TRI-NORINYL
Acetato de noretindrona AYGESTIN
*Acetato de noretindrona*** FEMHRT, LOESTRIN
*Norgestimato*** ORTHO TRI-CYCLEN, SPRINTEC
*Norgestrel*** LO/OVRAL
Progesterona PROMETRIUM

AGONISTA/ANTAGONISTA DE PROGESTERONA

Acetato de ulipristal ELLA

Figura 25-1
Resumen de hormonas sexuales. *Disponible en muchas combinaciones con una progestina. **Disponible en combinación con *etinilestradiol*. [Nota: *Dienogest* está disponible en combinación con *valerato de estradiol*]. DIU = dispositivo intrauterino. (*La figura continúa en la página siguiente*).

A. Mecanismo de acción

Después de la disociación de sus sitios de unión en la globulina de unión a hormona sexual o albúmina en plasma, las hormonas esteroideas (p. ej., *estradiol*) se difunden a través de la membrana celular y se unen con alta afinidad a proteínas receptoras nucleares específicas (figura 25-2). El complejo de receptor-esteroide activado interactúa con cromatina nuclear para iniciar la síntesis de ARN específica de hormonas. Esto resulta en la síntesis de proteínas específicas que median un número de funciones fisiológicas. [Nota: las hormonas esteroideas pueden provocar la síntesis de diferentes especies de ARN en diversos tejidos blanco y, por lo tanto, son tanto específicas de receptor como de tejido]. Se ha identificado otras vías que requieren de estas hormonas que conducen a acciones más rápidas.

B. Usos terapéuticos

Los estrógenos se usan con mayor frecuencia para anticoncepción y el tratamiento hormonal posmenopáusico. En el pasado, los estrógenos se usaban ampliamente

para la prevención de la osteoporosis; sin embargo, debido a los riesgos relacionados con el tratamiento con estrógeno, las guías actuales recomiendan usar otros tratamientos, como bisfosfonatos (*véase* el capítulo 27).

1. **Tratamiento hormonal posmenopáusico:** la indicación primaria para el tratamiento con estrógeno en mujeres posmenopáusicas son los síntomas menopáusicos, como inestabilidad vasomotora (p. ej., "bochornos") y atrofia vaginal (figura 25-3). Una preparación oral frecuente que se usa para el tratamiento de los síntomas menopáusicos son los *estrógenos equinos conjugados* (que se obtienen de la orina de yeguas preñadas), que contiene sobre todo ésteres de sulfato de *estrona* y *equilina.* Otras preparaciones orales basadas en *estrona* incluyen *estrógenos esterificados* y *estropipato.* Las preparaciones transdérmicas de *estradiol* también son efectivas para tratar los síntomas menopáusicos. Para las mujeres con un útero intacto, siempre se incluye un progestágeno con el tratamiento con estrógeno, debido a que la combinación reduce el riesgo de carcinoma endometrial relacionado con estrógeno sin oposición. Las mujeres que se han sometido a histerectomía pueden usar estrógeno solo. [Nota: la potencia del estrógeno usado en el tratamiento con hormonas es sustancialmente menor que el estrógeno usado en la anticoncepción. Así, los efectos adversos del tratamiento de restitución de estrógeno suelen ser menos pronunciados que aquellos que se ven en las mujeres que toman estrógeno para fines anticonceptivos]. El uso del tratamiento con hormonas se ha relacionado con un mayor riesgo de evento cardiovascular y cáncer mamario. De este modo, debe prescribirse tratamiento con hormonas en la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible para aliviar los síntomas menopáusicos. Las mujeres que solo tienen síntomas urogenitales, como atrofia vaginal, debe tratarse con estrógenos vaginales más que sistémicos para minimizar los riesgos de uso.

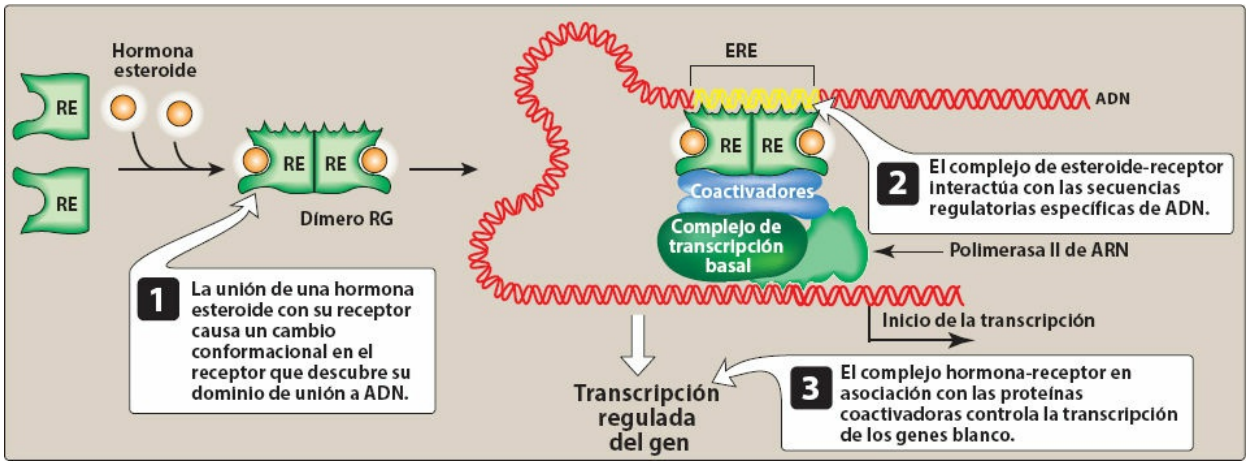


Figura 25-2
Regulación transcripcional por receptores intracelulares de hormona esteroide. ERE = elemento de respuesta de estrógeno; RE = receptor de estrógeno; RG = receptor de glucocorticoide.

2. **Anticoncepción:** la combinación de un estrógeno y una progesterona proporciona anticoncepción efectiva a través de la vía oral, transdérmica o

vaginal.

3. **Otros usos:** el tratamiento con estrógenos que simulan el patrón cíclico natural, y por lo general en combinación con una progesterona, se instituye para estimular el desarrollo de las características sexuales secundarias en mujeres jóvenes con hipogonadismo primario. De forma similar, el tratamiento de restitución se usa para mujeres que tienen deficiencias hormonales debido a menopausia quirúrgica o insuficiencia ovárica prematura.

C. Farmacocinética

1. **Estrógenos que ocurren de forma natural:** estos agentes y sus derivados esterificados o conjugados se absorben con facilidad a través de las vías gastrointestinales, la piel y las membranas mucosas. Cuando se toma por vía oral, *estradiol* se metaboliza con rapidez (y se inactiva de forma parcial) por las enzimas microsomales del hígado. *Estradiol* micronizado tiene menor biodisponibilidad. Aunque *estradiol* está sujeto a un metabolismo de primer paso, sigue siendo efectivo cuando se toma por vía oral.
2. **Estrógenos sintéticos:** estos compuestos, como *etinilestradiol* y *valerato de estradiol* se absorben bien después de su administración oral. *Valerato de estradiol* es un profármaco de *estradiol* que se escinde con rapidez a *estradiol* y ácido valérico. Los estrógenos sintéticos son liposolubles, se almacenan en el tejido adiposo y se liberan lentamente. Estos compuestos tienen una acción prolongada y una mayor potencia en comparación con los estrógenos naturales.
3. **Metabolismo:** la biodisponibilidad de *estradiol* después de su administración oral es baja debido al metabolismo de primer paso. Para reducir el metabolismo de primer paso, *estradiol* puede administrarse a través de un parche transdérmico, formulación tópica (gel o aerosol), preparación intravaginal (tableta, crema o anillo) o inyección. Después de su administración oral, *estradiol* se metaboliza a *estrona* y *estriol.* Los estrógenos se transportan en la sangre unidos a albúmina sérica o a globulina de unión a hormonas sexuales. *Estradiol* y sus metabolitos pasan de forma subsecuente por conjugación de glucurónico y sulfato. Además, menores cantidades de *estrona* y *estriol* son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 hepática. Los metabolitos se excretan sobre todo en la orina. Los metabolitos de glucurónido y sulfato también están sujetos a recirculación enterohepática. Estos compuestos se secretan hacia la bilis, hidrolizados por las bacterias del intestino y después se reabsorben.

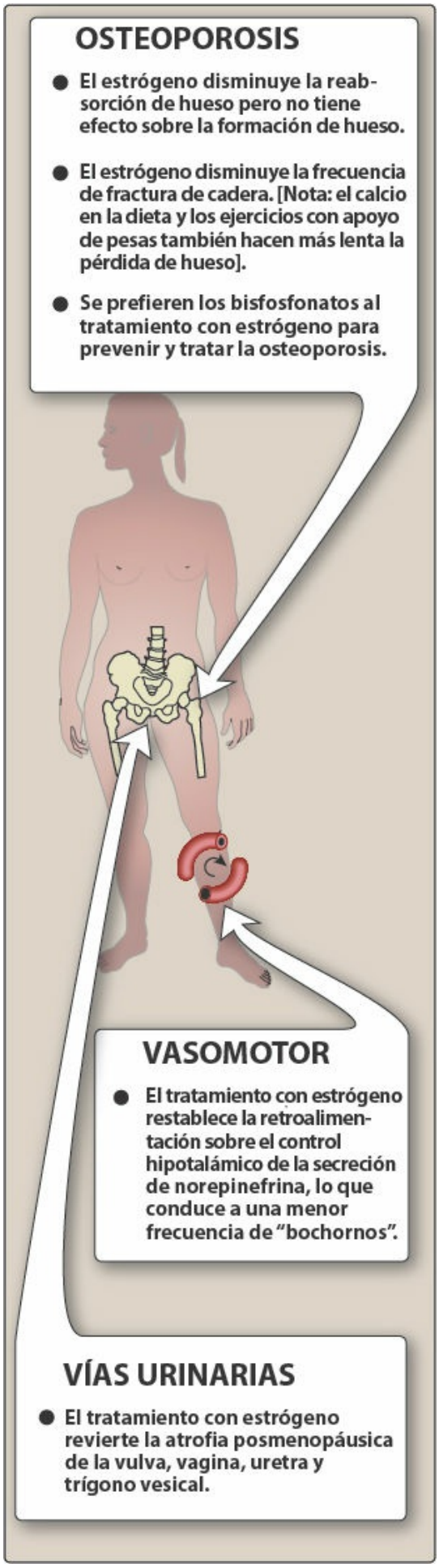

OSTEOPOROSIS
El estrógeno disminuye la reabsorción de hueso pero no tiene efecto sobre la formación de hueso.
El estrógeno disminuye la frecuencia de fractura de cadera. [Nota: el calcio en la dieta y los ejercicios con apoyo de pesas también hacen más lenta la pérdida de hueso].
Se prefieren los bisfosfonatos al tratamiento con estrógeno para prevenir y tratar la osteoporosis.
VASOMOTOR
El tratamiento con estrógeno restablece la retroalimentación sobre el control hipotalámico de la secreción de norepinefrina, lo que conduce a una menor frecuencia de "bochornos".
VÍAS URINARIAS
El tratamiento con estrógeno revierte la atrofia posmenopáusica de la vulva, vagina, uretra y trígono vesical.

Figura 25-3
Beneficios relacionados con la restitución posmenopáusica de estrógenos.

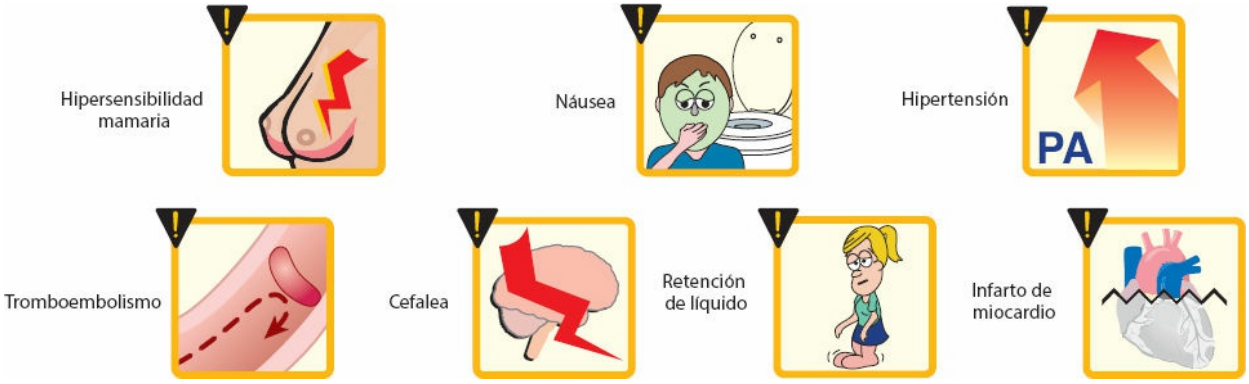


Figura 25-4
Algunos efectos adversos relacionados con tratamiento con estrógeno. PA = presión arterial.

D. Efectos adversos

La náusea y la hipersensibilidad mamarias están entre los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con estrógeno. Además, el riesgo de eventos tromboembólicos, infarto de miocardio y cáncer mamario y endometrial aumenta con el uso de tratamiento con estrógeno. [Nota: el mayor riesgo de cáncer endometrial puede compensarse al incluir un progestágeno junto con el tratamiento con estrógenos]. Otros efectos del tratamiento con estrógeno se muestran en la figura 24-4.

III. MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno son una clase de compuestos relacionados con el estrógeno que exhiben un agonismo o antagonismo selectivo por los receptores de estrógeno dependiendo del tipo de tejido. Esta categoría incluye *tamoxifeno, raloxifeno, basedoxifeno, clomifeno* y *ospemifeno.*

A. Mecanismo de acción

Tamoxifeno y *raloxifeno* compiten con el estrógeno por la unión al receptor de estrógeno en el tejido mamario. [Nota: el crecimiento mamario normal es estimulado por estrógenos. Por lo tanto, algunos tumores mamarios que responden a hormonas presentan regresión después del tratamiento con estos agentes]. Además, *raloxifeno* actúa como un agonista de estrógeno en hueso, lo que conduce a una disminución en la resorción ósea, aumento de la densidad ósea y disminución de las fracturas vertebrales (figura 25-5). A diferencia del estrógeno y *tamoxifeno, raloxifeno* no estimula el crecimiento del endometrio y, por lo tanto, no predispone a cáncer endometrial. *Raloxifeno* también reduce el colesterol sérico total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Al igual que *raloxifeno, bazedoxifeno* antagoniza la acción del estrógeno sobre el útero. El fármaco reduce

el riesgo de hiperplasia endometrial con el uso de estrógeno. *Clomifeno* actúa como un agonista parcial de estrógeno e interfiere con la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo. Este efecto aumenta la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas y de las gonadotropinas, con lo que conduce a la estimulación de la ovulación.

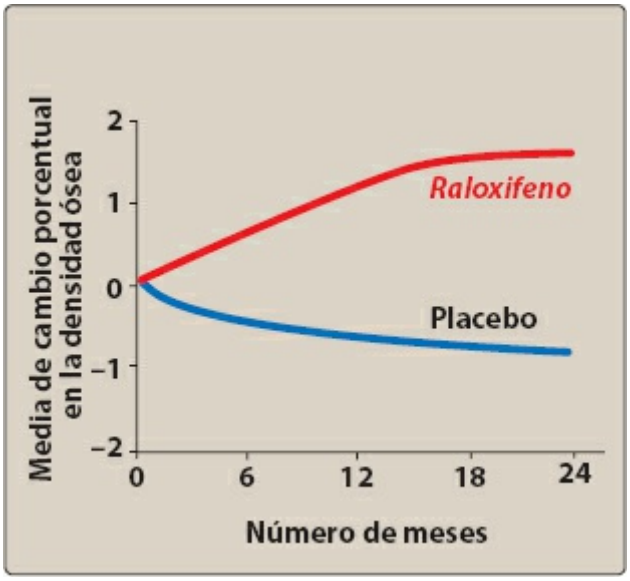


Figura 25-5
La densidad del hueso de la cadera aumenta con *raloxifeno* en mujeres posmenopáusicas.

B. Usos terapéuticos

Tamoxifeno se usa a la fecha en el tratamiento del cáncer mamario metastásico o como tratamiento coadyuvante después de mastectomía o radiación para el cáncer mamario. Tanto *tamoxifeno* como *raloxifeno* pueden usarse como tratamiento profiláctico para reducir el riesgo de cáncer mamario en pacientes de alto riesgo. *Raloxifeno* también está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Clomifeno* se usa en el tratamiento de la infecundidad. *Ospemifeno* está indicado para el tratamiento de dispareunia (coito doloroso) relacionada con la menopausia. *Bazedosifeno* está disponible en un producto de combinación con *estrógenos conjugados.* La combinación está indicada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en mujeres con un útero intacto.

C. Farmacocinética

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno se absorben con rapidez después de su administración oral. *Tamoxifeno* se metaboliza extensamente por el sistema del citocromo P450, lo que incluye la formación de metabolitos activos a través de las isoenzimas CYP3A4/5 y CYP2D6. [Nota: los pacientes con un polimorfismo genético en CYP2D6 pueden producir menos metabolito activo, lo que resulta en una menor actividad de *tamoxifeno*]. *Raloxifeno* se convierte con rapidez a conjugados de glucurónido a través de metabolismo de primer paso. Estos agentes pasan por ciclado enterohepático y la vía primaria de excreción es a

través de la bilis hacia las heces.

D. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes de *tamoxifeno* son los bochornos y la náusea. Debido a su actividad estrogénica en el endometrio, se han informado hiperplasia endometrial y neoplasias con el tratamiento con *tamoxifeno*. Esto ha llevado a recomendaciones para limitar la duración que se toma el fármaco para algunas indicaciones. Debido a que se metaboliza por varias isoenzimas CYP450, *tamoxifeno* está sujeto a muchas interacciones farmacológicas. [Nota: *tamoxifeno* también es un inhibidor de P-glucoproteína]. Algunos inhibidores de CYP450 pueden prevenir la formación de metabolitos activos de *tamoxifeno* y posiblemente reducir la eficacia (p. ej., *amiodarona, haloperidol, paroxetina*). Los bochornos y los calambres en las piernas son los efectos adversos más frecuentes con *raloxifeno*. Además, hay un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Las mujeres con antecedentes previos o activos de eventos tromboembólicos venosos no deben tomar el fármaco. Los efectos adversos de *clomifeno* están relacionados con la dosis e incluyen cefalea, náusea, bochornos vasomotores, alteraciones visuales y aumento de tamaño del ovario. El uso de *clomifeno* aumenta el riesgo de gestación múltiple, por lo general gemelar. *Ospemifeno* puede estimular el crecimiento endometrial y debe considerarse la adición de un progestágeno en mujeres con un útero intacto.

IV. PROGESTÁGENOS

Progesterona, el progestágeno natural, se produce en respuesta a la hormona luteinizante (LH) tanto por mujeres (secretada por el cuerpo lúteo, sobre todo durante la segunda mitad del ciclo menstrual y por la placenta) y por hombres (secretada por los testículos). También se sintetiza por la corteza suprarrenal en ambos sexos.

A. Mecanismo de acción

Los progestágenos ejercen sus efectos de una forma análoga a la de otras hormonas esteroides. En mujeres, la progesterona promueve el desarrollo de un endometrio secretor que puede acomodar la implantación de un embrión de formación reciente. Las concentraciones elevadas de progesterona que se liberan durante la segunda mitad del ciclo menstrual (la fase lútea) inhiben la producción de gonadotropina y, por lo tanto, previenen la ovulación ulterior. Si la concepción tiene lugar, la progesterona sigue secretándose, manteniendo el endometrio en un estado favorable para la continuación del embarazo y la reducción de las contracciones uterinas. Si no tiene lugar la concepción, la liberación de progesterona del cuerpo lúteo cesa de forma abrupta. La declinación de la progesterona estimula el inicio de la menstruación. En la figura 25-6 se resumen las hormonas producidas durante el ciclo menstrual.

B. Usos terapéuticos

Los principales usos clínicos de los progestágenos son para anticoncepción o para

tratamiento de restitución hormonal. Tanto para la anticoncepción como para el tratamiento hormonal, los progestágenos suelen usarse en combinación con estrógenos. No se usa progesterona como un tratamiento anticonceptivo debido a su metabolismo rápido, lo que resulta en una baja biodisponibilidad. Los progestágenos sintéticos (esto es, las progestinas) usados para anticoncepción son más estables al metabolismo de primer paso, permitiendo menores dosis cuando se administran por vía oral. Estos agentes incluyen *desogestrel, fienogest, drospirenona, levonorgestrel, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestimato* y *norgestrel. Acetato de medroxiprogesterona* es un anticonceptivo inyectable y la forma oral es un componente frecuente de progestina en el tratamiento con hormonas en la posmenopausia. Los progestágenos también se usan para el control del sangrado uterino disfuncional, el tratamiento de la dismenorrea y el manejo de la endometriosis y la infecundidad.

C. Farmacocinética

Una preparación micronizada de *progesterona* se absorbe con rapidez después de su administración oral. Tiene una vida media breve en plasma y es metabolizada por el hígado a pregnanediol y conjugados de glucurónido y sulfato. Los metabolitos se excretan sobre todo en la orina. Las progestinas sintéticas se metabolizan con menor rapidez. El *acetato de medroxiprogesterona* oral tiene una vida media de 30 horas. Cuando se inyecta intramuscular o subcutánea, el fármaco tiene una vida media de alrededor de 40 a 50 días y proporciona anticoncepción por aproximadamente 3 meses. Las otras progestinas tienen vida media de 7 a 30 horas, permitiendo una dosificación de una vez al día.

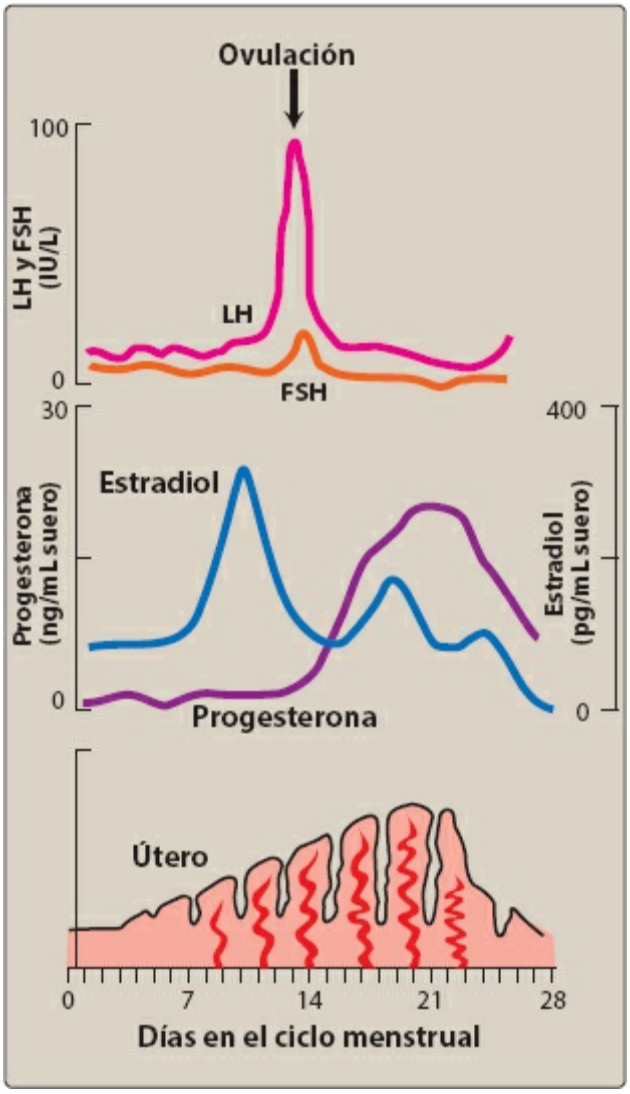


Figura 25-6
El ciclo menstrual con concentraciones plasmáticas de hormonas hipofisarias y ováricas y una representación esquemática de los cambios en la morfología del recubrimiento uterino. FSH = hormona foliculoestimulante; LH = hormona luteinizante.

D. Efectos adversos

Los principales efectos adversos relacionados con el uso de progestinas son cefalea, depresión, aumento de peso y cambios en la libido (figura 25-7). Las progestinas que se derivan de 10-nortestosterona (p. ej., *noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel, levonorgestrel*) poseen cierta actividad androgénica debido a su similitud estructural con *testosterona* y pueden causar acné e hirsutismo. Las progestinas menos androgénicas, como *norgestimato* y *drospirenona*, pueden preferirse en mujeres con acné. *Drospirenona* puede aumentar el potasio sérico debido a sus efectos antimineralocorticoides y el uso concurrente con otros fármacos que aumentan el potasio (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) pueden aumentar el riesgo de hiperpotasiemia.

E. Antiprogestina

Mifepristona (también designada RU-486) es un antagonista de progesterona. La administración de este fármaco resulta en la terminación del embarazo debido a interferencia con la progesterona necesaria para mantener el embarazo. *Mifepristona* a menudo se combina con el análogo de prostaglandina *misoprostol* para inducir contracciones uterinas. Los principales eventos adversos son dolor abdominal, sangrado uterino y la posibilidad de un aborto incompleto.

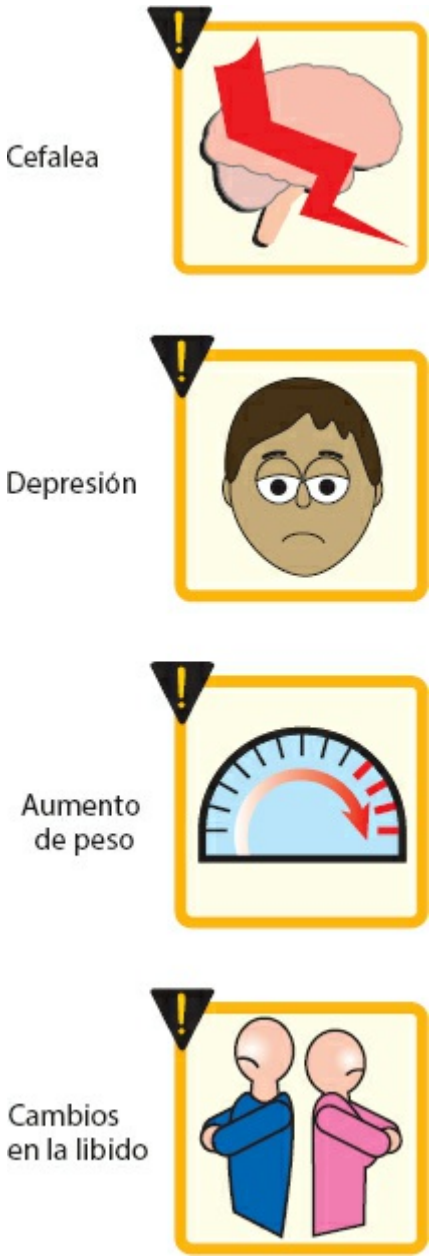


Figura 25-7
Algunos efectos adversos relacionados con tratamiento con progestina.

V. ANTICONCEPTIVOS

Los anticonceptivos pueden ser hormonales o no hormonales (p. ej., condón, diafragma, esponja anticonceptiva y dispositivo intrauterino de cobre). En la figura 25-8 se delinea la frecuencia de uso para varios métodos hormonales y no hormonales

de anticoncepción. Más adelante se proporciona una revisión general de los métodos hormonales de anticoncepción.

A. Tipos de anticonceptivos hormonales

1. **Anticonceptivos orales de combinación:** una combinación de estrógeno y progestina es el tipo más frecuente de anticonceptivo oral. [Nota: el estrógeno más frecuente en las píldoras en combinación es *etinilestradiol.* Las progestinas más frecuentes son *noretindrona, acetato de noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato* y *drospirenona*]. Estas preparaciones son altamente efectivas para lograr la anticoncepción (figura 25-9). Las píldoras monofásicas en combinación contienen una dosis constante de estrógeno y progestina que se administran a lo largo de 21 a 24 días. Los productos anticonceptivos orales trifásicos buscan imitar el ciclo femenino natural y suelen contener una dosis constante de estrógeno con dosis cada vez mayores de progestina que se administran a lo largo de 21 días. Con la mayoría de los anticonceptivos orales, las píldoras activas se toman durante 21 a 24 días, seguidas por 4 a 7 días de placebo, para un esquema total de 28 días. Ocurre sangrado por supresión durante el intervalo libre de hormonas (placebo). El uso de anticoncepción de ciclo extendido (84 píldoras seguidas por 7 días de placebo) resulta en sangrado por supresión menos frecuente. También se cuenta con un producto anticonceptivo oral continuo (se toman píldoras activas cada día).

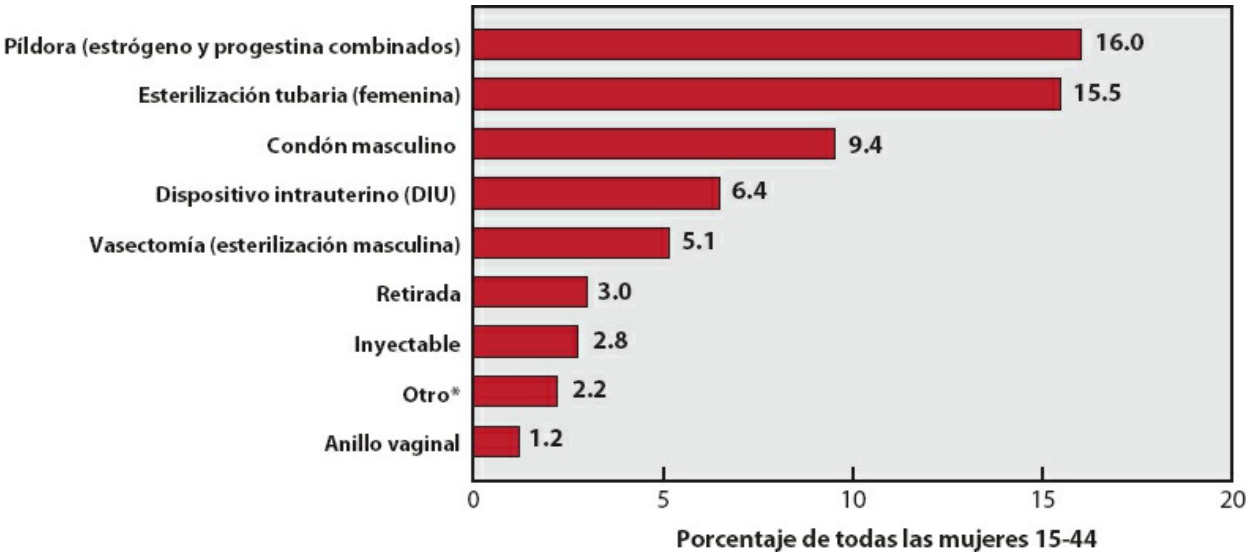


Figura 25-8
Comparación del uso de anticonceptivos entre mujeres estadounidenses de 15 a 44 años de edad. *Métodos de parche, implante, conocimiento de la fecundidad y otros métodos de barrera (p. ej., diafragma).

2. **Parche transdérmico:** el parche transdérmico anticonceptivo contiene *etinilestradiol* y la progestina *norelgestromina.* Durante el ciclo de 28 días se aplica un parche cada semana durante 3 semanas en el abdomen, parte superior del torso o glúteo. No se usa ningún parche durante la cuarta semana y ocurre sangrado por supresión. El parche transdérmico tiene una eficacia comparable a la de los anticonceptivos orales, pero es menos efectivo en mujeres que pesan más de 90 kg. La exposición total a estrógenos con el parche transdérmico

puede ser significativamente mayor que lo que se observa con anticonceptivos orales.

3. **Anillo vaginal:** el anillo vaginal anticonceptivo contiene *etinilestradiol* y *etonogestrel.* El anillo se inserta en la vagina y se deja en su sitio durante 3 semanas. Después de 3 semanas, el anillo se retira y ocurre sangrado por supresión durante la cuarta semana.

4. **Píldoras con solo progestina:** las píldoras con solo progestina (la "minipíldora") contienen una progestina, por lo general *noretindrona* y se administran a diario para suministrar una dosis baja continua del fármaco. Estas preparaciones son menos efectivas que los anticonceptivos orales de combinación y los ciclos menstruales irregulares pueden ser más frecuentes. Las píldoras de solo progestina pueden usarse en pacientes que están amamantando (a diferencia del estrógeno, las progestinas no tienen un efecto sobre la producción de leche) o tienen intolerancia o contraindicaciones a los productos que contienen estrógeno.

5. **Progestina inyectable:** *acetato de medroxiprogesterona* es un anticonceptivo que se administra mediante una inyección por vía intramuscular o subcutánea cada 3 meses. Este producto proporciona concentraciones elevadas de forma sostenida de progestina y muchas mujeres experimentan amenorrea con *acetato de medroxiprogesterona.* Además, el retorno de la fecundidad puede retrasarse durante varios meses después de la descontinuación. El aumento de peso es un efecto adverso frecuente. *Acetato de medroxiprogesterona* puede contribuir a pérdida ósea y predisponer a las pacientes a osteoporosis o fracturas. Por lo tanto, el fármaco no debe continuarse por más de 2 años a menos que la paciente no sea capaz de tolerar otras opciones anticonceptivas.

6. **Implantes de progestina:** después de la colocación subdérmica en la parte superior del brazo, el implante de *etonogestrel* ofrece anticoncepción por hasta 3 años. El implante es tan confiable como la esterilización y el efecto anticonceptivo es reversible cuando se retira. [Nota: los implantes de progestina y los dispositivos intrauterinos se conocen como anticonceptivos reversibles de acción prolongada]. Los efectos adversos incluyen sangrado menstrual irregular y cefaleas. El implante de *etonogestrel* no se ha estudiado en mujeres que pesan más de 130% del peso corporal ideal y puede ser menos efectivo en esta población.

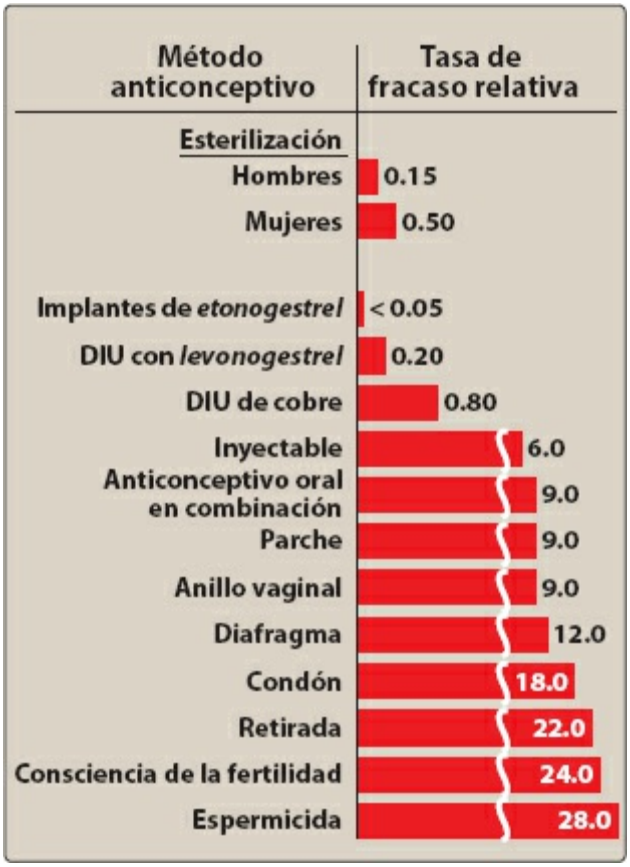


Figura 25-9
Comparación de la tasa de fracaso para varios métodos de anticoncepción con uso típico. *Las barras más largas* indican una mayor tasa de fracaso, esto es, más embarazos.

7. **Dispositivo intrauterino con progestina:** varios dispositivos intrauterinos que liberan *levonorgestrel* ofrecen un método altamente efectivo de anticoncepción por 3 a 5 años. Este es un método adecuado de anticoncepción para mujeres que desean anticoncepción a largo plazo. Debe evitarse en pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria o un antecedente de embarazo ectópico. El dispositivo intrauterino de *levonorgestrel* es un tratamiento altamente efectivo para el sangrado menstrual abundante. [Nota: el dispositivo intrauterino de cobre no hormonal proporciona anticoncepción por hasta 10 años].

8. **Anticoncepción poscoital:** la anticoncepción de urgencia o postcoital reduce la probabilidad de embarazo entre 0.2 y 3% después del coito sin anticoncepción efectiva (figura 25-10). El método más frecuente de anticoncepción de urgencia usa una sola dosis elevada de *levonorgestrel.* Para efectividad máxima, la anticoncepción de urgencia debe tomarse tan pronto como sea posible después del coito sin protección y de preferencia en un lapso de 72 horas. Los esquemas de anticoncepción de urgencia con *levonorgestrel* por lo general son mejor tolerados que los esquemas de combinación de estrógeno-progestina. Un anticonceptivo de urgencia alternativo es el agonista/ antagonista de progesterona *ulipristal.* Está indicado para anticoncepción de urgencia en un lapso de 5 días del coito sin protección.

B. Mecanismo de acción

El estrógeno administrado por vía exógena en anticonceptivos proporciona retroalimentación negativa que embota la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) por la glándula hipófisis y progestina inhibe la secreción de LH, con lo que se previene la ovulación. Progestina también espesa el moco cervicouterino, con lo que obstaculiza el transporte de los espermatozoides. La retirada de la progestina estimula el sangrado menstrual durante la semana con placebo.

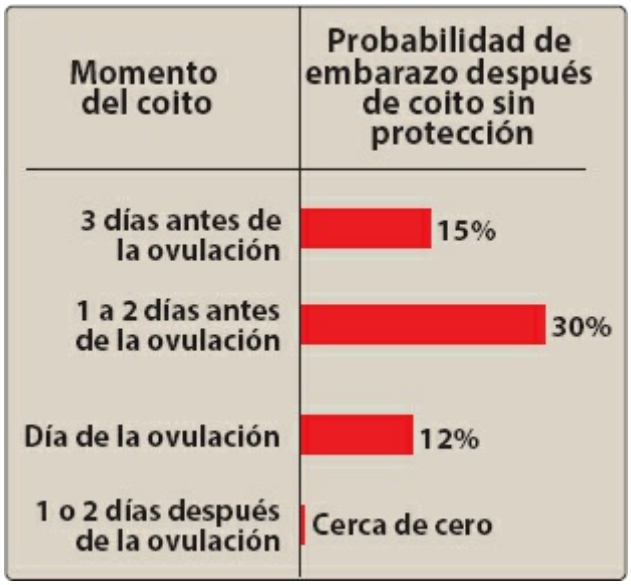


Figura 25-10
Riesgo de embarazo después de coito sin protección en parejas jóvenes a mediados de la segunda década de vida.

C. Efectos adversos

La incidencia de efectos adversos con anticonceptivos se determina por los compuestos y las combinaciones específicos utilizados. Los efectos adversos más frecuentes con estrógenos son plenitud mamaria, retención de líquidos, cefalea y náusea. También puede ocurrir aumento de la presión arterial. Las progestinas pueden relacionarse con depresión, cambios en la libido, hirsutismo y acné. Aunque raros, pueden ocurrir tromboembolismo, tromboflebitis, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral con el uso de los anticonceptivos que contienen estrógeno. Estos efectos adversos graves son más frecuentes entre mujeres que tienen más de 35 años de edad y fuman y deben evitarse los anticonceptivos que contienen estrógeno en esta población. Se prefieren los productos de solo progestina en mujeres mayores que fuman, debido a un menor riesgo de efectos adversos graves. La incidencia de cáncer cervicouterino puede aumentar con los anticonceptivos hormonales debido a que las mujeres tienen menos probabilidades de usar métodos anticonceptivos de barrera que reducen la exposición al virus del papiloma humano, el principal factor de riesgo para cáncer cervicouterino. [Nota: los anticonceptivos orales se relacionan con un riesgo disminuido de cáncer endometrial y ovárico]. Los anticonceptivos orales están contraindicados en presencia de enfermedad cerebrovascular y tromboembólicas,

neoplasias dependientes de estrógeno, enfermedad hepática y embarazo. Los fármacos que inducen la isoenzima CYP3A4 (p. ej., *rifampicina* y *bosentán*) reducen de forma significativa la eficacia de los anticonceptivos orales. El uso concurrente de estos agentes con anticonceptivos orales debe evitarse, o debe utilizarse un método de barrera alternativo de anticoncepción. Los antibióticos que alteran la flora gastrointestinal normal pueden reducir el reciclado enterohepático de estrógeno, con lo que disminuye la efectividad de los anticonceptivos orales. Los pacientes deben saber sobre la posible interacción entre los antibióticos y los anticonceptivos orales, junto con la necesidad potencial de un método alternativo de anticoncepción durante el tratamiento con antibióticos.

VI. ANDRÓGENOS

Los andrógenos son un grupo de esteroides que tienen efectos anabólicos o masculinizantes o los dos en mujeres y hombres. *Testosterona*, el andrógeno más importante en humanos, se sintetiza por las células de Leydig en los testículos y, en menores cantidades, por las células tecales en los ovarios y por la glándula suprarrenal en ambos sexos. Otros andrógenos secretados por los testículos son 5α-dihidrotestosterona (DHT), androstenediona y DHEA en pequeñas cantidades. En hombres adultos, la secreción de *testosterona* por las células de Leydig está controlada por la hormona liberadora de gonadotropina desde el hipotálamo, que estimula la glándula hipófisis anterior y secreta FSH y LH. *Testosterona* o su metabolito activo, DHT, inhibe la producción de estas hormonas tróficas específicas a través de un asa de retroalimentación negativa y, por lo tanto regula la producción de *testosterona* (figura 25-11). Se requieren andrógenos para 1) maduración normal en el hombre, 2) producción de espermatozoides, 3) aumento de la síntesis de proteínas musculares y hemoglobina y 4) resorción ósea disminuida. Las modificaciones sintéticas de la estructura andrógena modifican la solubilidad y la susceptibilidad al metabolismo (con lo que se prolonga la vida media de la hormona) y separan los efectos anabólicos y androgénicos.

A. Mecanismo de acción

Al igual que los estrógenos y las progestinas, los andrógenos se unen a un receptor nuclear específico en una célula blanco. Aunque *testosterona* en sí misma es el ligando activo en el músculo y el hígado, en otros tejidos debe metabolizarse a sus derivados, como DHT. Por ejemplo, después de difundirse hacia las células de la próstata, las vesículas seminales, el epidídimo y la piel, *testosterona* se convierte por 5α-reductasa a DHT, que se une al receptor.

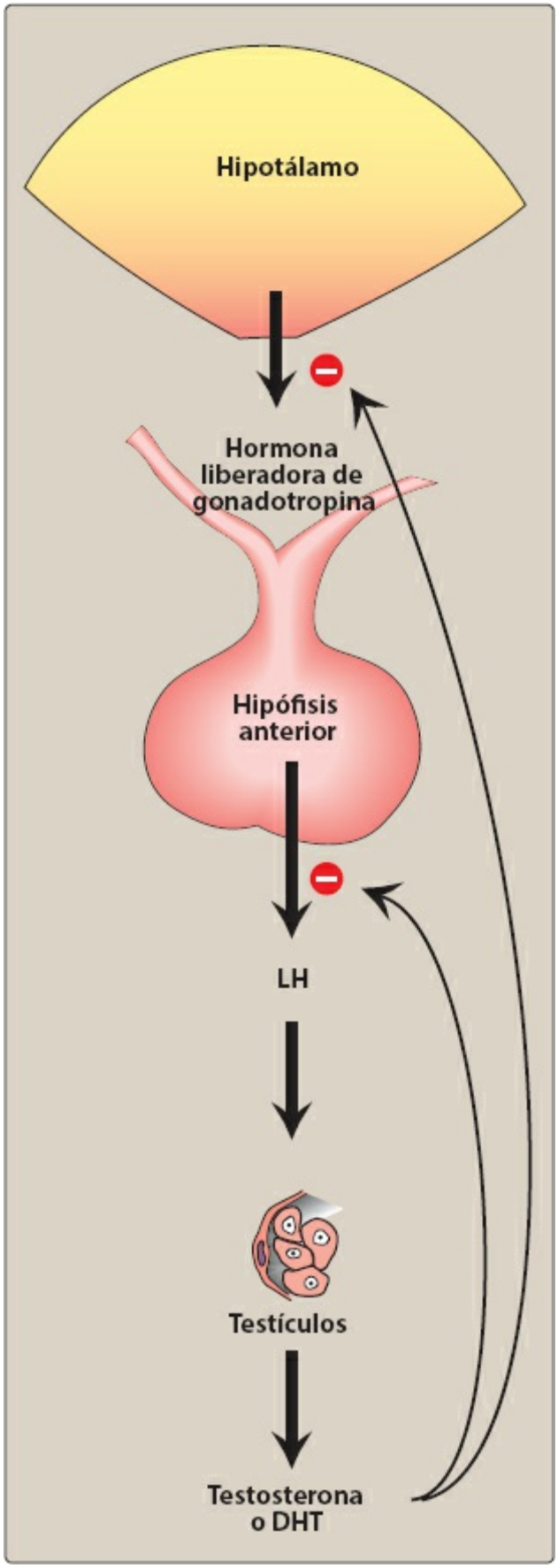


Figura 25-11
Regulación la secreción de *testosterona.* DHT = 5-α-dihidrotestosterona; LH = hormona luteinizante.

B. Usos terapéuticos

Los esteroides androgénicos se usan para hombres con hipogonadismo primario (causado por disfunción testicular) o hipogonadismo secundario (debido a insuficiencia del hipotálamo o la hipófisis). [Nota: la restitución de *testosterona* solo debe usarse para hombres con hipogonadismo relacionado con trastornos médicos y no *testosterona* baja relacionada con el envejecimiento]. Los esteroides anabólicos pueden usarse para tratar la emaciación crónica relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana o cáncer. Un uso no aprobado de los esteroides anabólicos es aumentar la masa corporal magra, la fuerza muscular y la resistencia en los atletas y fisicoculturistas (*véase* más adelante). Debido al uso inadecuado potencial de la *testosterona* y sus derivados estos agentes se clasifican como sustancias controladas. DHEA (un precursor de *testosterona* y estrógeno) se ha promovido como una hormona antienvejecimiento, así como un "potenciador del desempeño". Sin embargo, no hay evidencia definitiva de que haga más lento el envejecimiento o de que mejore el desempeño a dosis terapéuticas normales. Las formulaciones de *testosterona* o sus derivados (p. ej., *metiltestosterona*) pueden usarse en combinación con estrógeno para mujeres con síntomas menopáusicos que no responden al estrógeno por sí solo. *Danazol*, un andrógeno débil, se usa en el tratamiento de la endometriosis y la enfermedad mamaria fibroquística. [Nota: *danazol* también posee actividad antiestrogénica]. Entre los efectos adversos se encuentran aumento de peso, acné, disminución del tamaño mamario, voz más profunda, aumento de la libido y aumento del crecimiento del pelo.

C. Farmacocinética

1. **Testosterona:** este agente es ineficaz por vía oral debido a la inactivación por el metabolismo de primer paso. Por lo tanto, *testosterona* se administra mediante un parche transdérmico, gel o solución tópica, tableta bucal o gránulo implantable. Los ésteres de *testosterona* (p. ej., *cipionato* o *enantato de testosterona*) se administran por vía intramuscular. Las formulaciones esterificadas son más liposolubles y tienen una mayor duración de acción de hasta varias semanas. La figura 25-12 muestra las concentraciones séricas de *testosterona* que se alcanzan con inyecciones y con parche transdérmico en hombres hipogonadales. Los metabolitos activos de *testosterona* incluyen DHT y *estradiol*, con actividad relacionada con la formación de DHT. Los metabolitos inactivos se excretan sobre todo en la orina. *Testosterona* y sus ésteres demuestran una relación relativa 1:1 de actividad androgénica a anabólica.

2. **Derivados de testosterona:** la alquilación de la posición 17α de *testosterona* se relaciona con menos metabolismo hepático y permite la administración oral de la hormona. *Metiltestosterona* y *fluoximesterona* son ejemplos de derivados de *testosterona* administrados por vía oral. *Oxandrolona* y *oximetolona* son derivados alquilados de 17α con actividad oral de DHT. *Oxandrolona* tiene actividad anabólica que es 3 a 13 veces la de *testosterona.*

D. Efectos adversos

1. **En mujeres:** los andrógenos pueden causar masculinización, acné, crecimiento de vello facial, voz profunda, alopecia en patrón masculino y desarrollo muscular excesivo. También pueden ocurrir irregularidades menstruales. Las embarazadas no deben usar *testosterona* debido a la posible virilización del feto femenino.
2. **En hombres:** el exceso de andrógeno puede causar priapismo, impotencia, disminución de la espermatogénesis, ginecomastia y cambios cosméticos como los descritos para mujeres. Los andrógenos también pueden estimular el crecimiento de la próstata.
3. **En niños:** los andrógenos pueden causar maduración sexual anormal y alteraciones del crecimiento que resultan del cierre prematuro de las placas epifisarias.

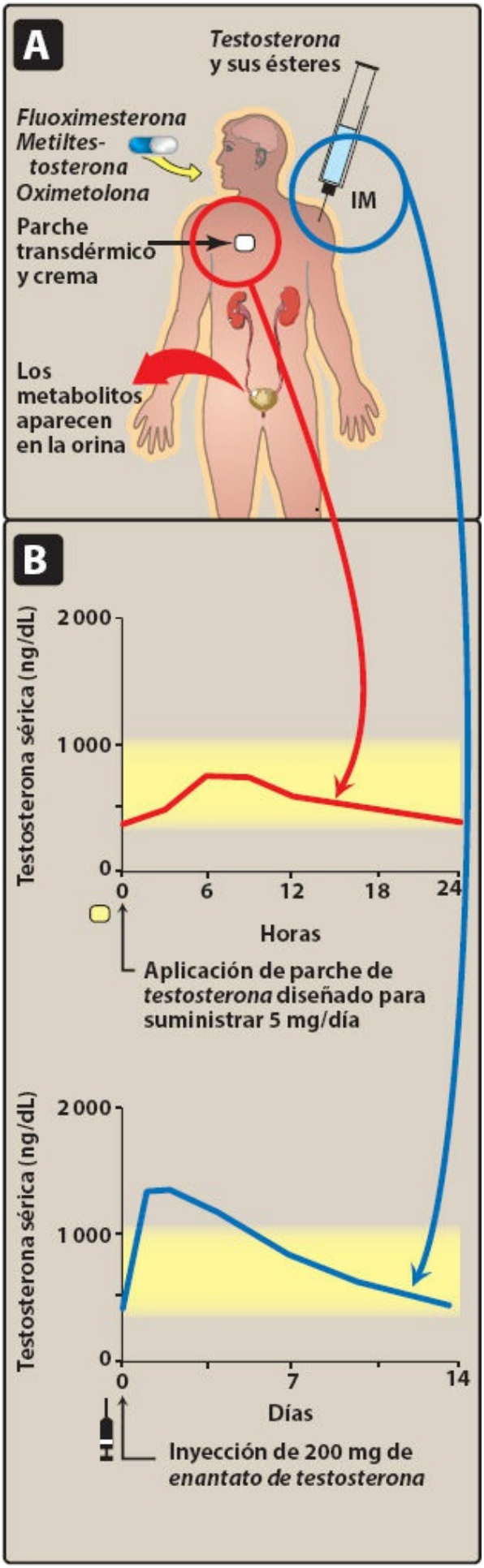

A
Testosterona y sus ésteres
Fluoximesterona
Metiltes-tosterona
Oximetolona
Parche transdérmico y crema
IM
Los metabolitos aparecen en la orina
B
Testosterona sérica (ng/dL)
2 000
1 000
0
0
6
12
18
24
Horas
Aplicación de parche de testosterona diseñado para suministrar 5 mg/día
Testosterona sérica (ng/dL)
2 000
1 000
0
0
7
14
Días
Inyección de 200 mg de enantato de testosterona

Figura 25-12
A. Administración y destino de los andrógenos. IM = intramuscular. **B.** Concentraciones séricas de *testosterona* después de su administración por inyección o parche transdérmico a hombres hipogonadales. La *banda amarilla* indica los límites superiores e inferiores de lo normal.

4. **Efectos generales:** los andrógenos pueden aumentar las concentraciones séricas de LDL y reducir las de lipoproteínas de alta densidad. También pueden causar retención de líquidos y edema periférico. La restitución de *testosterona* se ha relacionad con un posible aumento de riesgo de infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Los efectos adversos hepáticos se han relacionado con los andrógenos alquilados 17α. La irritación cutánea local es un efecto adverso frecuente con formulaciones tópicas.

5. **En atletas:** el uso de esteroides anabólicos (p. ej. DHEA) por atletas puede causar cierre prematuro de la epífisis de los huesos largos, que embota el crecimiento e interrumpe el desarrollo. Las dosis elevadas tomadas por atletas jóvenes pueden resultar en la reducción del tamaño testicular, anormalidades hepáticas, aumento de la agresión ("rabia por esteroides"), alteraciones importantes del estado de ánimo y otros efectos adversos descritos en párrafos anteriores.

E. Antiandrógenos

Los antiandrógenos contrarrestan la acción hormonal masculina al interferir con la síntesis de andrógenos o al bloquear sus receptores. Los antiandrógenos, como *flutamida, bicalutamida, enzalutamida* y *nilutamida* actúan como inhibidores competitivos de los andrógenos en la célula blanco y son efectivos por vía oral para el tratamiento del cáncer prostático (*véase* el capítulo 35). *Finasterida* y *dutaserida* inhiben 5α-reductasa, lo que resulta en una menor formación de dihidrotestosterona. Estos agentes se usan para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (*véase* el capítulo 41).

PREGUNTAS DE ESTUDIO

Elija la MEJOR respuesta

25.1 Una mujer de 53 años de edad tiene síntomas vasomotores graves (bochornos) relacionados con la menopausia. No tiene antecedentes médicos o quirúrgicos pertinentes. ¿Cuál sería lo más apropiado para sus síntomas?

A. Crema vaginal de estrógenos conjugados.
B. Parche transdérmico de estradiol.
C. Estradiol oral y acetato de medroxiprogesterona.
D. Acetato de medroxiprogesterona inyectable.

Respuesta correcta = C. La crema vaginal de estrógeno solo trata los síntomas vaginales de la menopausia como atrofia vaginal y no trata los bochornos. Debido a que esta paciente tiene un útero intacto, necesita usarse una progestina como medroxiprogesterona junto con el estrógeno para prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial. Los estrógenos sin oposición (p. ej., el parche transdérmico de es tradiol) no deben usarse. El acetato de medroxiprogesterona inyectable se usa para anticoncepción.

25.2 Una mujer de 70 años de edad se está tratando con raloxifeno para osteoporosis. ¿Cuál es una

preocupación con este tratamiento?

A. Cáncer mamario
B. Cáncer endometrial
C. Trombosis venosa
D. Hipercolesterolemia

Respuesta correcta = C. Raloxifeno puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso. A diferencia de estrógeno y tamoxifeno, raloxifeno no resulta en una mayor incidencia de cáncer endometrial. Raloxifeno reduce el riesgo de cáncer mamario en mujeres de riesgo elevado y también reduce el colesterol LDL.

25.3 ¿Cuál es el anticonceptivo oral más apropiado para una paciente con acné moderado?

A. Etinilestradiol/levonorgestrel
B. Etinilestradiol/acetato de noretindrona
C. Etinilestradiol/norgestimato
D. Ulipristal

Respuesta correcta = C. Las progestinas levonorgestrel y acetato de noretindrona pueden tener actividad androgénica y contribuir al acné. Norgestimato tiene menos actividad androgénica y se prefiere para esta paciente. Ulipristal es un anticonceptivo de urgencia y no debe usarse como un método regular de anticoncepción.

25.4 Una mujer de 25 años de edad usa acetato de medroxiprogesterona inyectable como método anticonceptivo. ¿Qué efecto adverso es una preocupación si desea seguir con este tratamiento a largo plazo?

A. Hiperpotasiemia
B. Alopecia de patrón masculino
C. Osteoporosis
D. Pérdida de peso

Respuesta correcta = C. Acetato de medroxiprogesterona puede contribuir a pérdida de hueso y predisponer a los pacientes a osteoporosis o fracturas. Por lo tanto, el fármaco no debe continuarse por más de 2 años de ser posible. El fármaco a menudo causa aumento de peso, no pérdida de peso. Los otros efectos adversos no se relacionan con medroxiprogesterona.

25.5 ¿Qué método anticonceptivo proporciona anticoncepción reversible de acción prolongada?

A. Anillo vaginal anticonceptivo.
B. Dispositivo intrauterino.
C. Ciclo extendido de anticonceptivos orales.
D. Parche transdérmico anticonceptivo.

Respuesta correcta = B. Los dispositivos intrauterinos de solo progestina proporcionan anticoncepción durante 3 a 5 años, dependiendo del dispositivo. El implante subdérmico de etonogestrel es otro anticonceptivo reversible de acción prolongada que proporciona anticoncepción durante 3 años. El anillo vaginal anticonceptivo se usó por 3 semanas a la vez y el parche transdérmico durante 1 semana a la vez. Los anticonceptivos orales de ciclo extendido deben administrarse a diario.

25.6 ¿Cuál es la forma más efectiva de anticoncepción con uso típico?

A. Anticonceptivos orales combinados.
B. “Minipíldora” de solo progestina.
C. Inyección de acetato de medroxiprogesterona de de pósito.
D. Implante de progestina subdérmico.

Respuesta correcta = D. *Véase* la figura 25-9. El implante subdérmico tiene una tasa de fracaso muy baja, debido a que no requiere cumplimiento de la paciente después de su implantación. Las píldoras de solo progestina son menos efectivas que los anticonceptivos orales combinados y la inyección de acetato de medroxiprogesterona de depósito.

25.7 Una mujer de 36 años de edad solicita anticoncepción. No presenta trastornos médicos y fuma una cajetilla de cigarros al día. ¿Cuál sería lo más apropiado para recomendar?

A. Anillo vaginal anticonceptivo.
B. Parche transdérmico anticonceptivo.
C. "Minipíldora" de solo progestina.
D. Píldora anticonceptiva oral en combinación.

Respuesta correcta = C. Los productos de solo progestina se prefieren en mujeres mayores que son fumadoras, debido a un menor riesgo de efectos adversos graves, como un infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. No se recomiendan los anticonceptivos que contienen estrógeno en mujeres mayores de 35 años de edad que son fumadoras. El anillo vaginal anticonceptivo, el parche transdérmico anticonceptivo y las píldoras anticonceptivas orales en combinación contienen todos estrógeno.

25.8 Una mujer de 22 años de edad solicita anticoncepción de urgencia después de coito sin protección que ocurrió hace 1 día. No presenta alteraciones médicas. ¿Qué agente es más apropiado?

A. Etinilestradiol/norgestimato
B. Etonogestrel
C. Levonorgestrel
D. Mifepristona

Respuesta correcta = C. Se prefiere una sola dosis de levonorgestrel para anticoncepción de urgencia y debe administrarse en un lapso de 72 horas del coito no protegido para una mejor eficacia. Los esquemas de estrógeno/progestina se usan menos para anticoncepción de urgencia debido a una mayor incidencia de efectos adversos como náusea/vómito. Etonogestrel es una progestina usada en el anillo y el implante anticonceptivo. Mifepristona es un antagonista de progesterona usado para terminar un embarazo una vez que ha ocurrido.

25.9 Una mujer de 35 años de edad está sufriendo de infecundidad debido a anovulación. ¿Qué agente es más apropiado para esta paciente?

A. Clomifeno
B. Ospemifeno
C. Raloxifeno
D. Ulipristal

Respuesta correcta = A. Clomifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que interfiere con la retroalimentación negativa de los estrógenos en el hipotálamo, con lo que aumenta la secreción de hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropinas y conduce a la estimulación de la ovulación. Ospemifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno indicado para el tratamiento de dispareunia. Raloxifeno es un modulador de este tipo usado en la prevención del cáncer mamario y la osteoporosis. Ulipristal es un agonista/antagonista de progesterona que se usa como anticonceptivo de urgencia.

25.10 El uso de testosterona es más apropiado, ¿en qué paciente?

A. Un atleta competitivo de 25 años de edad.
B. Un hombre de 30 años de edad con hipogonadismo debido a lesión testicular.
C. Un hombre de 50 años de edad con testosterona baja relacionada con el envejecimiento.
D. Un hombre de 65 años de edad con testosterona baja y antecedentes de infarto de miocardio.

Respuesta correcta = B. La testosterona solo debe usarse para hipogonadismo relacionado con trastornos médicos documentados y no con testosterona baja relacionada con el envejecimiento. La restitución de testosterona puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares y debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y cardiopatía.

Hormonas suprarrenales

26

Shannon Miller y Karen Whalen

I. GENERALIDADES

La corteza suprarrenal secreta dos tipos de corticoesteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides; figura 26-1) y los andrógenos suprarrenales. La corteza suprarrenal tiene tres zonas y cada zona sintetiza un tipo diferente de hormona esteroide a partir del colesterol (figura 26-2). La zona glomerulosa externa produce mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) que son responsables de regular el metabolismo de la sal y el agua. La zona fasciculada media sintetiza los glucocorticoides (p. ej., cortisol) que participan en el metabolismo y responden al estrés. La zona reticular interna secreta andrógenos suprarrenales (*véase* el capítulo 25). La secreción por las dos zonas internas y, en menor grado, la zona externa está controlada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH; también llamada corticotropina) hipofisaria, que se libera en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica. Los glucocorticoides sirven como inhibidores de la retroalimentación de la secreción de ACTH y CRH.

II. CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides difieren en su actividad metabólica (glucocorticoide) y reguladora de electrólitos (mineralocorticoide). Los corticoesteroides se unen a receptores citoplásmicos intracelulares específicos en tejidos blanco. Los receptores glucocorticoides están ampliamente distribuidos a lo largo del cuerpo, en tanto que los receptores mineralocorticoides se confinan sobre todo a los órganos excretores, como el riñón, el colon, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas. Ambos tipos de receptores se encuentran en el cerebro. Después de la dimerización, el complejo receptor-hormona recluta proteínas coactivadoras (o correpresoras) y se transloca en el núcleo, donde se une a los elementos promotores de genes. Ahí actúa como un factor de transcripción para activar los genes (cuando están en complejo con coactivadores) o desactivarlos (cuando están en complejos con correpresores), dependiendo del tejido (figura 26-3). Debido a este mecanismo, algunos efectos de los corticoesteroides tardan de horas a días en ocurrir. Esta sección describe las acciones normales y los usos terapéuticos de los corticoesteroides.

Figura 26-1
Resumen de los corticoesteroides suprarrenales.

A. Glucocorticoides

El cortisol es el principal glucocorticoide humano. En condiciones normales, su producción es diurna, con un pico temprano por la mañana seguido de una declinación y después en pico secundario más pequeño ya avanzada la tarde. El estrés y las concentraciones de esteroides circulantes influyen sobre la secreción. Los efectos del cortisol son muchos y diversos. En general, todos los glucocorticoides:

1. **Promueven el metabolismo intermedio normal:** los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa hepática al fomentar la expresión de las enzimas involucradas en la gluconeogénesis. Movilizan los aminoácidos y estimulan la lipólisis, con lo que proporcionan los materiales y la energía para la síntesis de glucosa.
2. **Aumento de la resistencia al estrés:** al aumentar las concentraciones de glucosa plasmática, los glucocorticoides proporcionan al cuerpo la energía para combatir el estrés causado por traumatismos, sustos, infección, sangrado o enfermedad debilitante. [Nota: la insuficiencia glucocorticoide puede resultar en hipoglucemia (p. ej., durante periodos estresantes o de ayuno)].
3. **Alterar las concentraciones de células sanguíneas en plasma:** los glucocorticoides causan una disminución en los eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos al redistribuirlos de la circulación al tejido linfoide. Los glucocorticoides también aumentan la hemoglobina, los eritrocitos, las plaquetas y los leucocitos polimorfonucleares.

4. **Poseen acción antiinflamatoria:** las propiedades más importantes de los glucocorticoides son las potentes actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Los glucocorticoides reducen los linfocitos circu lantes e inhiben la capacidad de los leucocitos y los macrófagos de responder a los mitógenos y antígenos. Los glucocorticoides también disminuyen la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias. Inhiben la fosfolipasa A_2, que bloquea la liberación de ácido araquidónico (el precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos), lo que resulta en acciones antiinflamatorias. Por último, estos agentes influyen sobre la respuesta inflamatoria al estabilizar las membra nas de los mastocitos y los basófilos, con lo que disminuye la liberación de histamina.
5. **Afectan otros sistemas:** las concentraciones elevadas de glucocorticoides proporcionan retroalimentación negativa para reducir la producción de ACTH y afectar el sistema endocrino al suprimir la síntesis de glucocorticoides y hormona estimulante de la tiroides. Además, las concentraciones adecuadas de cortisol son esenciales para una filtración glomerular normal. Los corticoesteroides pueden afectar de forma adversa otros sistemas (*véase* Efectos adversos más adelante).

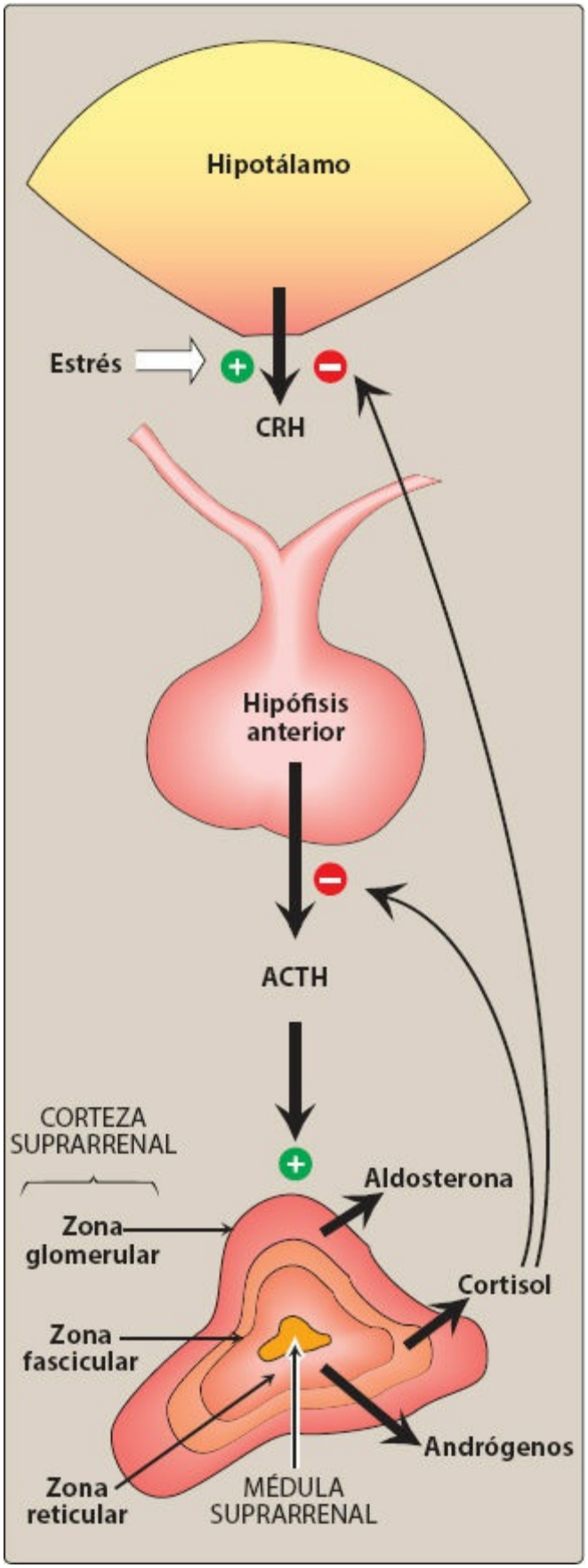


Figura 26-2
Regulación de la secreción de corticoesteroides. ACTH = hormona adrenocorticotrópica; CRH = hormona liberadora de corticotropina.

B. Mineralocorticoides

Los mineralocorticoides ayudan a controlar el estado de líquidos y la concentración de electrólitos, en particular sodio y potasio. Aldosterona actúa sobre los receptores mineralocorticoides en los túbulos distales y conductos de recolección en los riñones, causando reabsorción de sodio, bicarbonato y agua. A la inversa, aldosterona disminuye la reabsorción de potasio, que, con H^+, se pierde en la orina. El aumento de la reabsorción de sodio por aldosterona también ocurre en la mucosa gastrointestinal y en las glándulas sudoríparas y salivales. [Nota: las concentraciones elevadas de aldosterona pueden causar alcalosis e hipopotasiemia, retención de sodio y agua y un aumento en el volumen de sangre y la presión arterial. El hiperaldosteronismo se trata con *espironolactona*].

C. Usos terapéuticos de los corticoesteroides

Los derivados semisintéticos de los corticoesteroides varían en potencia antiinflamatoria, actividad mineralocorticoide y duración de la acción (figura 26-4). Estos agentes se usan en el tratamiento de restitución y en el tratamiento de las reacciones alérgicas graves, asma, artritis reumatoide, otros trastornos inflamatorios y algunos cánceres.

1. **Tratamiento de restitución para insuficiencia primaria de la corteza suprarrenal (enfermedad de Addison):** la enfermedad de Addison es causada por disfunción de la corteza suprarrenal (se diagnostica por la falta de respuesta a la administración de ACTH). Se administra *hidrocortisona*, que es idéntica al cortisol natural, para corregir la deficiencia. La incapacidad de hacerlo resulta en la muerte. Dos tercios de la dosis diaria de *hidrocortisona* se administran en la mañana y un tercio en la tarde, simulando la variación normal diurna en las concentraciones de cortisol. La administración de *fludrocortisona*, un potente mineralocorticoide sintético, también puede ser necesaria para corregir la deficiencia de mineralocorticoides.

2. **Tratamiento de restitución para insuficiencia secundaria o terciaria de la corteza suprarrenal:** estos trastornos se deben a un defecto en la producción de CRH por el hipotálamo o en la producción de ACTH por la hipófisis. Se usa *hidrocortisona* para el tratamiento de estas deficiencias.

3. **Diagnóstico del síndrome de Cushing:** el síndrome de Cushing es causado por hipersecreción de glucocorticoides (hipercortisolismo) que resulta de una liberación excesiva de ACTH por la hipófisis anterior o un tumor suprarrenal. [Nota: el tratamiento crónico con dosis elevadas de glucocorticoides es una causa frecuente de síndrome de Cushing yatrógeno]. Las concentraciones de cortisol (en orina, plasma y saliva) y la prueba de supresión de *dexametasona* se usan para diagnosticar síndrome de Cushing. El glucocorticoide sintético *dexametasona* suprime la liberación de cortisol en individuos normales, pero no en aquellos con síndrome de Cushing.

4. **Tratamiento de restitución para hiperplasia suprarrenal congénita:** la hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de enfermedades que resultan de

un defecto enzimático en la síntesis de una o más hormonas esteroideas suprarrenales. La hiperplasia suprarrenal congénita puede conducir a virilización en mujeres debido a la producción excesiva de andrógenos suprarrenales. El tratamiento requiere la administración de suficientes corticoesteroides para suprimir la liberación de CRH y ACTH y normalizar las concentraciones de hormonas. Esto disminuye la producción de andrógenos suprarrenales. La elección de la hormona a restituir depende del defecto enzimático específico.

5. **Alivio de los síntomas inflamatorios:** los corticoesteroides reducen de forma significativa la inflamación relacionada con artritis reumatoide y trastornos cutáneos inflamatorios, lo que incluye enrojecimiento, inflamación, calor e hipersensibilidad. Estos agentes son importantes para el control de los síntomas en el asma persistente, así como en el tratamiento de las exacerbaciones del asma y la enfermedad inflamatoria intestinal. En la osteoartritis pueden usarse corticoesteroides intraarticulares para el tratamiento de una exacerbación de la enfermedad. Los corticoesteroides no son curativos en estos trastornos.

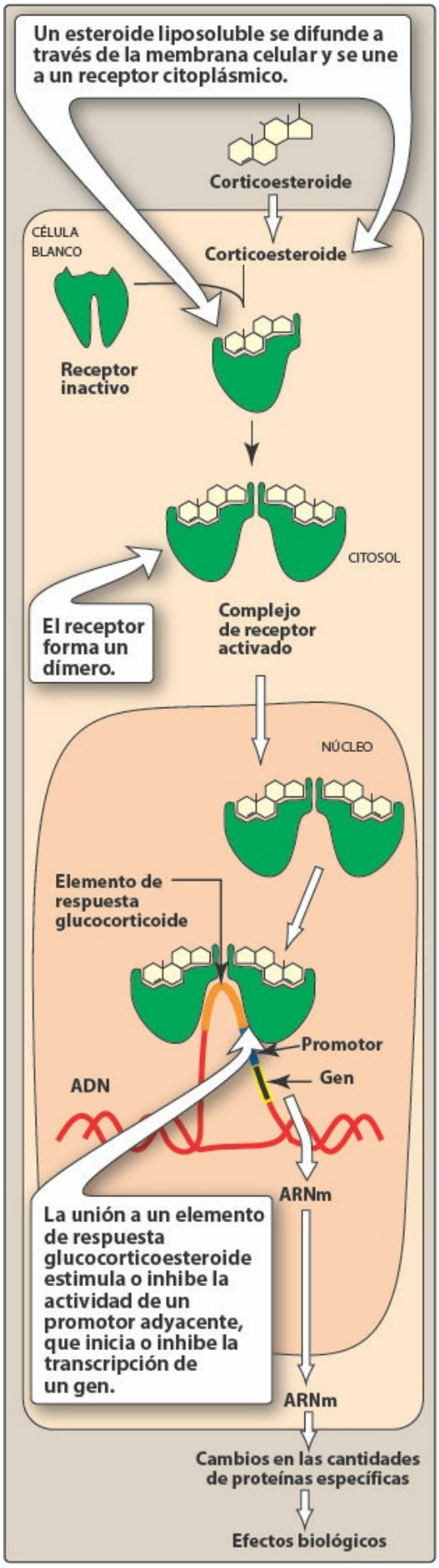

Un esteroide liposoluble se difunde a través de la membrana celular y se une a un receptor citoplásmico.
Corticoesteroide
CÉLULA BLANCO
Corticoesteroide
Receptor inactivo
CITOSOL
El receptor forma un dímero.
Complejo de receptor activado
NÚCLEO
Elemento de respuesta glucocorticoide
Promotor
Gen
ADN
ARNm
La unión a un elemento de respuesta glucocorticoesteroide estimula o inhibe la actividad de un promotor adyacente, que inicia o inhibe la transcripción de un gen.
ARNm
Cambios en las cantidades de proteínas específicas
Efectos biológicos

Figura 26-3
Regulación génica por glucocorticoides.

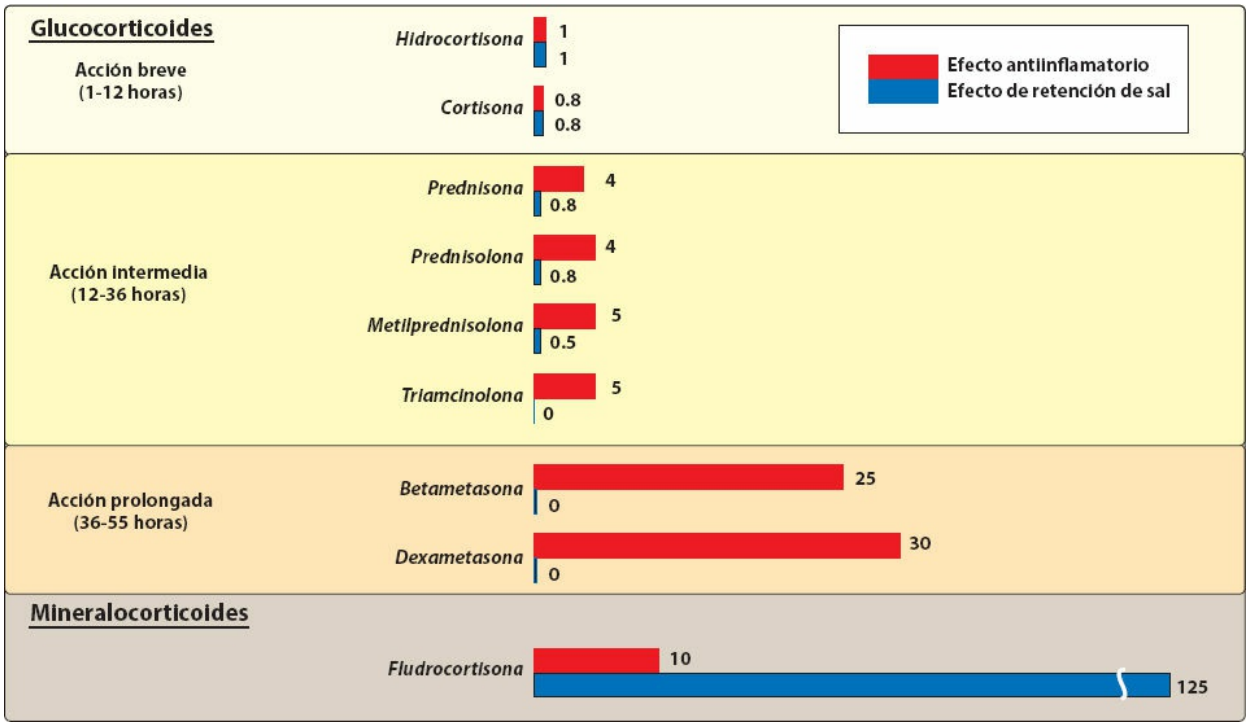


Figura 26-4
Efectos farmacológicos y duración de acción de algunos corticoesteroides sintéticos y naturales de uso frecuente. Todas las actividades son relativas a la de hidrocortisona, que se considera es 1.

6. **Tratamiento de las alergias:** los corticoesteroides son benéficos en el tratamiento de la rinitis alérgica, así como en reacciones alérgicas a fármacos, suero y transfusiones. En el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, *fluticasona* y otros (*véase* la figura 26-5) se inhalan en las vías respiratorias a partir de un inhalador de dosis medida. Esto minimiza los efectos sistémicos, reduciendo o eliminando el uso de los corticoesteroides orales.

7. **Aceleración de la maduración pulmonar:** el cortisol fetal es un regulador de la maduración pulmonar. En consecuencia, un esquema de *betametasona* o *dexametasona* administradas por vía intramuscular a la madre en un lapso de 48 horas de un parto prematuro pueden acelerar la maduración pulmonar en el feto y prevenir el síndrome de dificultad respiratoria.

D. Farmacocinética

1. **Absorción y destino:** los corticoesteroides se absorben con facilidad después de su administración oral. Compuestos selectos pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intraarticular, tópica o mediante aplicación intranasal (figura 26-5). Todos los glucocorticoides tópicos e inhalados se absorben hasta cierto grado y, por lo tanto, tienen el potencial de suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Después de su absorción, los glucocorticoides se unen en más de 90% a proteínas plasmáticas, sobre todo globulina y albúmina de unión a corticoesteroides. Los corticoesteroides se

metabolizan por enzimas oxidantes microsómicas hepáticas. Los metabolitos se conjugan a ácido glucurónico o sulfato y se excretan por el riñón. [Nota: la vida media de los corticoesteroides puede aumentar de manera sustancial en la disfunción hepática]. Se prefiere *prednisona* en el embarazo debido a que minimiza los efectos esteroideos sobre el feto. Es un profármaco que no se convierte al compuesto activo, *prednisolona*, en el hígado fetal. Cualquier *prednisolona* formada en la madre se biotransforma a *prednisona* por las enzimas placentarias.

2. **Dosificación:** los factores que deben considerarse para determinar la dosificación de corticoesteroides incluye actividad glucocorticoide frente a mineralocorticoide, duración de la acción, tipo de preparación y hora del día en que se administra el fármaco. Cuando se requieren grandes dosis de corticoesteroides por más de 2 semanas, ocurre supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La administración en días alternos de corticoesteroides puede prevenir este efecto adverso al permitir la recuperación/función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal los días en que no se toma la hormona.

E. Efectos adversos

Los efectos adversos frecuentes del tratamiento a largo plazo con corticoesteroides se relacionan con la dosis (figura 26-6). Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la dosis diaria de *prednisona* fue el factor de predicción más fuerte de ocurrencia de efectos adversos (figura 26-7). La osteoporosis es el efecto adverso más frecuente debido a la capacidad de los glucocorticoides para suprimir la absorción intestinal de Ca^{2+}, inhibir la formación de hueso y disminuir la síntesis de hormonas sexuales. Se aconseja a los pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos también pueden ser útiles en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. [Nota: el aumento del apetito no necesariamente es un efecto adverso. De hecho, es uno de los motivos por los cuales se usa *prednisona* en la quimioterapia del cáncer]. El síndrome tipo Cushing clásico (redistribución de la grasa corporal, cara hinchada, hirsutismo y aumento del apetito) se observa en la restitución excesiva de corticoesteroides. También pueden ocurrir cataratas con el tratamiento con corticoesteroides a largo plazo. Puede desarrollarse hiperglucemia y conducir a diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos deben vigilar su glucosa sanguínea y ajustar sus medicamentos de forma correspondiente si toman corticoesteroides. El tratamiento tópico puede causar atrofia de la piel, equimosis y estrías púrpuras.

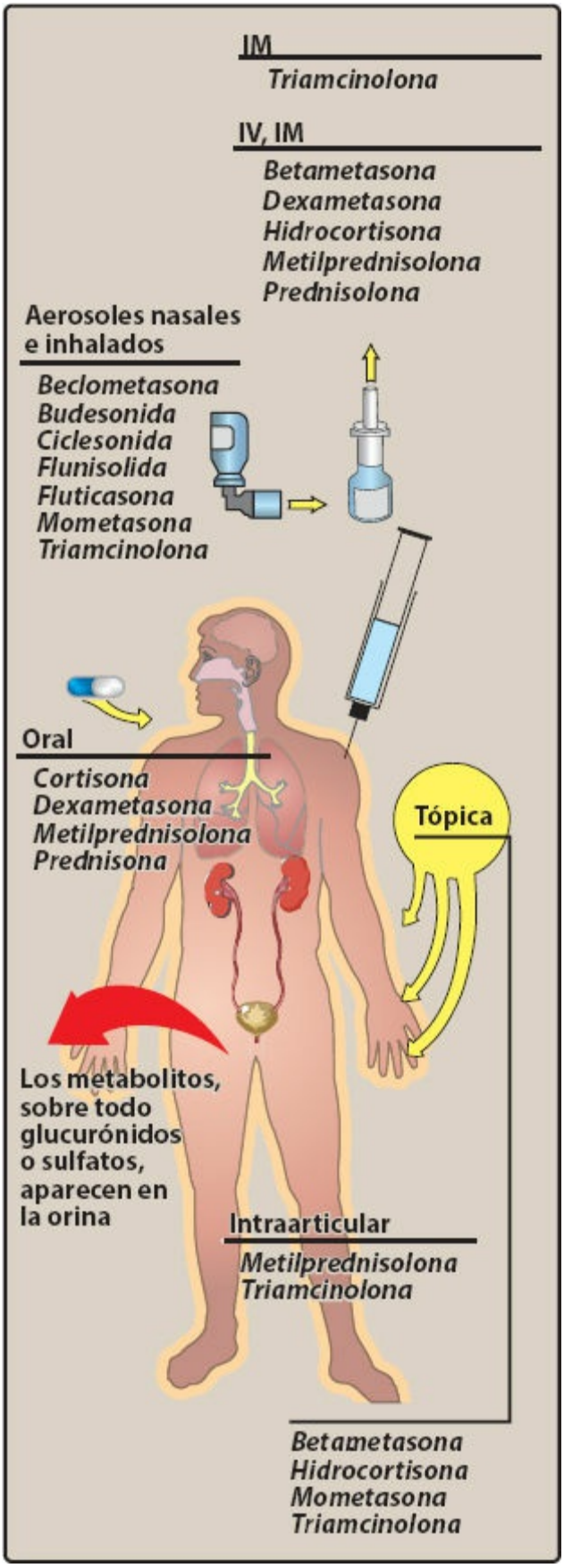


Figura 26-5
Vías de administración y eliminación de corticoesteroides. (IM = intramuscular; IV = intravenosa.)

F. Descontinuación

La descontinuación repentina de estos fármacos puede causar consecuencias graves si el paciente presenta supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. En este caso, la suspensión abrupta de los corticoesteroides causa insuficiencia suprarrenal aguda. Este riesgo, acoplado con la posibilidad de que la retirada pueda exacerbar la enfermedad, significa que es necesario ajustar la dosis de forma gradual y lenta de acuerdo con la tolerancia individual. El paciente debe monitorizarse con cuidado.

G. Inhibidores de la función o biosíntesis de adrenocorticoides

Varias sustancias son útiles a nivel terapéutico como inhibidores de la síntesis o función de los esteroides suprarrenales: *ketoconazol, espironolactona* y *eplerenona.*

1. **Ketoconazol:** *ketoconazol* es un agente antimicótico que inhibe con fuerza la totalidad de la síntesis hormonas esteroides gonadales y suprarrenales. Se usa en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Cushing.

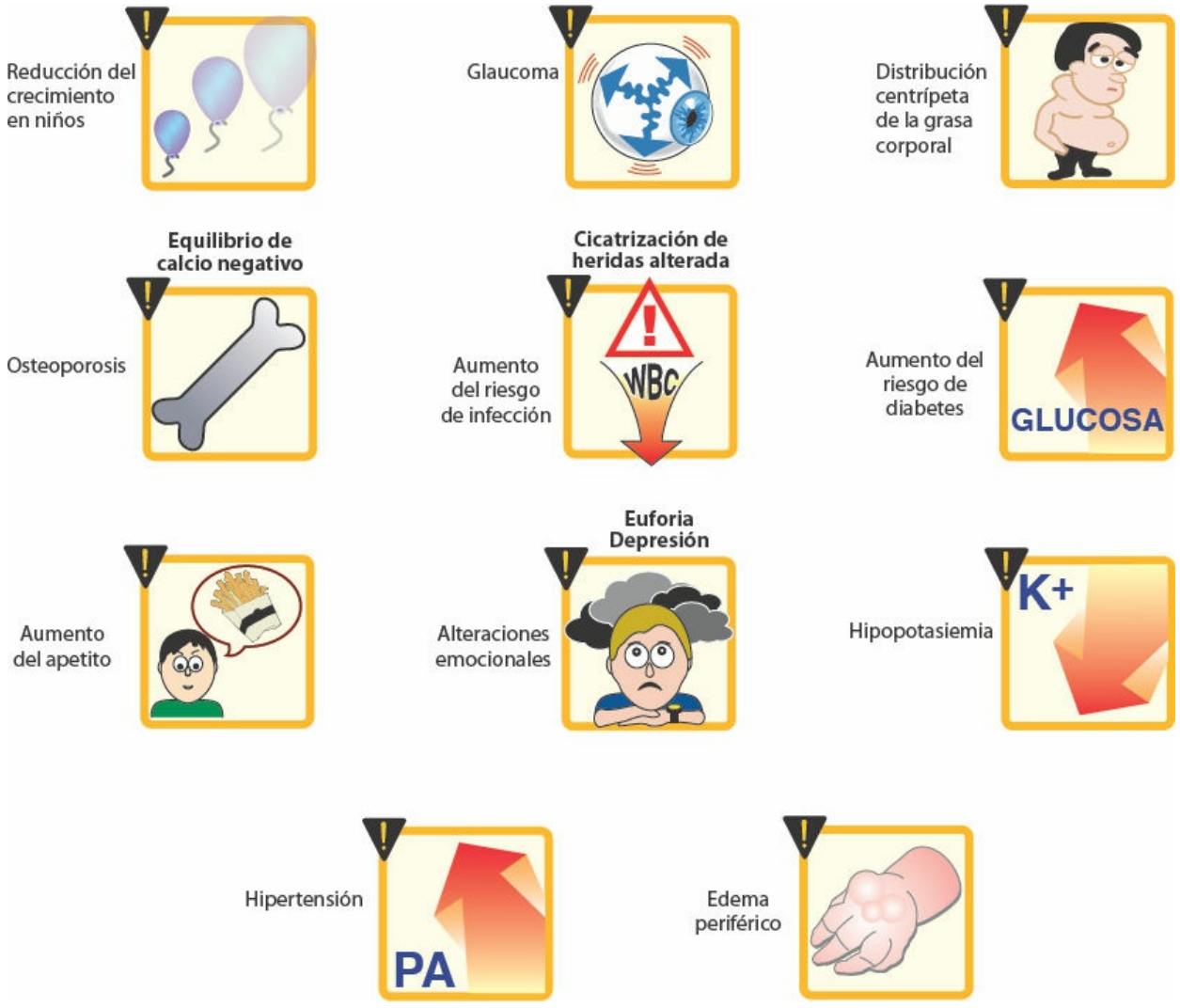


Figura 26-6
Algunos efectos observados con frecuencia del tratamiento con corticoesteroides a largo plazo. PA = presión arterial.

2. **Espironolactona:** este fármaco antihipertensivo compite por el receptor mineralocorticoide y, por lo tanto, inhibe la reabsorción de sodio en el riñón. *Espironolactona* también antagoniza la síntesis de aldosterona y testosterona. Es efectiva para el hiperaldosteronismo y la cirrosis hepática y se usa con otros tratamientos estándar para la terapia de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida. También es útil en el manejo del hirsutismo en mujeres, probablemente debido a la actividad antiandrogénica en el folículo piloso. Los efectos adversos incluyen hiperpotasemia, ginecomastia, irregularidades menstruales y exantemas cutáneos.

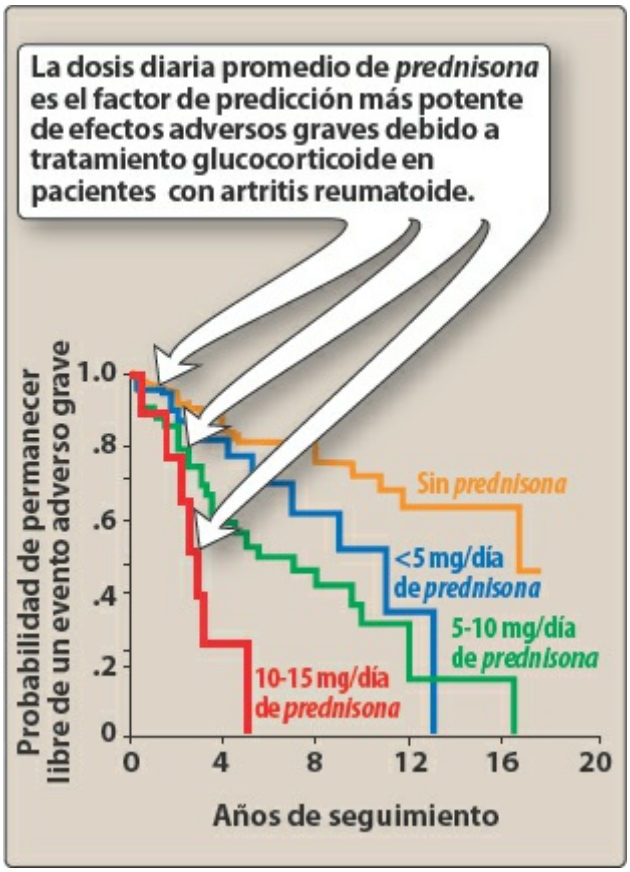


Figura 26-7
Probabilidad de permanecer libre de un evento adverso grave en pacientes con artritis reumatoide tratados sin *prednisona* o con dosis diferentes de ésta.

3. **Eplerenona:** *eplerenona* se une de forma específica al receptor mineralocorticoide, donde actúa como un antagonista de aldosterona. Esta especificidad evita el efecto adverso de ginecomastia que se relaciona con *espironolactona.* Está aprobado para el tratamiento de la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

26.1 ¿Qué parte de la glándula suprarrenal está emparejada de forma correcta con el tipo de sustancia que secreta?

A. Médula suprarrenal corticotropina.
B. Zona fasciculada cortisol.
C. Zona glomerulosa andrógenos.
D. Zona reticular catecolaminas.

Respuesta correcta = B. La médula suprarrenal secreta catecolaminas. La hipófisis anterior libera corticotropina. La zona glomerulosa secreta aldosterona y la zona reticular secreta andrógenos.

26.2 ¿En el tratamiento de cuál de los siguientes trastornos son útiles los corticoesteroides?

A. Síndrome de Cushing
B. Diabetes
C. Hipertensión
D. Enfermedad inflamatoria intestinal

Respuesta correcta = D. Los corticoesteroides pueden aumentar la presión arterial y la glucosa y no se usan en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes. El síndrome de Cushing es una secreción excesiva de glucocorticoides. Dexametasona puede usarse en el diagnóstico del síndrome de Cushing, pero no en su tratamiento. Los corticoesteroides reducen la inflamación y pueden usarse en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

26.3 ¿Qué efecto adverso suele ocurrir con el tratamiento con glucocorticoides?

A. Glaucoma
B. Hiperpotasemia
C. Pérdida de peso
D. Osteoartritis

Respuesta correcta = A. El tratamiento con glucocorticoides puede causar hipopotasemia, no hiperpotasemia. Los glucocorticoides también causan aumento del apetito y osteoporosis. El glaucoma es un efecto adverso potencial conocido de esta clase.

26.4 ¿Qué contribuye a la osteoporosis con el uso a largo plazo de glucocorticoides?

A. Aumento en la excreción de calcio.
B. Inhibición de la absorción de calcio.
C. Estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.
D. Disminución en la producción de prostaglandinas.

Respuesta correcta = B. La osteoporosis inducida por glucocorticoides se atribuye a la inhibición de la absorción de calcio y formación de hueso. La mayor ingesta de calcio más vitamina D y el uso de bisfosfonatos pueden estar indicados. Los glucocorticoides suprimen más que estimulan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La menor producción de prostaglandinas no desempeña una función en la formación de hueso.

26.5 Un niño con asma grave se trata con dosis altas de corticoesteroides inhalados. ¿Qué efecto adverso es de particular preocupación?

A. Hipoglucemia
B. Hirsutismo
C. Supresión del crecimiento
D. Síndrome de Cushing

Respuesta correcta = C. Los corticoesteroides pueden retrasar el crecimiento óseo. El uso crónico del medicamento puede conducir a supresión del crecimiento, de modo que debe monitorizarse el crecimiento lineal de forma periódica. La hiperglucemia, no la hipoglucemia, es un posible efecto adverso. El hirsutismo y el síndrome de Cushing son poco probables con la dosis que recibe el niño mediante inhalación.

26.6 ¿Qué es apropiado para el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita en un niño?

A. Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
B. Ketoconazol
C. Prednisona
D. Espironolactona

Respuesta correcta = C. La hiperplasia suprarrenal congénita se observa en la lactancia y la infancia. Debido a que la síntesis de cortisol está disminuida, la inhibición de la retroalimentación de la formación e inhibición de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) también está disminuida, lo que resulta en un aumento en la formación de ACTH. Esto a su vez conduce a mayores concentraciones de andrógenos suprarrenales o mineralocorticoides. El tratamiento consiste en administrar un glucocorticoide, como hidrocortisona (en lactantes) o prednisona, que restaura la inhibición de la retroalimentación. Las otras opciones son inapropiadas.

26.7 Un paciente con enfermedad de Addison tratado con hidrocortisona está experimentando deshidratación e hiponatriemia. ¿Qué fármaco es mejor añadir al tratamiento del paciente?

A. Dexametasona
B. Fludrocortisona
C. Prednisona
D. Triamcinolona

Respuesta correcta = B. Para combatir la deshidratación y la hiponatremia se requiere de un corticoesteroide con alta actividad mineralocorticoide. Fludrocortisona tiene la mayor actividad mineralocorticoide de los agentes indicados. Los otros fármacos tienen poca o ninguna actividad mineralocorticoide.

26.8 ¿Qué estrategia es efectiva para minimizar el desarrollo de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en un paciente con artritis reumatoide en el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de corticoesteroides?

A. Administración en días alternos.
B. Administración mediante la vía tópica o inhalación cuando es posible.
C. Suspensión inmediata del corticoesteroide.
D. Administración de dos tercios de la dosis diaria por la mañana y un tercio por la tarde.

Respuesta correcta = A. Los corticoesteroides tópicos o inhalados pueden minimizar la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, pero es poco probable que sean efectivos en la artritis reumatoide. Debido a que el paciente ha recibido tratamiento a largo plazo, es necesario un ajuste gradual. La administración de dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio por la tarde es una estrategia para imitar la variación diurna normal de la secreción de cortisol, pero no previene la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La administración en días alternos es benéfica.

26.9 ¿Qué paciente tiene mayores posibilidades de presentar supresión del eje hipofisario-hipotalámico-suprarrenal y requerir una reducción gradual lenta del tratamiento con corticoesteroides?

A. Un paciente que toma 40 mg de prednisona al día durante 7 días para tratar la exacerbación del asma.
B. Un paciente que toma 10 mg de prednisona al día durante 3 meses para artritis reumatoide.
C. Un paciente que usa aerosol nasal de mometasona a diario durante 6 meses para rinitis alérgica.
D. Un paciente que recibe una inyección intraarticular de metilprednisolona para osteoartritis.

Respuesta correcta = B. La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal suele ocurrir con mayores dosis de corticoesteroides cuando se usa por una duración de 2 semanas o más. Aunque la dosis de prednisona es mayor en el paciente con asma, la duración del tratamiento es breve, por lo que el riesgo de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es menor. El riesgo de dicha supresión es bajo con tratamientos tópicos como mometasona intranasal y con una inyección única en una articulación.

26.10 ¿Qué corticoesteroide es más apropiado administrar a una mujer en parto prematuro para acelerar la maduración de los pulmones fetales?

A. Betametasona
B. Fludrocortisona
C. Hidrocortisona
D. Prednisona

Respuesta correcta = A. Un corticoesteroide con una alta actividad glucocorticoide es necesario para acelerar la maduración fetal antes del parto. Betametasona tiene una alta actividad glucocorticoide y es uno de los fármacos recomendados en este contexto. Dexametasona es el otro. Fludrocortisona tiene sobre todo actividad mineralocorticoide y no es útil en esta situación. Hidrocortisona tiene una actividad glucocorticoide mucho menor. Prednisona tiene una mayor actividad glucocorticoide que hidrocortisona, pero el feto no es capaz de convertirla a prednisolona, la forma activa.

Fármacos que afectan el metabolismo óseo

27

Karen Whalen

I. GENERALIDADES

La osteoporosis, la enfermedad de Paget y la osteomalacia son trastornos del hueso. La osteoporosis se caracteriza por la pérdida progresiva de masa ósea y fragilidad esquelética. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de fracturas, que se acompañan de una morbilidad significativa. La osteoporosis ocurre con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores de ambos sexos. La enfermedad de Paget es un trastorno de la remodelación ósea que resulta en formación desorganizada de hueso y huesos con aumento de tamaño o deformes. A diferencia de la osteoporosis, la enfermedad de Paget suele limitarse a uno o unos cuantos huesos. Los pacientes experimentan dolor óseo, deformidades óseas o fracturas. La osteomalacia es el ablandamiento de los huesos que se atribuye más a menudo a una deficiencia de vitamina D. [Nota: la osteomalacia en niños se conoce como raquitismo]. Dado que la osteoporosis es más frecuente, el tratamiento para osteoporosis es el enfoque de este capítulo (figura 27-1).

II. REMODELACIÓN ÓSEA

A lo largo de la vida, el hueso se remodela de manera continua, con cerca de 10% de reemplazo del esqueleto cada año. La remodelación ósea sirve para retirar y reemplazar el hueso dañado y mantener la homeostasis del calcio. Los osteoclastos son células que degradan el hueso, un proceso que se conoce como resorción ósea. Después de la resorción ósea, los osteoblastos o células constructoras de hueso sintetizan el hueso nuevo. Los cristales de fosfato de calcio, conocido como hidroxiapatita, se depositan en la matriz del hueso nuevo durante el proceso de mineralización ósea. La mineralización ósea es esencial para la fuerza del hueso. Finalmente, el hueso entra en una fase de reposo hasta que el ciclo de remodelación inicia de nuevo. La pérdida ósea ocurre cuando la resorción ósea supera la formación de hueso durante el proceso de remodelación. En la figura 27-2 se muestran los cambios en la morfología ósea que se observan en la osteoporosis.

III. PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Las estrategias para reducir la pérdida de hueso en mujeres posmenopáusicas

incluyen consumo alimentario adecuado de calcio y vitamina D, ejercicios de soporte de peso, suspensión del tabaquismo y evitar un consumo excesivo de alcohol. Los pacientes con un consumo alimentario deficiente en calcio deben recibir suplementos de calcio. El *carbonato de calcio* es un suplemento de calcio económico y de uso frecuente. Contiene 40% de calcio elemental y debe tomarse con los alimentos para su mejor absorción. El *citrato de calcio* (21% de calcio elemental) es mejor tolerado y puede tomarse con o sin alimentos. Los efectos adversos de la suplementación de calcio incluyen gas y plenitud. El calcio puede interferir con la absorción de las preparaciones de hierro, restitución tiroidea y antibióticos tipo fluoroquinolona y tetraciclina, y la administración de estos fármacos debe ir separada por varias horas. La vitamina D es esencial para la absorción de calcio y la salud ósea y los pacientes mayores a menudo están en riesgo de deficiencia de vitamina D. La suplementación con vitamina D_2 (*ergocalciferol*) o vitamina D_3 (*colecalciferol*) se usa para el tratamiento. Además, los pacientes en riesgo de osteoporosis deben evitar fármacos que aumentan la pérdida ósea como glucocorticoides (figura 27-3). [Nota: el uso de glucocorticoides (p. ej., *prednisona* 5 mg/día o su equivalente) por 3 meses o más es un factor de riesgo significativo para osteoporosis].

Figura 27-1
Resumen de fármacos usados en el tratamiento de la osteoporosis y otros trastornos óseos.

Figura 27-2
Cambios en la morfología ósea que se observan en la osteoporosis.

IV. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento farmacológico para la osteoporosis está justificado en mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más que han tenido una fractura osteoporótica previa, una densidad mineral ósea que es 2.5 desviaciones estándar o más por debajo del adulto joven y sano o una masa ósea baja (osteopenia) con una alta probabilidad de fracturas futuras.

A. Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos incluyen *alendronato, risedronato* y *ácido zoledrónico* como agentes preferidos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Estos bisfosfonatos, junto con *etidronato, ibandronato, pamidronato* y *tiludronato*, comprenden un grupo farmacológico importante usado para el tratamiento de los trastornos óseos como osteoporosis y enfermedad de Paget, así como para el tratamiento de las metástasis óseas y la hipercalcemia de las neoplasias.

1. **Mecanismo de acción:** los bisfosfonatos se unen a los cristales de hidroxiapatita en el hueso y disminuyen la resorción ósea osteoclástica, lo que resulta en un pequeño aumento en la masa ósea y un menor riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. Los efectos benéficos de *alendronato* persisten a lo largo de varios años de tratamiento (figura 27-4), pero la descontinuación resulta en una pérdida gradual de los efectos.
2. **Farmacocinética:** los bisfosfonatos orales *alendronato, risedronato* e

ibandronato se dosifican de forma diaria, semanal o mensual dependiendo del fármaco (figura 27-5). La absorción después de la administración oral es deficiente, pues se absorbe menos de 1% de la dosis. Los alimentos y otros medicamentos interfieren de forma significativa con la absorción de los bisfosfonatos orales y deben seguirse las guías de administración para maximizar la absorción (figura 27-5). Los bisfosfonatos se depuran con rapidez del plasma, sobre todo debido a que se unen con avidez a hidroxiapatita en hueso. Una vez unidos a hueso, se depuran en un periodo de horas a años. La eliminación es sobre todo a través del riñón y los bisfosfonatos deben evitarse en la afección renal grave. Para pacientes que no son capaces de tolerar los bisfosfonatos orales, *ibandronato* y *ácido zoledrónico* intravenosos son alternativas.

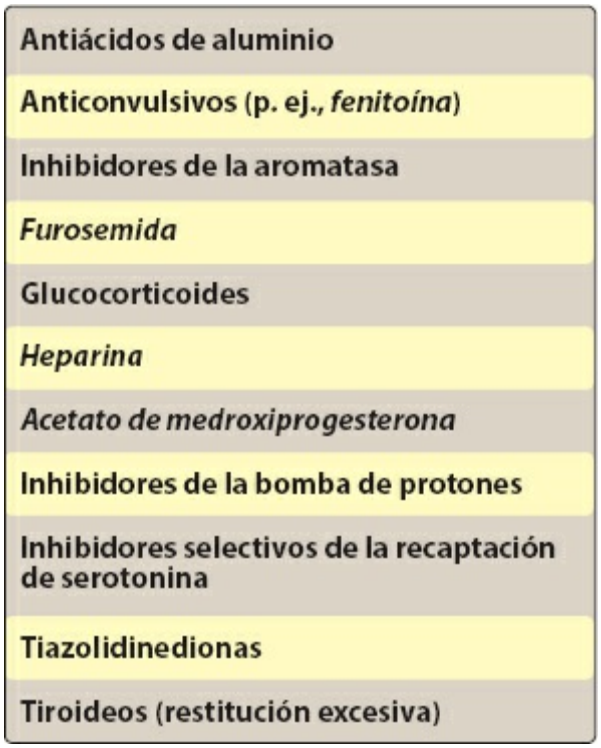


Figura 27-3
Fármacos que pueden contribuir a la pérdida de hueso o a un mayor riesgo de fracturas.

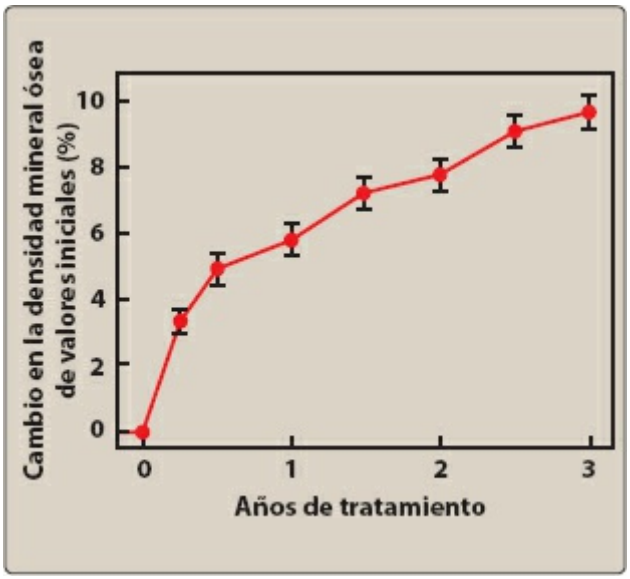


Figura 27-4
Efecto del tratamiento con *alendronato* sobre la densidad mineral ósea de la columna lumbar.

BISFOSFONATO	FORMULACIÓN	FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN*
Alendronato	Tableta oral Tableta efervescente	Diaria o semanal Semanal
Ibandronato	Tableta oral Intravenosa	Diaria o mensual Cada 3 meses
Risedronato	Tableta oral Tableta oral de liberación retardada	Diaria, semanal o mensual Semanal
Ácido zoledrónico	Intravenoso	Anual

INSTRUCCIONES DE DOSIFICACIÓN PARA BISFOSFONATOS ORALES

- Tomar solo con 175 a 235 mL de agua pura
  [Nota: tomar *risedronato* en tableta de liberación retardada con al menos 175 mL de agua pura]
- Tomar al menos 30 minutos (60 minutos para *ibandronato*) ANTES de otros alimentos, bebidas o medicamentos
  [Nota: tomar *risedronato* en tableta de liberación retardada inmediatamente DESPUÉS del desayuno]
- Permanecer erguido y no recostarse o reclinarse por al menos 30 minutos (60 minutos para *ibandronato*) después de tomarlo

Figura 27-5
Formulaciones e instrucciones para la dosificación y administración de bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. *La frecuencia de administración para agentes individuales varía con la dosis, administrando las dosis mayores con menor frecuencia.

3. **Efectos adversos:** estos incluyen diarrea, dolor abdominal y dolor musculoesquelético. *Alendronato, risedronato* e *ibandronato* se relacionan con esofagitis y úlceras esofágicas. Para minimizar la irritación esofágica, los pacientes deben permanecer erguidos después de tomar bisfosfonatos orales. Aunque poco frecuentes, pueden ocurrir osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas del fémur con el uso de los bisfosfonatos. El riesgo de fracturas atípicas parece aumentar con el uso a largo plazo de los bisfosfonatos. Por lo tanto, las guías actuales recomiendan el uso de unos días de descanso del fármaco para algunos pacientes después de 5 años de bisfosfonatos orales o 3 años de *ácido zoledrónico.* La figura 27-6 muestra las potencias relativas de los bisfosfonatos.

B. Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) e inhibe la formación y función de los osteoclastos. *Denosumab* está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis secundaria en mujeres con riesgo elevado de fractura. Se administra mediante inyección por vía subcutánea cada 6 meses. *Denosumab* se considera un agente de primera línea para osteoporosis, en especial en pacientes en mayor riesgo de fracturas. El fármaco se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones, reacciones dermatológicas, hipocalcemia y, en casos raros, osteonecrosis de la mandíbula, y fracturas atípicas.

C. Agentes paratiroideos

Teriparatida es una forma recombinante de la hormona paratiroidea humana y *abaloparatida* es un análogo del péptido relacionado con hormona paratiroidea. Estos fármacos actúan como agonistas en el receptor de hormona paratiroidea y la administración subcutánea una vez al día resulta en la estimulación de la actividad osteoblástica y un aumento de la formación ósea y la fuerza de los huesos. En contraste, otros fármacos para la osteoporosis inhiben la resorción ósea. Estos agentes deben reservarse para pacientes con riesgo elevado de fracturas y en quienes han fallado o no pueden tolerar otros tratamientos para la osteoporosis. Ambos fármacos se han relacionado con hipercalcemia, hipotensión ortostática y un mayor riesgo de osteosarcoma en ratas. El uso acumulativo de por vida de cualquiera de estos agentes por más de 2 años no se recomienda.

Bisfosfonatos	Actividad antirresortiva
Etidronato	1
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1 000
Risedronato	5 000
Ibandronato	10 000
Ácido zoledrónico	10 000

Figura 27-6
Actividad antirresortiva de algunos bisfosfonatos.

D. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Las menores concentraciones de estrógeno después de la menopausia promueven la proliferación y la activación de los osteoclastos y la masa ósea puede declinar rápidamente. La restitución de estrógeno es efectiva para la prevención de la pérdida de hueso en la posmenopausia. Sin embargo, dado que el estrógeno puede incrementar el riesgo de cáncer endometrial (cuando se usa sin una progestina en mujeres con un útero intacto), cáncer mamario, accidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso y eventos coronarios. No se recomienda como un tratamiento preventivo para osteoporosis. *Raloxifeno* es un modulador selectivo del receptor de estrógeno aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Tiene efectos similares al estrógeno sobre el hueso y efectos antagonistas de estrógeno sobre las mamas y el tejido endometrial. Por lo tanto, *raloxifeno* aumenta la densidad ósea sin aumentar el riesgo de cáncer endometrial y disminuye el riesgo de cáncer mamario invasivo. Debido a que no ha mostrado que reduzca las fracturas no vertebrales o de la cadera, *raloxifeno* podría ser usado como una alternativa a los bisfosfonatos o *denosumab* en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Los efectos adversos incluyen bochornos, calambres en las piernas y mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

E. Calcitonina

La *calcitonina* de salmón está indicada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres que han estado por lo menos 5 años en la posmenopausia. El fármaco reduce la resorción ósea, pero es menos efectiva que otros agentes y ya no se recomienda sistemáticamente para el tratamiento de la osteoporosis. Una propiedad única de *calcitonina* es el alivio del dolor relacionado con la fractura osteoporótica. Por lo tanto, *calcitonina* se prescribe en ocasiones para el tratamiento a corto plazo de los pacientes con una fractura vertebral dolorosa reciente. La formulación intranasal se usa más a menudo en la osteoporosis y los efectos adversos incluyen rinitis y otros síntomas nasales.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

27.1 ¿Qué es correcto en relación con la farmacocinética de los bisfosfonatos?

A. Los bisfosfonatos se absorben bien después de su administración oral.
B. Los alimentos y otros medicamentos mejoran en gran medida la absorción de los bisfosfonatos.
C. Los bisfosfonatos se metabolizan sobre todo a través del sistema del citocromo P450.
D. La vida media de eliminación de los bisfosfonatos varía de 4 a 6 horas.

Respuesta correcta = B. Los alimentos y otros medicamentos disminuyen la absorción de los bisfosfonatos, que ya de por sí se absorben deficientemente (menos de 1%) después de su administración oral. Los bisfosfonatos se depuran del plasma al unirse al hueso y se eliminan por el riñón (no metabolizado por el sistema de CYP450). La vida media de eliminación puede ser de años.

27.2 ¿Qué agente se administra una vez al año para tratar la osteoporosis?

A. Abaloparatida
B. Denosumab

C. Risedronato
D. Ácido zoledrónico

Respuesta correcta = D. El ácido zoledrónico se administra por vía intravenosa una vez al año. Abaloparatida es una inyección subcutánea diaria. Denosumab se administra cada 6 meses y risedronato se administra de forma diaria, semanal o mensual.

27.3 ¿Qué medicamento para la osteoporosis funciona al estimular de forma preferencial la actividad de los osteo blastos?

A. Denosumab
B. Ibandronato
C. Raloxifeno
D. Teriparatida

Respuesta correcta = D. Teriparatida es una hormona paratiroidea análoga que tiene efectos anabólicos en hueso a través de la estimulación de la actividad osteoblástica. Los otros medicamentos funcionan sobre todo al inhibir la actividad osteoclástica (inhibición de la resorción ósea).

27.4 ¿Qué es lo que mejor describe el mecanismo de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis?

A. Análogo de la hormona paratiroidea.
B. Inhibidor de RANKL.
C. Modulador selectivo del receptor de estrógeno.
D. Análogo de la vitamina D.

Respuesta correcta = B. Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al activador del receptor del ligando de factor nuclear kappa-B (RANKL) e inhibe la formación y función de los osteoclastos.

27.5 Una mujer de 52 años de edad tiene antecedentes de artritis reumatoide, diabetes, hipertensión y pirosis. Sus medicamentos diarios incluyen metotrexato, prednisona, metformina, hidroclorotiacida y lisinoprilo, así como carbonato de calcio según se requiera para los síntomas de pirosis. Le preocupa el riesgo de osteoporosis debido a que se está acercando a la menopausia. ¿Cuál de sus medicamentos tiene mayores probabilidades de contribuir al riesgo de desarrollar osteoporosis?

A. Carbonato de calcio
B. Hidroclorotiacida
C. Lisinoprilo
D. Prednisona

Respuesta correcta = D. Los glucocorticoides (p. ej., prednisona a una dosis de ≥ 5 mg por día para más de 3 meses) son un factor de riesgo significativo para osteoporosis. Los otros medicamentos no han mostrado incrementar el riesgo de osteoporosis y el carbonato de calcio e hidroclorotiacida (diurético que incrementa la retención de calcio) puede ser benéfico para pacientes en riesgo de osteoporosis.

27.6 Una mujer de 65 años de edad que se ha diagnosticado con osteoporosis posmenopáusica no tiene antecedentes de fracturas y ningún otro trastorno médico pertinente. ¿Cuál es lo más apropiado para el manejo de su osteoporosis?

A. Alendronato
B. Calcitonina
C. Denosumab
D. Raloxifeno

Respuesta correcta = A. Los bisfosfonatos son el tratamiento de primera línea para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones. Raloxifeno es una alterativa que puede ser menos eficaz (en especial para fracturas no vertebrales y de la cadera) y no se recomienda calcitonina. Denosumab es mejor usarlo para pacientes en riesgo elevado de fracturas.

27.7 Una mujer de 55 años con osteoporosis posmenopáusica tiene antecedentes médicos previos de abuso de etanol, hepatopatía alcohólica, esofagitis erosiva e hipotiroidismo. ¿Cuál es el motivo principal por el que los bisfosfonatos orales deben usarse con precaución en esta paciente?

A. Edad
B. Esofagitis erosiva
C. Enfermedad hepática
D. Enfermedad tiroidea

Respuesta correcta = B. Se sabe que los bisfosfonatos causan irritación esofágica y deben usarse con precaución en una paciente con antecedentes de esofagitis erosiva. La edad no es un factor para la consideración del uso de los bisfosfonatos. La enfermedad hepática no es una contraindicación para el uso de bisfosfonatos, debido a que estos se excretan sobre todo a través del riñón. La enfermedad tiroidea no es una contraindicación para el uso de bisfosfonatos, aunque la restitución tiroidea demasiado intensiva puede contribuir a la osteoporosis.

27.8 Se está iniciando ibandronato una vez al mes en una mujer de 70 años de edad para el tratamiento de la osteoporosis. ¿Qué es importante comunicar a esta paciente?

A. Tomar el medicamento con jugo de naranja para aumentar su absorción.
B. Tomar este medicamento después de las comidas para minimizar las alteraciones gástricas.
C. Permanecer erguida por al menos 60 minutos después de tomar este medicamento.
D. Los efectos adversos pueden incluir coágulos sanguíneos y calambres en las piernas.

Respuesta correcta = C. Los pacientes necesitan permanecer erguidos por 60 minutos después de ibandronato (30 minutos para otros bisfosfonatos). Ibandronato debe administrarse con el estómago vacío y solo con agua pura. Los bisfosfonatos, a diferencia de raloxifeno, no se relacionan con coágulos de sangre y calambres en las piernas.

27.9 ¿El uso de qué agente para osteoporosis debe limitarse a no más de 2 años?

A. Calcitonina
B. Denosumab
C. Teriparatida
D. Ácido zoledrónico

Respuesta correcta = C. El uso de la hormona paratiroidea recombinante teriparatida debe limitarse a 2 años. El uso más allá de 2 años no se ha estudiado y no se recomienda. Los otros agentes no tienen estas limitaciones.

27.10 Una paciente ha estado tomando alendronato para la osteoporosis posmenopáusica durante 5 años con un ligero incremento de la densidad mineral ósea y sin ocurrencia de fracturas. ¿El riesgo de qué efecto adverso puede justificar el considerar una vacación farmacológica de alendronato en esta paciente?

A. Fracturas femorales atípicas
B. Esofagitis
C. Osteosarcoma
D. Rinitis

Respuesta correcta = A. Las fracturas femorales atípicas se relacionan con uso a largo plazo de bisfosfonatos (más de 5 años). Por lo tanto, puede considerarse una vacación farmacológica debido a que la paciente no ha sufrido fracturas. La esofagitis, si bien es un efecto secundario del tratamiento con bisfosfonatos, puede prevenirse con la administración apropiada. El osteosarcoma se relaciona con análogos de hormona paratiroidea, y la rinitis se relaciona con calcitonina intranasal.

UNIDAD VI:
Fármacos quimioterapéuticos

Principios del tratamiento antimicrobiano

28

Jamie Kisgen

I. GENERALIDADES

El tratamiento antimicrobiano toma ventaja de las diferencias bioquímicas que existen entre los microorganismos y los seres humanos. Los fármacos antimicrobianos son efectivos en el tratamiento de las infecciones debido a su toxicidad selectiva; esto es, tienen la capacidad de lesionar o eliminar a un microorganismo invasor sin dañar a las células del hospedador. En la mayoría de los casos, la toxicidad selectiva es relativa más que absoluta, lo que requiere que la concentración del fármaco se controle de forma cuidadosa para atacar al microorganismo, al tiempo que es tolerado por el hospedador.

II. SELECCIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

La selección del agente antimicrobiano más apropiado requiere conocer 1) la identidad del microorganismo, 2) la susceptibilidad del microorganismo a un agente en particular, 3) el sitio de la infección, 4) los factores del paciente, 5) la seguridad y la eficacia del agente y 6) el costo del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren de tratamiento empírico (administración inmediata del o los fármacos antes de la identificación bacteriana y las pruebas de susceptibilidad).

A. Identificación del microorganismo infeccioso

La caracterización del microorganismo es fundamental para la selección del tratamiento apropiado. En ocasiones puede hacerse una valoración rápida de la naturaleza del patógeno con base en la tinción de Gram, que es particularmente útil para identificar la presencia y características morfológicas de los microorganismos en los líquidos corporales que normalmente son estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], líquido pleural, líquido sinovial, líquido peritoneal y orina). Sin embargo, por lo general es necesario cultivar el

microorganismo infeccioso para llegar a un diagnóstico concluyente y determinar la susceptibilidad al agente antimicrobiano. Así, es esencial obtener un cultivo de muestra del microorganismo antes de iniciar el tratamiento. Por lo demás, es imposible diferenciar si un cultivo negativo se debe a la ausencia de microrganismos o si es el resultado de los efectos antimicrobianos del antibiótico administrado. La identificación definitiva del microorganismo infeccioso puede requerir otras técnicas de laboratorio, como detección de los antígenos microbianos, ADN o ARN o una respuesta inflamatoria o inmunitaria del hospedador al microorganismo (figura 28-1). Las técnicas más nuevas, como la reacción en cadena de la polimerasa rápida (PCR) y la espectrometría de masa MADLI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo) ofrece una identificación precisa, rápida y costo-efectiva del o los microorganismos infecciosos.

B. Tratamiento antimicrobiano empírico

En condiciones ideales, el agente antimicrobiano usado para tratar una infección se elige después de que el microorganismo se ha identificado y se ha establecido su susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. Sin embargo, en el pacientes gravemente enfermo, un retraso de este tipo podría resultar letal y está indicado el tratamiento empírico inmediato.

1. **Momento:** los pacientes con enfermedad aguda e infecciones de origen desconocido, por ejemplo un paciente neutropénico (uno que está en riesgo de infecciones debido a una reducción en los neutrófilos) o un paciente con meningitis (inflamación aguda de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal) requieren de tratamiento inmediato. De ser posible, el tratamiento debe iniciarse después de que se han obtenido especímenes para análisis de laboratorio, pero antes de que los resultados del cultivo y la sensibilidad estén disponibles.

2. **Selección del fármaco:** la elección del fármaco en ausencia de datos de susceptibilidad se ve influida por el sitio de infección, los antecedentes del paciente (p. ej., infecciones previas, edad, antecedentes de viajes recientes, tratamiento antimicrobiano reciente, estado inmunitario, si la infección se adquirió en el hospital o la comunidad) y datos de susceptibilidad local. El tratamiento de amplio espectro puede estar indicado en un inicio cuando se desconoce el microorganismo o existe la probabilidad de infecciones polimicrobianas. La elección del o los agentes también puede guiarse por una relación conocida con microorganismos particulares en un ámbito clínico determinado. Por ejemplo, los cocos grampositivos en el líquido espinal de un recién nacido tiene pocas probabilidades de ser *Streptococcus pneumoniae* y muchas más de ser *Streptococcus agalactiae* (un estreptococo de grupo B), que es sensible a *penicilina G.* En contraste, los cocos grampositivos en el líquido espinal de un paciente de 40 años de edad tienen mayores probabilidades de ser *S. pneumoniae.* Este microorganismo suele ser resistente a *penicilina G* y a menudo requiere tratamiento con una dosis elevada de una cefalosporina de tercera generación (como *ceftriaxona*) o *vancomicina.*

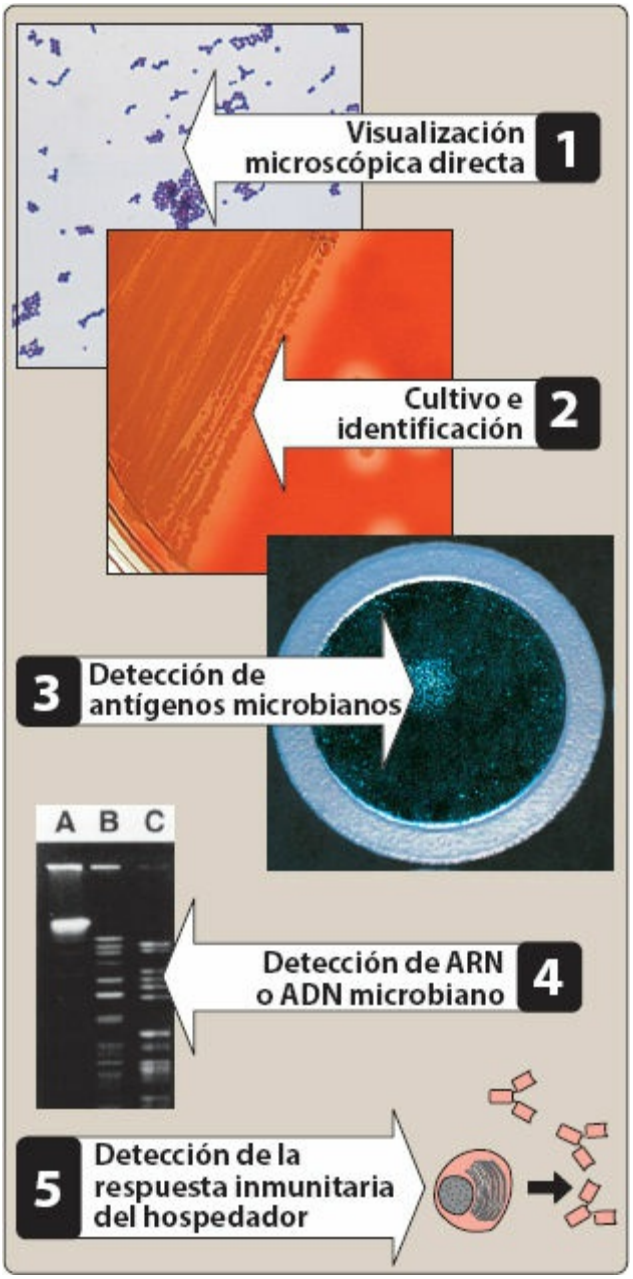


Figura 28-1
Algunas técnicas de laboratorio que son útiles en el diagnóstico de enfermedades microbianas.

C. Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana

Después de que se cultiva un patógeno, su susceptibilidad a antibióticos específicos sirve como una guía para la selección del tratamiento antimicrobiano. Algunos patógenos, como *Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*, suelen tener patrones de susceptibilidad predecibles a ciertos antibióticos. En contraste, la mayoría de las especies de bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos a menudo muestran patrones de susceptibilidad impredecibles y requieren de pruebas de susceptibilidad para determinar el tratamiento antimicrobiano apropiado. Las concentraciones inhibitorias mínimas y bactericidas se usan para determinar la susceptibilidad de un fármaco y pueden determinarse de manera experimental (figura 28-2).

1. **Fármacos bacteriostáticos frente a bactericidas:** los fármacos antimicrobianos suelen clasificarse ya sea como bacteriostáticos o bactericidas. A nivel histórico, se pensaba que los fármacos bacteriostáticos solo detenían el crecimiento y la replicación de las bacterias a concentraciones farmacológicas alcanzables en el paciente, en tanto que los fármacos bactericidas eran capaces de eliminar de manera efectiva ≥ 99.9% (reducción de 3-log) en un lapso de 18 a 24 horas de la incubación bajo condiciones de laboratorio específicas. Existe un consenso cada vez mayor de que esta clasificación puede ser demasiado simplista, debido a que la mayoría de los agentes bacteriostáticos son capaces de eliminar efectivamente a los microorganismos; sin embargo, no son capaces de cumplir con el valor de corte arbitrario en la definición bactericida. En la figura 28-3 se muestra un experimento de laboratorio en que el agente bactericida se compara con un agente bacteriostático y un control. Nótese que la velocidad de eliminación *in vitro* es mayor con los agentes bactericidas, pero ambos agentes son capaces de eliminar el microorganismo de forma efectiva. También es posible que un antibiótico sea bacteriostático para un microorganismo y bactericida para otro. Por ejemplo, *linezolida* es un agente bacteriostático contra *Staphylococcus aureus* y enterococos, pero es bactericida para la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae*. Además, datos recientes han demostrado que los agentes bactericidas y bacteriostáticos tienen una eficacia similar para tratar infecciones clínicas frecuentes. Al final, otros factores pueden tener un mayor impacto, lo que inclu ye el sistema inmunológico del hospedador, la concentración del fármaco en el lugar de la infección y la gravedad subyacente de la enfermedad.
2. **Concentración inhibitoria mínima:** la concentración inhibitoria mínima es la menor concentración antimicrobiana que previene el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación. Sirve como una medida cuantitativa de la susceptibilidad *in vitro* y suele usarse en la práctica para agilizar el tratamiento. La automatización computarizada ha mejorado la precisión y disminuido el tiempo de recambio para determinar los resultados de la concentración inhibitoria mínima y es el abordaje más frecuente usado por los laboratorios clínicos.
3. **Concentración bactericida mínima:** la concentración bactericida mínima es la concentración más baja de un agente antimicrobiano que resulta en la declinación de 99.9% en el recuento de colonias después de incubaciones nocturnas de una dilución de caldo de cultivo (figura 28-2). [Nota: la concentración bacteriostática mínima rara vez se determina en la práctica clínica debido a requerimientos de tiempo y esfuerzo].

D. Efecto de lugar de infección sobre el tratamiento: la barrera hematoencefálica

Las concentraciones adecuadas de un antibiótico deben alcanzar el lugar de infección para que el microorganismo invasor pueda erradicarse de forma efectiva. Los capilares con grados variables de permeabilidad transportan los fármacos a los tejidos corporales. Las barreras naturales al suministro de fármacos son creadas

por las estructuras de los capilares de algunos tejidos, como la próstata, los testículos, la placenta, el cuerpo vítreo del ojo y el sistema nervioso central (SNC). De particular relevancia son los capilares en el cerebro, que ayudan a crear y mantener la barrera hematoencefálica. Esta barrera está formada por la capa única de células endoteliales fusionadas por uniones estrechas que impiden la entrada desde la sangre al cerebro de casi todas las moléculas, excepto aquellas que son pequeñas y lipofílicas. La penetración y la concentración de un agente antibacteriano en el LCR se ven particularmente influenciadas por lo siguiente:

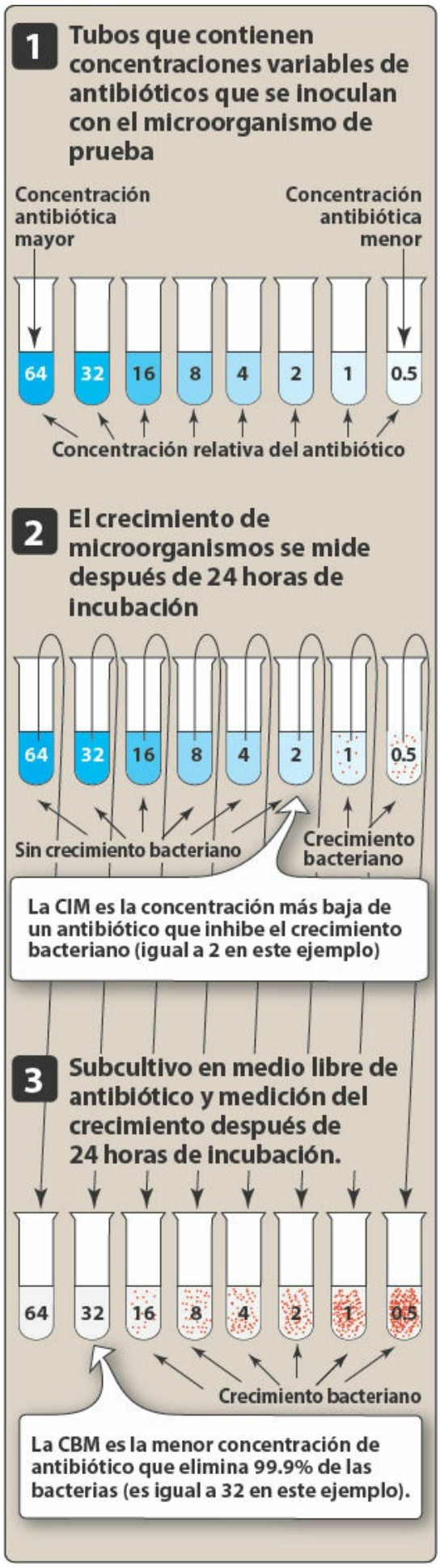

1
Tubos que contienen concentraciones variables de antibióticos que se inoculan con el microorganismo de prueba
Concentración antibiótica mayor
Concentración antibiótica menor
64
32
16
8
4
2
1
0.5
Concentración relativa del antibiótico
2
El crecimiento de microorganismos se mide después de 24 horas de incubación
Sin crecimiento bacteriano
Crecimiento bacteriano
La CIM es la concentración más baja de un antibiótico que inhibe el crecimiento bacteriano (igual a 2 en este ejemplo)
3
Subcultivo en medio libre de antibiótico y medición del crecimiento después de 24 horas de incubación.
Crecimiento bacteriano
La CBM es la menor concentración de antibiótico que elimina 99.9% de las bacterias (es igual a 32 en este ejemplo).

Figura 28-2
Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida mínima (CBM) de un antibiótico.

1. **Liposolubilidad:** la liposolubilidad de un fármaco es un importante determinante de su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica. Los fármacos liposolubles, como *cloranfenicol* y *metronidazol* tienen una importante penetración en el SNC, en tanto que los antibióticos β-lactámicos, como *penicilina*, están ionizados a un pH fisiológico y tienen baja liposolubilidad. Por lo tanto, tienen una penetración limitada a lo largo de la barrera hematoencefálica intacta bajo condiciones normales. En infecciones como meningitis en que el cerebro se inflama, la barrera no funciona de forma tan efectiva y la permeabilidad local está elevada. Algunos antibióticos β-lactámicos pueden entrar al LCR en cantidades terapéuticas cuando las meninges están inflamadas.
2. **Peso molecular:** un fármaco con un bajo peso molecular tiene una mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, en tanto que los compuestos con un peso molecular elevado (p. ej., *vancomicina*) tienen una mala penetración, incluso en presencia de inflamación meníngea.
3. **Unión a proteínas:** un grado elevado de unión a proteínas de un fármaco restringe su entrada al LCR. Por lo tanto, la cantidad de fármaco libre (sin unir) en suero, más que la cantidad total del fármaco presente, es importante para la penetración en líquido cefalorraquídeo.
4. **Susceptibilidad a transportadores de las bombas de eflujo:** los antibióticos que tienen una afinidad por los mecanismos transportadores o que no tienen una afinidad por las bombas de eflujo tienen una mejor penetración en el sistema nervioso central.

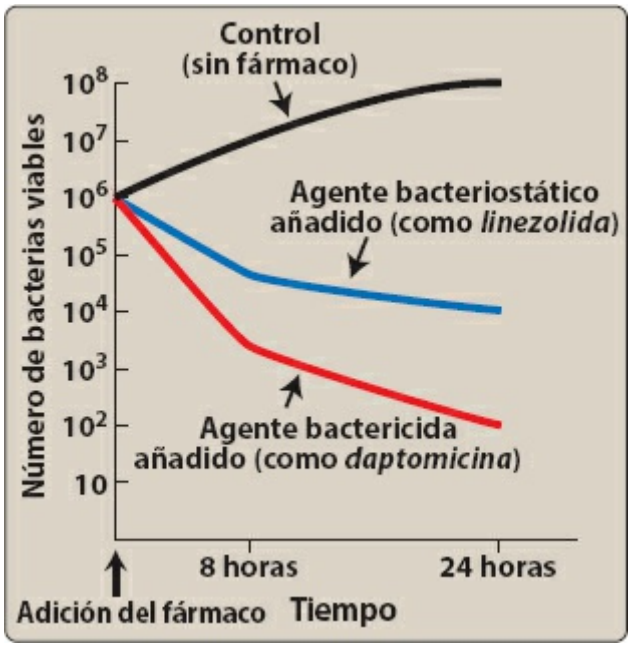


Figura 28-3
Efectos de los fármacos bactericidas y bacteriostáticos del crecimiento de las bacterias *in vitro.*

E. Factores del paciente

Al seleccionar un antibiótico, la atención debe dirigirse a la condición del paciente. Por ejemplo, deben tomarse en cuenta el estado del sistema inmunológico, los riñones, el hígado, la circulación y la edad. En mujeres, el embarazo o la lactancia también afectan la selección del agente antimicrobiano.

1. **Sistema inmunológico:** la eliminación del microorganismo infeccioso del cuerpo depende en alto grado de un sistema inmunológico intacto y el sistema de defensa del hospedador debe a la larga eliminar al microorganismo invasor. El alcoholismo, la diabetes, la infección con VIH, la desnutrición, las enfermedades autoinmunitarias, el embarazo, la edad avanzada y los fármacos inmunosupresores pueden afectar la inmunocompetencia. Pueden requerirse dosis elevadas de agentes bactericidas o esquemas de tratamiento más prolongados para eliminar los microorganismos infecciosos en estos individuos.
2. **Disfunción renal:** la función renal deficiente puede causar la acumulación de ciertos antibióticos. El ajuste de la dosis previene la acumulación del fármaco y los efectos adversos. Las concentraciones séricas de creatinina se usan con frecuencia como un índice de la función renal para el ajuste de los esquemas farmacológicos. Sin embargo, la vigilancia directa de las concentraciones séricas de algunos antibióticos (p. ej., *vancomicina*, aminoglucósidos) se prefiere para identificar los valores máximos o mínimos o ambos y prevenir las toxicidades potenciales. [Nota: el número de nefronas funcionales disminuye con la edad. Así, los pacientes de edad avanzada son particularmente vulnerables a la acumulación de fármacos eliminados por los riñones, incluso con concentraciones séricas normales de creatinina].
3. **Disfunción hepática:** los antibióticos que se concentran o eliminan en el hígado (p. ej., *eritromicina* y *doxiciclina*) deben usarse con precaución cuando se trata a pacientes con disfunción hepática.
4. **Perfusión deficiente:** la disminución de la circulación a un área anatómica, como las extremidades inferiores de un paciente diabético, reduce la cantidad de antibiótico que llega al lugar de infección, haciéndola más difícil de tratar. La perfusión reducida de las vías gastrointestinales puede resultar en una menor absorción, haciendo que sea más difícil alcanzar concentraciones terapéuticas con las vías enterales.
5. **Edad:** los procesos de eliminación renal o hepática a menudo están mal desarrollados en los recién nacidos, haciendo que los neonatos sean particularmente vulnerables a los efectos tóxicos de agentes como *cloranfenicol* y sulfonamidas. Los niños pequeños no deben tratarse con tetraciclinas o quinolonas, que afectan el crecimiento óseo y las articulaciones, respectivamente. Los pacientes de edad avanzada pueden tener una

disminución de la función hepática o renal, que pueden alterar la farmacocinética de ciertos antibióticos.

6. **Embarazo y lactancia:** muchos antibióticos cruzan la barrera placentaria o llegan al lactante a través de la leche materna. Los médicos prescriptores deben consultar la información para prescribir del antibiótico para revisar el resumen de riesgos y consideraciones clínicas para su uso en el embarazo y la lactancia. Aunque la concentración de un antibiótico en la circulación fetal o la leche materna suele ser baja, la dosis total para el lactante puede ser suficiente para producir efectos deletéreos. Por ejemplo, se han reportado anormalidades congénitas después de la administración de tetraciclinas a embarazadas y estos agentes por lo general deben evitarse en el embarazo debido al riesgo para el feto.

7. **Factores de riesgo para microorganismos resistentes a múltiples fármacos:** las infecciones con patógenos resistentes a múltiples fármacos requieren de una cobertura antibiótica más amplia cuando se inicia el tratamiento empírico. Algunos factores de riesgo frecuentes para la infección con estos patógenos incluyen tratamiento antimicrobiano previo en los 90 días previos, hospitalización durante más de 2 días en los 90 días anteriores, hospitalización actual que exceda de 5 días, ingreso a un asilo, frecuencia elevada de resistencia en unidad hospitalaria local o de la comunidad (que se valora usando antibiogramas intrahospitalarios) y enfermedades o tratamientos inmunosupresores o ambos.

F. Seguridad del agente

Las penicilinas están entre los menos tóxicos de todos los fármacos antimicrobianos debido a que interfieren con el sitio o función únicos al crecimiento de los microorganismos. Otros agentes antimicrobianos (p. ej., *cloranfenicol*) tienen menos especificidad y están reservados para infecciones que ponen en riesgo la vida debido al potencial de toxicidad grave para el paciente. [Nota: la seguridad se relaciona no solo con la naturaleza inherente del fármaco, sino con los factores del paciente descritos en párrafos anteriores que pueden predisponer a toxicidad].

G. Costo del tratamiento

Es frecuente que varios fármacos muestren una eficacia similar para tratar una infección pero varían ampliamente en cuanto al costo. Por ejemplo, el tratamiento del *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* (SARM) por lo general incluye uno de los siguientes: *vancomicina, clindamicina, daptomicina* o *linezolida.* Aunque la elección del tratamiento suele centrarse en el sitio de infección, la gravedad de la enfermedad y la capacidad de tomar medicamentos orales, también es importante considerar el costo de los medicamentos. La figura 28-4 ilustra el costo relativo de los fármacos de uso frecuente para las infecciones estafilocócicas.

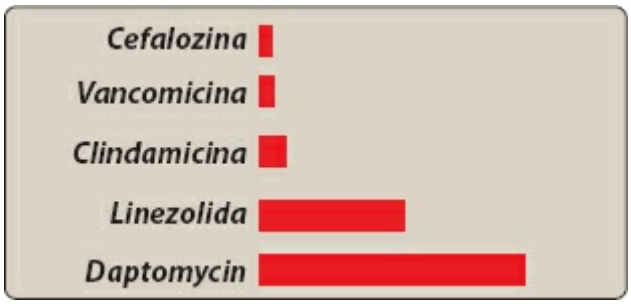


Figura 28-4
Costo relativo de algunos fármacos usados para el tratamiento de *Staphylococcus aureus*.

III. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración oral es apropiada para las infecciones leves que pueden tratarse de forma ambulatoria. La administración parenteral se usa para fármacos que se absorben de forma deficiente a partir de las vías gastrointestinales y para el tratamiento de pacientes con infecciones graves que requieren el mantenimiento de una concentración sérica más elevada de agentes antimicrobianos. En pacientes hospitalizados que requieren tratamiento intravenoso (IV), el cambio a agentes orales debe tener lugar tan pronto como sea posible. El cambiar a los pacientes de tratamiento IV a oral cuando están clínicamente estables ha mostrado que distribuye los costos de atención a la salud, reducen la duración de la estancia y disminuyen las complicaciones de los catéteres IV. Sin embargo, algunos antibióticos, como *vancomicina* y aminoglucósidos, se absorben de forma deficiente a partir de las vías gastrointestinales y no alcanzan concentraciones séricas adecuadas mediante administración oral.

IV. DETERMINANTES DE LA DOSIFICACIÓN RACIONAL

La dosificación racional de los agentes antimicrobianos se basa en las propiedades farmacodinámicas (la relación de las concentraciones farmacológicas a los efectos antimicrobianos) y las propiedades farmacocinéticas (la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco). Tres importantes propiedades que tienen una influencia significativa sobre la frecuencia de dosificación son eliminación dependiente de la concentración, eliminación dependiente del tiempo (independiente de la concentración) y efecto posantibiótico. El utilizar estas propiedades para optimizar los esquemas de dosificación antibiótica puede mejorar los resultados clínicos y posiblemente disminuir el desarrollo de resistencia.

A. Eliminación dependiente de la concentración

Ciertos agentes antimicrobianos, incluyendo los aminoglucósidos y *daptomicina*, muestran un aumento significativo en la velocidad de eliminación bacteriana a medida que la concentración del antibiótico aumenta de 4 a 64 veces la concentración inhibitoria mínima del fármaco para el microorganismo infeccioso (figura 28-5A). El administrar fármacos que exhiben esta eliminación dependiente

de la concentración mediante infusión en bolo una vez al día alcanza concentraciones máximas elevadas, lo que favorece la eliminación rápida del patógeno infeccioso.

B. Eliminación dependiente de tiempo (independiente de la concentración)

En contraste, los β-lactámicos, glucopéptidos, macrólidos, *clindamicina* y *linezolida* no exhiben eliminación dependiente de la concentración (figura 28-5B). La eficacia clínica de estos antimicrobianos se predice mejor por el porcentaje de tiempo que las concentraciones sanguíneas del fármaco que permanecen por arriba de la concentración inhibitoria mínima. Este efecto en ocasiones se denomina eliminación dependiente del tiempo (o independiente de la concentración). Por ejemplo, los esquemas de dosificación para las penicilinas y las cefalosporinas que aseguran concentraciones sanguíneas mayores que la concentración inhibitoria mínima para 50 y 60% del tiempo, respectivamente, proporcionan la mayor eficacia clínica. Por lo tanto, las infusiones extendidas (por lo general 3 a 4 horas) o continuas (24 horas) pueden utilizarse en lugar de la dosificación intermitente (por lo general 30 minutos) para alcanzar un tiempo prolongado por arriba de la concentración inhibitoria mínima y eliminar más bacterias. Otros fármacos, como las fluoroquinolonas y *vancomicina*, funcionan mejor al optimizar la relación del área bajo la curva de concentración tiempo de 24 horas a concentración inhibitoria mínima (AUC_{24}/CIM). El AUC_{24} es la exposición general de un fármaco durante el intervalo de dosificación y toma en consideración la concentración además del tiempo.

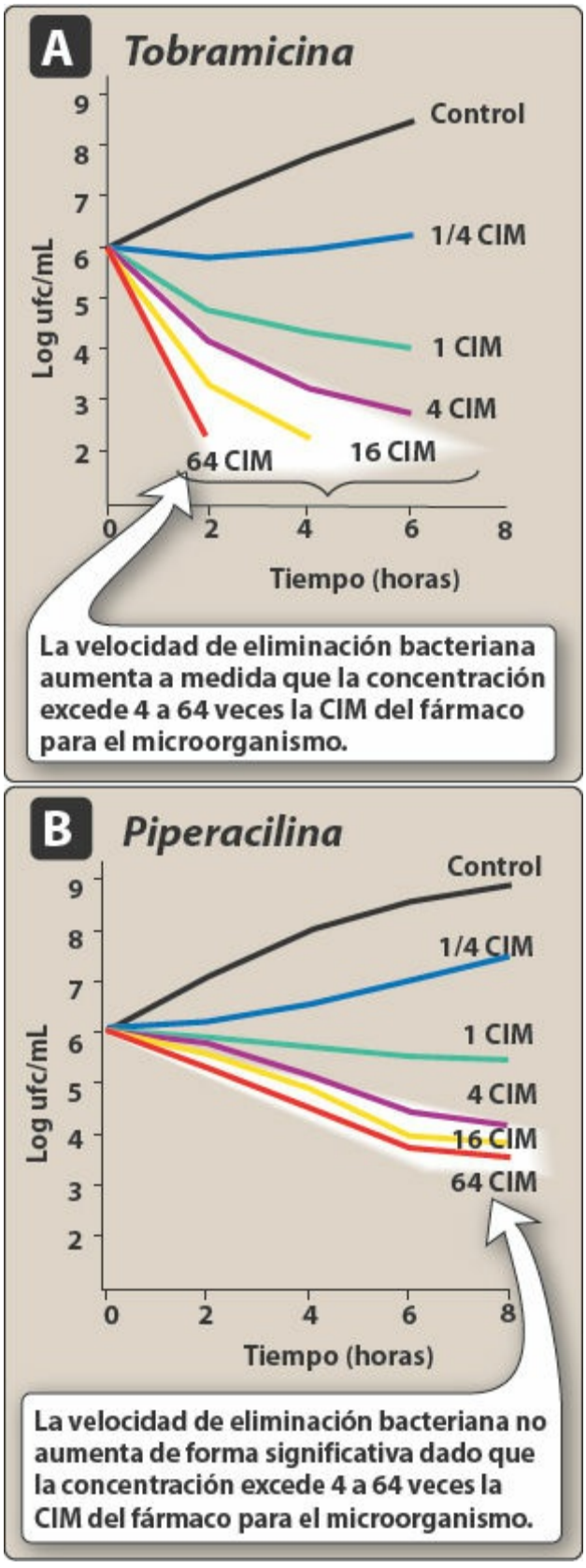


Figura 28-5
A. Efecto de eliminación significativa dependiente de la dosis exhibido por *tobramicina.* **B.** Efecto de eliminación no significativa dependiente de la dosis exhibido por *piperacilina.* ufc = unidades formadoras de colonias; CIM = concentración inhibitoria mínima.

C. Efecto posantibiótico

El efecto posantibiótico es una supresión persistente del crecimiento microbiano que ocurre después de que las concentraciones del antibiótico han caído por debajo de la concentración inhibitoria mínima. Los antimicrobianos que exhiben un efecto posantibiótico prolongado (p. ej., aminoglucósidos y fluoroquinolonas) a menudo requieren solo de una dosis por día, en particular contra bacterias gramnegativas.

V. ESPECTRO QUIMIOTERAPÉUTICO

En este libro, las bacterias clínicamente importantes se han organizado en ocho grupos basados en la tinción de Gram, la morfología y la bioquímica u otras características. Se representan como una lista con código de color (figura 28-6A). La novena sección de la lista se denomina "Otro" y se usa para representar cualquier microorganismo que no esté incluido en una de las otras ocho categorías. En la figura 28-6B-D, la lista se usa para ilustrar los espectros de bacterias para los que una clase particular de antibióticos es terapéuticamente efectiva.

A. Antibióticos de espectro estrecho

Se dice que los agentes quimioterapéuticos que actúan solo sobre un grupo único o limitado de microorganismos tienen un espectro estrecho. Por ejemplo, *isoniacida* solo es activo contra *Mycobacterium tuberculosis* (figura 28-6B).

B. Antibióticos de espectro extendido

Los antibióticos de espectro extendido son aquellos que se modifican para ser efectivos contra microorganismos grampositivos y también contra un número significativo de bacterias gramnegativas. Por ejemplo, se considera que *ampicilina* tiene un espectro extendido debido a que actúa contra las bacterias grampositivas y algunas gramnegativas (figura 28-6C).

C. Antibióticos de amplio espectro

Los fármacos como *tetraciclina*, fluoroquinolonas y carbapenems afectan a una amplia variedad de especies microbianas y se les conoce como antibióticos de amplio espectro (figura 28-6D). La administración de los antibióticos de amplio espectro puede alterar drásticamente la naturaleza de la flora bacteriana normal y precipitar una superinfección debido a microorganismos como *Clostridium difficile*, el crecimiento del cual normalmente se mantiene al margen por la presencia de otros microorganismos colonizantes.

VI. COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Es terapéuticamente aconsejable tratar a los pacientes con un solo agente que sea más específico para el microorganismo infeccioso. Esta estrategia reduce la posibilidad de superinfecciones, disminuye el surgimiento de microorganismos resistentes y minimiza la toxicidad. Sin embargo, en algunas situaciones, las combinaciones de fármacos antimicrobianos son ventajosas e incluso necesarias.

A. Ventajas de las combinaciones farmacológicas

Ciertas combinaciones de antibióticos, como los β-lactámicos y los aminoglucósidos, muestran sinergismo, esto es, la combinación es más efectiva que cualquiera de los fármacos usados por separado. Debido a que el sinergismo entre agentes antimicrobianos es rara, las combinaciones sinérgicas solo están indicadas en situaciones especiales (p. ej., en el tratamiento de la endocarditis enterocócica). Las combinaciones también pueden usarse cuando la infección es de origen desconocido o cuando hay microorganismos con sensibilidad variable, como al tratar la tuberculosis.

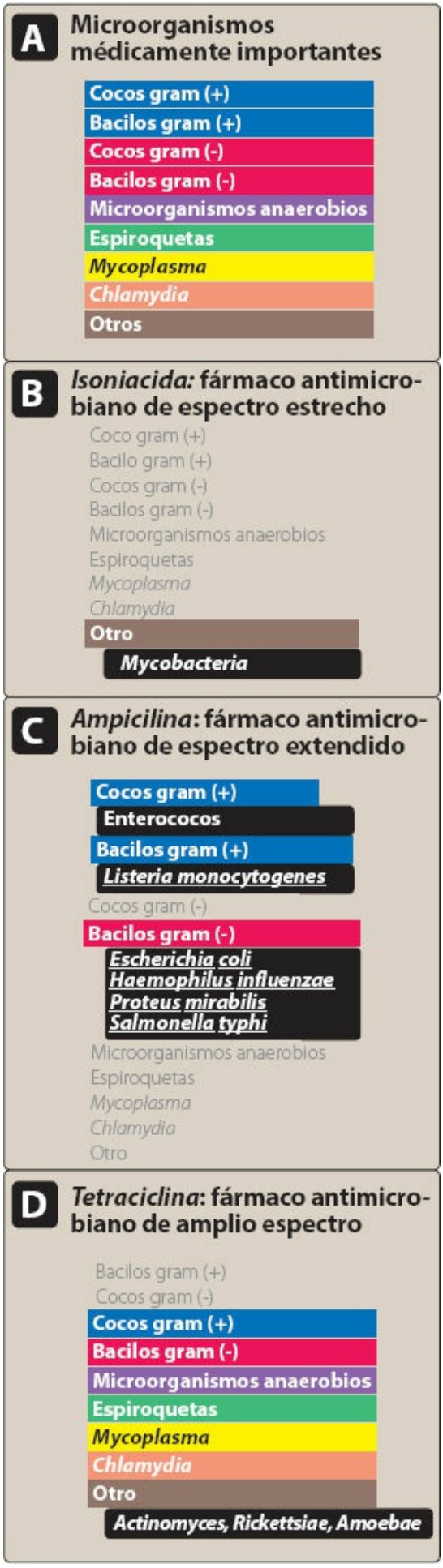

A
Microorganismos médicamente importantes
Cocos gram (+)
Bacilos gram (+)
Cocos gram (-)
Bacilos gram (-)
Microorganismos anaerobios
Espiroquetas
Mycoplasma
Chlamydia
Otros
B
Isoniacida: fármaco antimicrobiano de espectro estrecho
Coco gram (+)
Bacilo gram (+)
Cocos gram (-)
Bacilos gram (-)
Microorganismos anaerobios
Espiroquetas
Mycoplasma
Chlamydia
Otro
Mycobacteria
C
Ampicilina: fármaco antimicrobiano de espectro extendido
Cocos gram (+)
Enterococos
Bacilos gram (+)
Listeria monocytogenes
Cocos gram (-)
Bacilos gram (-)
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Salmonella typhi
Microorganismos anaerobios
Espiroquetas
Mycoplasma
Chlamydia
Otro
D
Tetraciclina: fármaco antimicrobiano de amplio espectro
Bacilos gram (+)
Cocos gram (-)
Cocos gram (+)
Bacilos gram (-)
Microorganismos anaerobios
Espiroquetas
Mycoplasma
Chlamydia
Otro
Actinomyces, Rickettsiae, Amoebae

Figura 28-6
A. Representación con código de color de microorganismos médicamente importantes. **B.** *Isoniacida*, agente antimicrobiano de espectro estrecho. **C.** *Ampicilina*, agente antimicrobiano de espectro extendido. **D.** *Tetraciclina*, un agente antimicrobiano de amplio espectro.

B. Desventajas de las combinaciones farmacológicas

Un número de antibióticos actúan solo cuando los microorganismos se están multiplicando. Así, la coadministración de un agente que causa bacteriostasis más un segundo agente que es bactericida puede resultar en que el primer fármaco interactúe con la acción del segundo. Por ejemplo, los fármacos tipo tetraciclina que son bacteriostáticos pueden interferir con los efectos bactericidas de las penicilinas y las cefalosporinas. Otra preocupación es el riesgo de presión de selección y el desarrollo de resistencia antibiótica al administrar un tratamiento de combinación innecesario.

VII. RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

Las bacterias se consideran resistentes a un antibiótico si la concentración máxima de dicho antibiótico que pueda tolerar el hospedador no suspende el crecimiento bacteriano. Algunos microorganismos son inherentemente resistentes a un antibiótico. Por ejemplo, la mayoría de los microorganismos gramnegativos son inherentemente resistentes a *vancomicina.* Sin embargo, las especies microbianas que normalmente responden a un fármaco particular pueden desarrollar cepas más virulentas o resistentes mediante mutación espontánea o resistencia adquirida y selección. Algunas de estas cepas pueden incluso convertirse resistentes a más de un antibiótico.

A. Alteraciones genéticas que conducen a resistencia farmacológica

La resistencia antibiótica adquirida requiere de la ganancia temporal o permanente o de la alteración de información genética bacteriana. Se desarrolla resistencia debido a la capacidad del ADN de pasar por mutación espontánea o de moverse de un microorganismo a otro (figura 28-7).

B. Expresión alterada de las proteínas en microorganismos farmacorresistentes

La resistencia farmacológica está mediada por una variedad de mecanismos, como una alteración en el sitio blanco del antibiótico, disminución de la penetración del fármaco debido a una menor permeabilidad, aumento del eflujo del fármaco o presencia de enzimas inactivadoras del antibiótico (figura 28-7).

1. **Modificación de sitios blancos:** la alteración del sitio blanco de un antibiótico a través de mutación puede conferir resistencia a uno o más antibióticos relacionados. Por ejemplo, la resistencia de *S. pneumoniae* a antibióticos β-lactámicos implica alteraciones en una o más proteínas bacterianas mayores de unión a penicilina, lo que resulta en una menor unión del antibiótico a su blanco.
2. **Acumulación disminuida:** la menor captación o el mayor eflujo de un

antibiótico puede conferir resistencia debido a que el fármaco no es capaz de obtener acceso al sitio de su acción en concentraciones suficientes para lesionar o eliminar el microorganismo. Por ejemplo, los microorganismos gramnegativos pueden limitar la penetración de ciertos agentes, lo que incluye antibióticos β-lactámicos, como resultado de una alteración en el número y la estructura de las porinas (canales) en la membrana externa. Asimismo, la presencia de una bomba de eflujo puede limitar las concentraciones de un fármaco en un microorganismo, como se observa con las tetraciclinas.

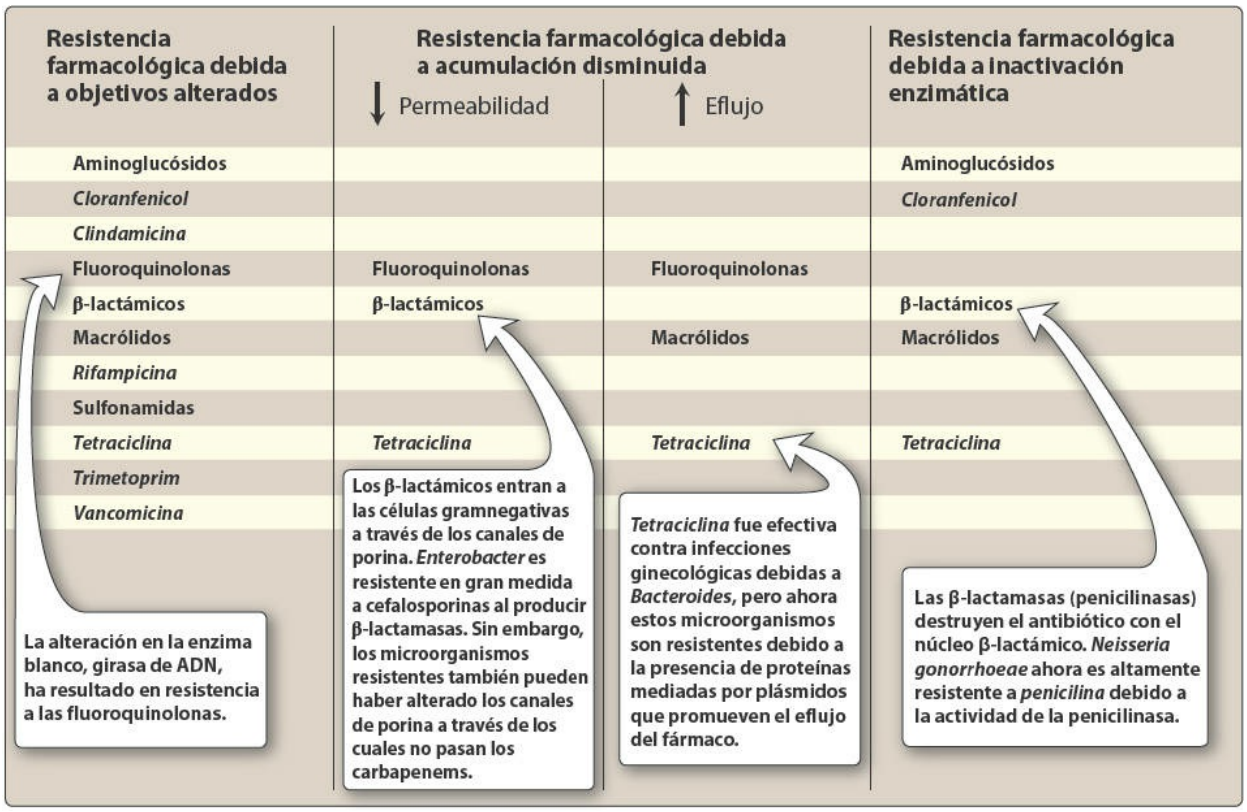


Figura 28-7
Algunos mecanismos de resistencia a antibióticos.

3. **Inactivación enzimática:** la capacidad de destruir o inactivar el agente antimicrobiano también puede conferir resistencia sobre los microorganismos. Algunos ejemplos de enzimas inactivadoras de antibióticos incluyen 1) β-lactamasas ("penicilinasas") que inactivan de forma hidrolítica el anillo β-lactámico de las penicilinas, cefalosporinas y fármacos relacionados; 2) acetiltransferasas que transfieren un grupo acetilo al antibiótico, inactivando *cloranfenicol* o *aminoglucósido;* y 3) esterasas que hidrolizan el anillo de lactona de los macrólidos.

VIII. USO PROFILÁCTICO DE ANTIBIÓTICOS

Ciertas situaciones clínicas, como los procedimientos dentales y las cirugías, requieren el uso de antibióticos para la prevención más que para el tratamiento de las infecciones (figura 28-8). Debido al uso indiscriminado de los agentes

antimicrobianos puede resultar en resistencia bacteriana y superinfección, el uso profiláctico se restringe a situaciones clínicas en que los beneficios superan los riesgos potenciales. La duración de la profilaxis debe controlarse de cerca para prevenir el desarrollo innecesario de la resistencia antibiótica.

IX. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

A pesar de que los antibióticos son selectivamente tóxicos a un microorganismo invasor, el hospedador puede experimentar de todos modos efectos adversos. Por ejemplo, el fármaco puede producir una respuesta alérgica o puede ser tóxico en formas no relacionadas con la actividad antimicrobiana.

A. Hipersensibilidad

Con frecuencia ocurre hipersensibilidad o reacciones inmunitarias a los fármacos antimicrobianos o sus productos metabólicos. Por ejemplo, las penicilinas, a pesar de su toxicidad microbiana selectiva absoluta, pueden causar problemas de hipersensibilidad graves, que van de urticaria (ronchas) a choque anafiláctico. Algunas reacciones pueden relacionarse con la velocidad de infusión, como el "síndrome del hombre rojo" que se observa con la infusión rápida de *vancomicina.* Los pacientes con antecedentes documentados de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (una esfacelación grave de la piel y las membranas mucosas) como reacción a un antibiótico *nunca* deben volver a exponerse a él, ni siquiera para desensibilización antibiótica.

B. Toxicidad directa

Las concentraciones séricas elevadas de ciertos antibióticos pueden causar toxicidad al afectar de forma directa los procesos celulares en el hospedador. Por ejemplo, los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad al interferir con la función de membrana en las células pilosas auditivas. *Cloranfenicol* puede tener un efecto tóxico directo sobre las mitocondrias, lo que conduce a supresión de la médula ósea. Las fluoroquinolonas pueden tener efectos sobre los cartílagos o tendones y las tetraciclinas pueden tener efectos directos sobre los huesos. Una variedad de antibióticos pueden causar fotosensibilidad.

C. Superinfecciones

La farmacoterapia, en particular con antimicrobianos de amplio espectro o agentes en combinación, puede conducir a alteraciones de la flora microbiana normal de las vías respiratorias superiores, oral, intestinal y genitourinaria, lo que permite el crecimiento excesivo de microorganismos oportunistas, en especial hongos o bacterias resistentes. Estas infecciones suelen requerir tratamientos secundarios usando agentes antiinfecciosos específicos.

1

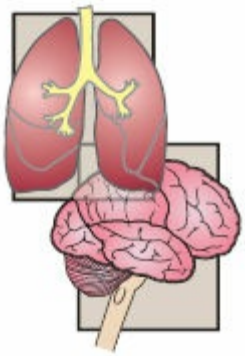
El tratamiento previo puede prevenir las infecciones estafilocócicas en pacientes con antecedentes de cardiopatía reumática. Los pacientes pueden requerir años de tratamiento.

2

El tratar previamente a los pacientes que se someten a extracción dental que tienen dispositivos protésicos implantados, como válvulas cardiacas artificiales, previene la siembra bacteriana de la prótesis.

3

El tratamiento previo puede prevenir la tuberculosis o meningitis entre individuos que están en contacto estrecho con pacientes infectados.



4

El tratamiento previo a la mayoría de los procedimientos quirúrgicos puede disminuir la incidencia de infección más adelante. La profilaxis efectiva está dirigida contra el microorganismo más probable, no a la erradicación de cada patógeno potencial.

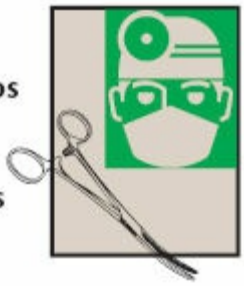


Figura 28-8
Algunas situaciones clínicas en que están indicados los antibióticos profilácticos.

X. SITIOS DE ACCIÓN ANTIMICROBIANA

Los fármacos antimicrobianos pueden clasificarse en una variedad de formas: 1) por su estructura química (p. ej., β-lactámicos o aminoglucósidos), 2) por su mecanismo de acción (p. ej., inhibidores de la síntesis de la pared celular) o 3) por su actividad contra tipos particulares de microorganismos (p. ej., bacterias, hongos o virus). Los capítulos 29 a 31 se organizan por los mecanismos de acción del fármaco (figura 28-9) y los capítulos 32 a 34 se organizan de acuerdo con el tipo de microorganismos afectados por el fármaco.

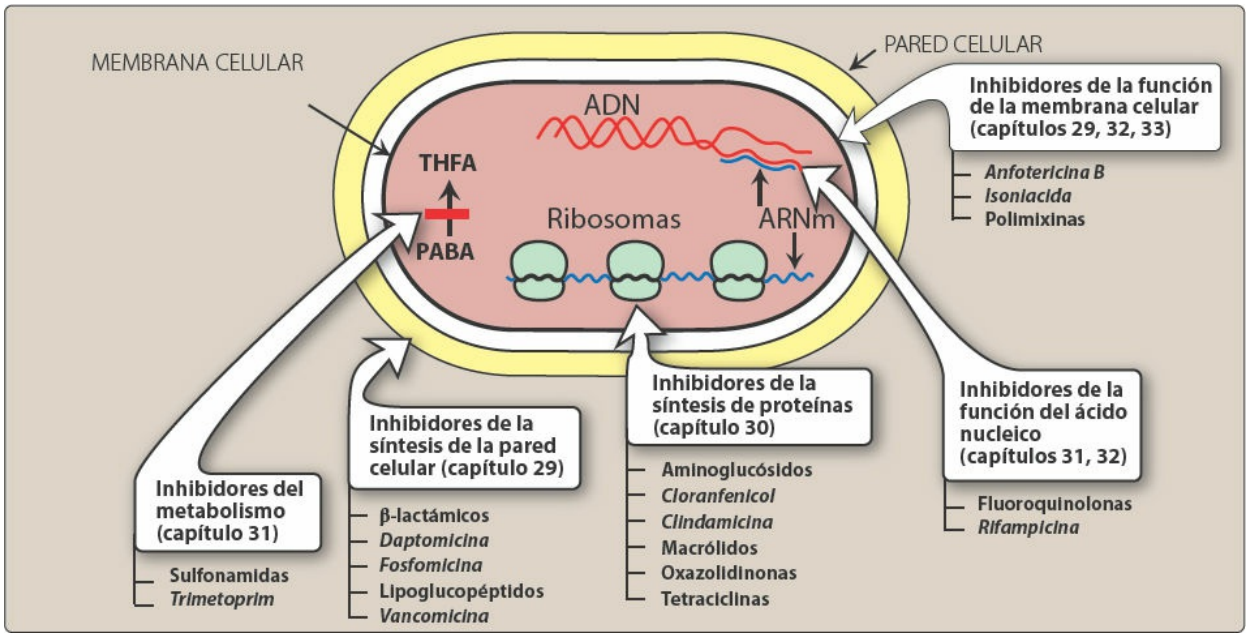


Figura 28-9
Clasificación de algunos agentes antimicrobianos según sus sitios de acción. THFA = ácido tetrahidrofólico. PABA = ácido *p*aminobenzoico.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

28.1 Una embarazada de 24 años de edad se presenta a la clínica de atención de urgencias con fiebre y frecuencia y urgencia urinarias. Se le diagnostica una infección urinaria. Con base en el potencial de daño al feto, ¿cuál de los siguientes medicamentos debe evitarse al tratar su infección urinaria?

A. Nitrofurantoína
B. Amoxicilina
C. Cefalexina
D. Doxiciclina

Respuesta correcta = D. Doxiciclina (una tetraciclina) debe evitarse debido al daño potencial al feto. Nitrofurantoína, amoxicilina (una penicilina) y cefalexina (una cefalosporina) por lo general se consideran seguras.

28.2 ¿Cuál de los siguientes es el método primario de resistencia β-lactámica con *Streptococcus pneumoniae*?

A. Modificación del sitio objetivo.
B. Disminución de las concentraciones del fármaco debido a cambios en la permeabilidad.

C. Disminución de las concentraciones del fármaco debido a una bomba de eflujo.
D. Inactivación enzimática.

Respuesta correcta = A. La resistencia de *S. pneumoniae* a antibióticos β-lactámicos implica alteraciones en una o más de las principales proteínas de unión a penicilina.

28.3 ¿Cuál de los siguientes agentes se considera un antibiótico de espectro estrecho?

A. Ceftriaxona
B. Ciprofloxacina
C. Isoniacida
D. Imipenem

Respuesta correcta = C. Isoniacida solo es activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, en tanto que ceftriaxona, ciprofloxacina e imipenem se consideran de amplio espectro debido a su actividad contra múltiples tipos de bacterias y mayor riesgo de contribuir al desarrollo de una superinfección.

28.4 ¿Cuál de los siguientes antibióticos exhibe eliminación dependiente de concentración?

A. Clindamicina
B. Linezolida
C. Vancomicina
D. Daptomicina

Respuesta correcta = D. Clindamicina, linezolida y vancomicina exhiben eliminación dependiente del tiempo, en tanto que daptomicina funciona mejor si se administra en una forma que optimice la eliminación dependiente de la concentración.

28.5 ¿Cuál de los siguientes antibióticos exhibe un efecto posantibiótico prolongado que permite una dosificación una vez al día?

A. Gentamicina
B. Penicilina G
C. Vancomicina
D. Aztreonam

Respuesta correcta = A. Los aminoglucósidos, incluyendo gentamicina, poseen un efecto posantibiótico prolongado, en particular cuando se administran a dosis elevadas cada 24 horas. Penicilina G, clindamicina y vancomicina tienen un efecto posantibiótico relativamente breve y requieren de una dosis que mantenga las concentraciones por arriba de la concentración inhibitoria mínima por una porción más prolongada del intervalo de dosificación.

28.6 Un hombre de 58 años de edad con antecedentes de hepatitis C, cirrosis y ascitis se presenta con peritonitis bacteriana espontánea. ¿Cuál de los siguientes antibióticos requiere de vigilancia estrecha y ajuste de la dosis en este paciente considerando su enfermedad hepática?

A. Penicilina G
B. Tobramicina
C. Eritromicina
D. Vancomicina

Respuesta correcta = C. Eritromicina se metaboliza en el hígado y debe usarse con precaución en pacientes con afección hepática. Penicilina G, tobramicina y vancomicina se eliminan de forma primaria por los riñones.

28.7 JS es un neonato de 3 días de edad, nacido a las 37 semanas de gestación, quien se presenta con fiebre de nuevo inicio, letargo y disminución del deseo de alimentarse. Con base en la edad de JS, ¿cuál de los siguientes antibióticos se considera seguro para usarse en neonatos?

A. Cloranfenicol
B. Sulfametoxazol/trimetoprim

C. Tetraciclina
D. Ampicilina

Respuesta correcta = D. Cloranfenicol y sulfonamidas (sulfametoxazol) pueden causar efectos tóxicos en neonatos debido a procesos de eliminación renal o hepática mal desarrollados. Tetraciclina puede tener efectos sobre el crecimiento y el desarrollo óseos y debe evitarse en recién nacidos y niños pequeños. Ampicilina se segura y efectiva en esta población.

28.8 Cuando se evalúa la farmacoterapia para meningitis, ¿cuál de los siguientes factores se espera que tengan la MENOR influencia sobre la penetración y concentración de un agente antibacteriano en el líqui do cefalorraquídeo?

A. Liposolubilidad del fármaco.
B. Concentración inhibitoria mínima del fármaco.
C. Unión a proteínas del fármaco.
D. Peso molecular del fármaco.

Respuesta correcta = B. Aunque la concentración inhibitoria mínima impacta la efectividad del fármaco contra una bacteria determinada, no afecta la capacidad del fármaco para penetrar en el cerebro. La liposolubilidad, la unión a proteínas y el peso molecular determinan, todos ellos, la probabilidad del fármaco de penetrar la barrera hematoencefálica y de concentrarse en el cerebro.

28.9 Un hombre de 72 años de edad se presenta con fiebre, tos, malestar y disnea. Su radiografía torácica muestra infiltrados bilaterales consistentes con neumonía. El cultivo del lavado bronquial revela *Pseudomonas aeuriginosa* sensible a cefepima. ¿Cuál de los siguientes es el mejor esquema de dosificación para cefepima basado en la actividad bactericida dependiente del tiempo del fármaco?

A. 1 g cada 6 horas administrado a lo largo de 30 minutos.
B. 2 g cada 12 horas administrados a lo largo de 3 horas.
C. 4 g cada 24 horas administrados a lo largo de 30 minutos.
D. 4 g administrados como infusión continua a lo largo de 24 horas.

Respuesta correcta = D. La eficacia clínica de cefepima se basa en el porcentaje de tiempo que la concentración del fármaco permanece por arriba de la concentración inhibitoria mínima. Una infusión continua permitiría la mayor cantidad de tiempo por arriba de la concentración inhibitoria mínima en comparación con las infusiones intermitente (30 minutos) y prolongada (3 a 4 horas).

28.10 ¿Cuál de las siguientes reacciones farmacológicas adversas evitan que un paciente vuelva a exponerse a un fármaco en el futuro?

A. Prurito/exantema por penicilina.
B. Síndrome de Stevens-Johnson por sulfametoxazol-trimetoprim.
C. Alteración gastrointestinal por claritromicina.
D. Superinfección con *Clostridium difficile* por moxifloxacina.

Respuesta correcta = B. El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción idiosincrática grave que puede poner en riesgo la vida y estos pacientes nunca deben volver a exponerse al agente ofensor. El prurito/exantema es una reacción que se informa con frecuencia en pacientes que reciben penicilinas, pero no pone en riesgo la vida. Un paciente puede volverse a exponer al fármaco si los beneficios superan el riesgo (p. ej., embarazada con sífilis) o el paciente puede exponerse a través de un procedimiento de desensibilización. Las alteraciones gastrointestinales son un efecto secundario de claritromicina pero no se deben a una reacción alérgica. Moxifloxacina es un antibiótico de amplio espectro que puede inhibir la flora normal de las vías gastrointestinales, aumentando el riesgo de desarrollar superinfecciones como *C. difficile.* Esta no es una reacción alérgica y el paciente puede volver a exponerse al fármaco; sin embargo, el paciente puede estar en riesgo de volver a desarrollar infección por *C. difficile.*

Inhibidores de la pared celular

29

Veena Venugopalan y Kenneth P. Klinker

I. GENERALIDADES

Algunos fármacos antimicrobianos interfieren de forma selectiva con la síntesis de la pared celular bacteriana, una estructura que no poseen las células de los mamíferos. La pared celular está compuesta por un polímero llamado peptidoglucano que consiste de unidades de glucano unidas entre sí por enlaces cruzados peptídicos. Para tener una efectividad máxima, los inhibidores de la síntesis de la pared celular requieren microorganismos que proliferen de forma activa. En la figura 29-1 se muestra la clasificación de agentes que afectan la síntesis de la pared celular.

II. PENICILINAS

La estructura básica de las penicilinas consiste de un anillo β-lactámico central de cuatro miembros, que está unido a un anillo de tizolidina y a una cadena lateral R. Los miembros de esta familia difieren entre sí en el sustituto R unido al residuo de ácido 6-aminopenicilánico (figura 29-2). La naturaleza de esta cadena lateral afecta el espectro antimicrobiano, la estabilidad al ácido gástrico, la hipersensibilidad cruzada y la susceptibilidad a enzimas degradantes bacterianas (β-lactamasas).

A. Mecanismo de acción

Las penicilinas interfieren con el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana, que es el enlace cruzado de cadenas de peptidoglucano adyacentes por un proceso conocido como transpeptidación. Debido a que las penicilinas tienen una similitud estructural a la porción terminal de la cadena de peptidoglucano, compiten por y se unen a enzimas llamadas proteínas de unión a penicilina, que catalizan la transpeptidasa y facilitan el enlace cruzado de la pared celular (figura 29-3). Esto resulta en la formación de una pared celular debilitada y a la larga en muerte celular. Por este motivo, las penicilinas se consideran bactericidas y funcionan en una forma dependiente del tiempo.

B. Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de varias penicilinas se determina, en parte, por la capacidad de cruzar la pared celular bacteriana de peptidoglucano para alcanzar las proteínas de unión a penicilina en el espacio periplásmico. Los factores que determinan la susceptibilidad de las proteínas de unión a penicilina a estos antibióticos incluyen tamaño, carga e hidrofobicidad del antibiótico β-lactámico particular. En general, los microorganismos gram-positivos tienen paredes

celulares que son atravesadas con facilidad por las penicilinas y, por lo tanto, en ausencia de resistencia, son susceptibles a estos fármacos. Los microorganismos gramnegativos tienen una membrana de lipopolisacáridos externa que rodea la pared celular que presenta una barrera a las penicilinas hidrosolubles. Sin embargo, las bacterias gramnegativas tienen proteínas insertadas en la capa lipopolisacárida que actúan como canales llenos de agua (llamados porinas) para permitir la entrada transmembrana.

PENICILINAS
*Amoxicilina** AMOXIL
*Ampicilina*** SOLO GENÉRICO
*Dicloxacilina** SOLO GENÉRICO
Nafcilina SOLO GENÉRICO
Oxacilina SOLO GENÉRICO
Penicilina G PFIZERPEN
Penicilina G benzatínica BICILLIN L-A
Penicilina G benzatínica y penicilina G procaínica BICILLIN C-R
*Penicilina V** SOLO GENÉRICO
CEFALOSPORINAS
*Cefaclor** SOLO GENÉRICO
*Cefadroxilo** SOLO GENÉRICO
Cefazolina ANCEF, KEFZOL
*Cefdinir** OMNICEF
Cefepima MAXIPIME
*Cefixima** SUPRAX
Cefotetán CEFOTAN
Cefoxitina MEFOXIN
*Cefprozilo** CEFZIL
Ceftarolina TEFLARO
Ceftazidima FORTAZ
Ceftriaxona SOLO GENÉRICO
*Cefuroxima*** CEFTIN, ZINACEF
*Cefalexina** KEFLEX
CARBAPENÉMICOS
Doripenem DORIBAX
Ertapenem INVANZ
Imipenem/cilastatina PRIMAXIN
Meropenem MERREM
MONOBACTÁMICOS
Aztreonam AZACTAM

Figura 29-1

Resumen de los agentes antimicrobianos que afectan la síntesis de la pared celular. (*La figura continúa en la página siguiente*). *Solo disponible en formulación oral. **Disponible en formulaciones oral e intravenosa.

1. **Penicilinas naturales:** *penicilina G* y *penicilina V* se obtienen de fermentaciones del hongo *Penicillium chrysogenum*. *Penicilina G (benzilpenicilina)* tiene actividad contra una variedad de microorganismos grampositivos, microorganismos gramnegativos y espiroquetas (figura 29-4). La potencia de *penicilina G* es cinco a diez veces mayor que la de *penicilina V* frente tanto a *Neisseria* spp. y ciertos anaerobios. La mayoría de los estreptococos son muy sensibles a *penicilina G,* pero están surgiendo *Streptococcus viridans* resistentes a *penicilina* y aislados de *Streptococcus pneumoniae.* La gran mayoría de *Staphylococcus aureus* (más de 90%) ahora está produciendo penicilinasa y por lo tanto es resistente a *penicilina G.* A pesar del uso diseminado y mayor resistencia de muchos tipos de bacterias, *penicilina* sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la gangrena gaseosa (*Clostridium perfringens*) y la sífilis (*Treponema pallidum*). *Penicilina V,* solo disponible en formulación oral, tiene un espectro similar al de *penicilina G,* pero no se usa para el tratamiento de las infecciones graves debido a su absorción oral limitada. *Penicilina V* es más estable al ácido que *penicilina G* y es el agente oral empleado en el tratamiento de las infecciones menos graves.
2. **Penicilinas semisintéticas:** *ampicilina* y *amoxicilina* (también conocidas como aminopenicilinas o penicilinas de espectro extendido) se crean al añadir por

medios químicos diferentes grupos R al núcleo de ácido 6-aminopenicilánico. La adición de grupos R extiende la actividad antimicrobiana gramnegativa de las aminopenicilinas para incluir *Haemophilus influenzae, Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* (figura 29-5A). *Ampicilina* (con o sin la adición de gentamicina) es el fármaco de elección para el bacilo grampositivo *Listeria monocytogenes* y especies enterocócicas susceptibles. Estos agentes de espectro extendido también se usan ampliamente en el tratamiento de las infecciones respiratorias y *amoxicilina* se emplea de forma profiláctica por dentistas en pacientes de riesgo elevado para la prevención de endocarditis bacteriana. Estos fármacos están coformulados con inhibidores de β-lactamasa, como *ácido clavulánico* o *sulbactam* para combatir infecciones causadas por microorganismos productores de β-lactamasa. Por ejemplo, sin el inhibidor de β-lactamasa, *Staphylococcus aureus* sensible a *meticilina* (SASM) es resistente a *ampicilina* y *amoxicilina*. La resistencia en forma de penicilinasas mediadas por plásmidos es un problema clínico mayor, que limita el uso de las aminopenicilinas con algunos microorganismos gramnegativos.

3. **Penicilinas antiestafilocócicas:** *meticilina, nafcilina, oxacilina* y *dicloxacilina* son penicilinas resistentes a β-lactamasa (penicilinasa). su uso está restringido al tratamiento de infecciones causadas por estafilococos productores de penicilinasa, incluyendo *S. aureus* sensible a *meticilina.* [Nota: debido a su toxicidad (nefritis intersticial), *meticilina* no se usa en clínica en Estados Unidos excepto en pruebas de laboratorio para identificar cepas resistentes de *Staphylococcus aureus. S. aureus* resistente a *meticilina* (SARM) es en la actualidad una fuente de infecciones graves adquiridas en la comunidad y nosocomiales (adquiridas en el hospital) y es resistente a la mayoría de los antibióticos β-lactámicos disponibles en el comercio]. Las penicilinas resistentes a pencilinasa tienen una actividad mínima, si acaso, contra infecciones gramnegativas.

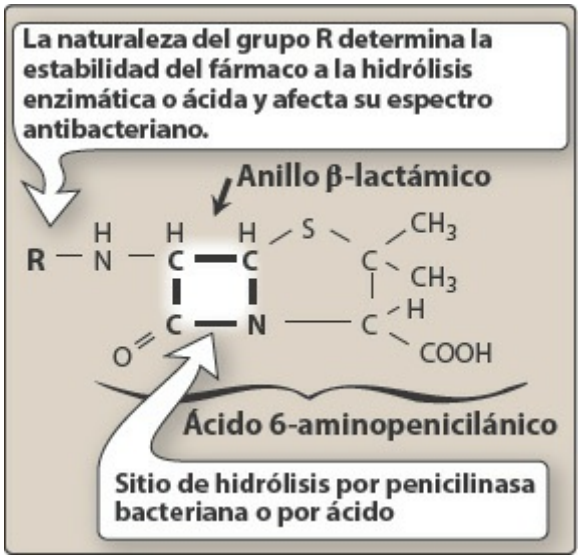


Figura 29-2

Estructura de los antibióticos β-lactámicos.

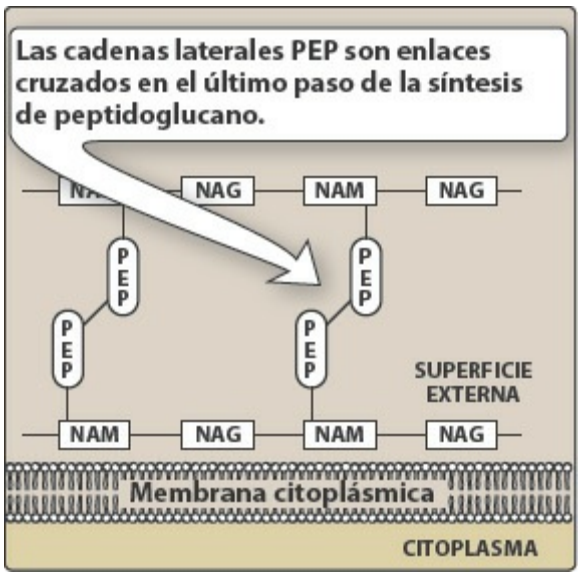


Figura 29-3

Pared celular bacteriana de bacterias grampositivas. NAG = *N*-acetilglucosamina; NAM = ácido *N*-acetilmurámico; PEP = péptido de enlace cruzado.

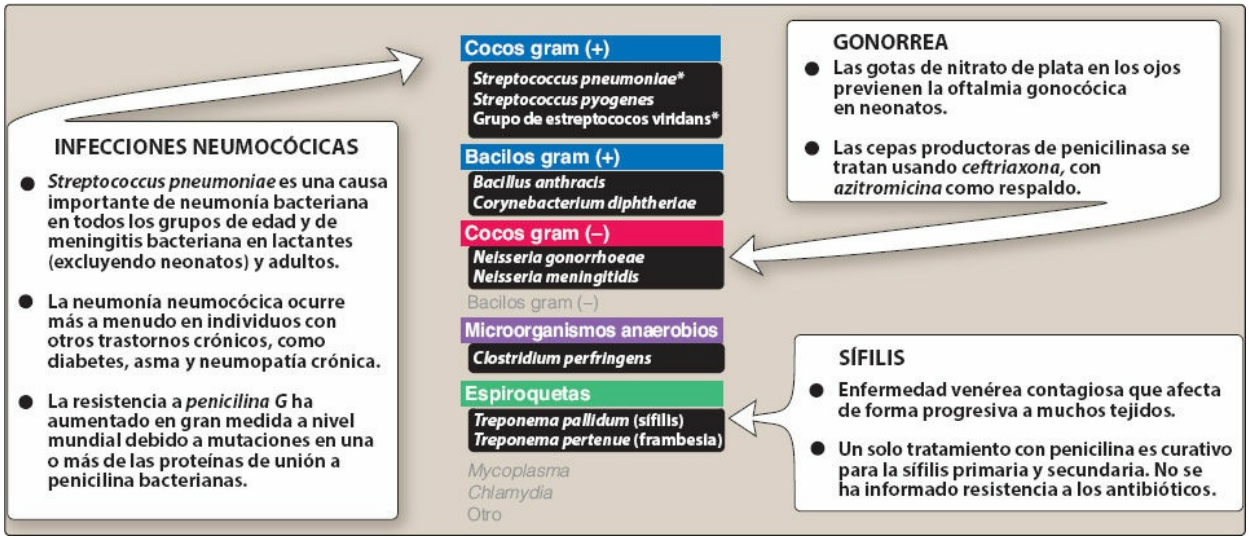


Figura 29-4

Aplicaciones terapéuticas típicas de *penicilina G*. *Las cepas resistentes se observan cada vez con más frecuencia.

4. **Penicilina antiseudomonas:** *piperacilina* también se conoce como una penicilina antiseudomonas debido a su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* (figura 29-5B). La formulación de *piperacilina* con *tazobactam* extiende el espectro antimicrobiano para incluir microorganismos productores de penicilinasa (p. ej., Enterobacteriaceae y especies de *Bacteroides*). En la figura 29-6 se resume la estabilidad de las penicilinas al ácido o la acción de la penicilinasa.

C. Resistencia

La supervivencia de las bacterias en presencia de antibióticos β-lactámicos ocurre debido a lo siguiente:

1. **Producción de β-lactamasa:** esta familia de enzimas hidroliza el enlace de amida cíclico del anillo β-lactámico que resulta en la pérdida de actividad bactericida (figura 29-2). Son una causa importante de resistencia a las penicilinas y un problema cada vez mayor. Las β-lactamasas son ya sea constitutivas, que se producen sobre todo en el cromosoma bacteriano, o más a menudo adquiridas por la transferencia de plásmidos. Algunos de los antibióticos β-lactámicos son malos sustitutos para las β-lactamasas y resisten la hidrólisis, con lo que retienen su actividad contra los microorganismos productores de β-lactamasas. [Nota: ciertos microorganismos pueden tener β-lactamasas relacionadas con cromosomas que son inducibles por antibióticos β-lactámicos (p. ej., cefalosporinas de segunda y tercera generaciónes). Los microorganismos grampositivos secretan β-lactamasas por vía extracelular, en tanto que las bacterias gramnegativas inactivan los fármacos β-lactámicos en el espacio periplásmico.

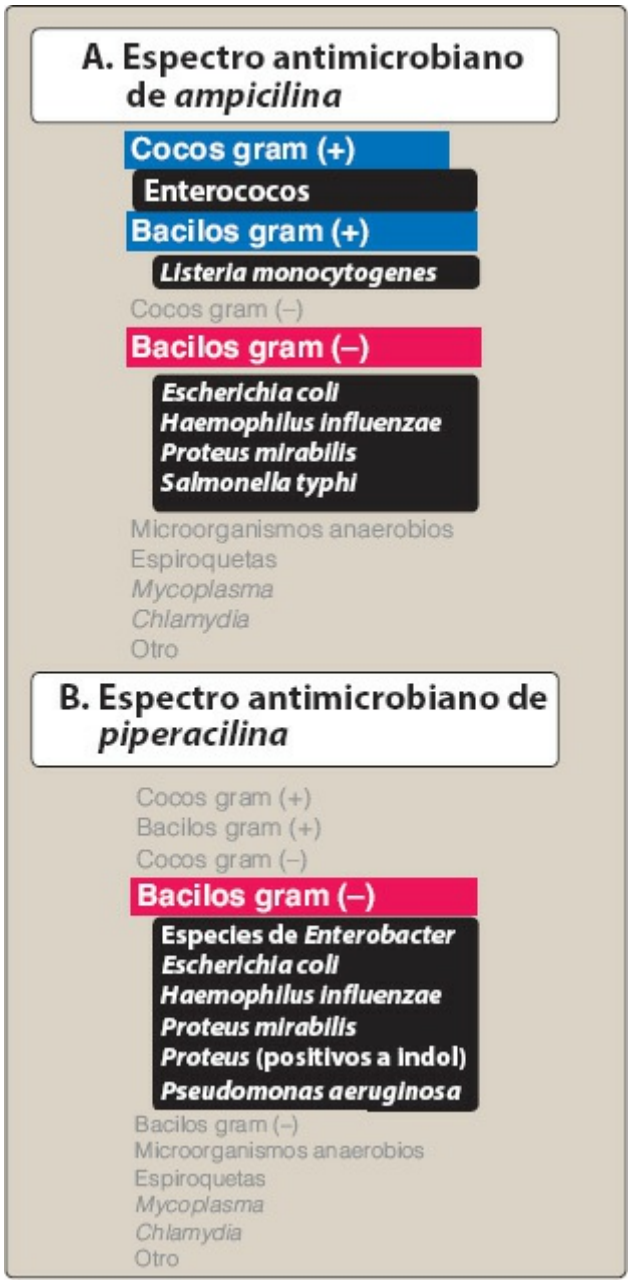


Figura 29-5

Actividad antimicrobiana de *ampicilina* (**A**) y *piperacilina* (**B**).

2. **Menor permeabilidad al fármaco:** la menor penetración de los anti-bióticos a través de la membrana celular exterior de las bacterias previenen que el fármaco alcance las proteínas de unión a penicilinas objetivo. En las bacterias grampositivas, la capa de peptidoglucano está cerca de la superficie de las bacterias y hay pocas barreras para que el fármaco alcance su objetivo. La penetración reducida del fármaco hacia la célula es una mayor preocupación en los microorganismos gramnegativos, que tienen una pared celular compleja que incluye los canales acuosos llamados porinas. Un excelente ejemplo de un patógeno que carece de porinas de alta permeabilidad es *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de una bomba de eflujo, que elimina antibióticos de forma activa desde el sitio de acción, también puede reducir la cantidad de

fármaco intracelular (p. ej., *Klebsiella pneumoniae*).

3. **Proteínas de unión a penicilinas alteradas:** estas son enzimas bacterianas que participan en la síntesis de la pared celular y en el mantenimiento de las características morfológicas de las bacterias. La exposición a antibióticos puede prevenir la síntesis de la pared celular y conducir a cambios morfológicos o la lisis de bacterias susceptibles. El número de proteínas de unión a penicilinas varía con el tipo de microorganismo. Las proteínas de unión a penicilinas modificadas tienen una menor afinidad por los antibióticos β-lactámicos, lo que requiere de concentraciones clínicamente inalcanzables del fármaco para lograr la inhibición del crecimiento bacteriano. Esto explica la resistencia de SARM a la mayoría de los β-lactámicos disponibles.

D. Farmacocinética

1. **Administración:** la vía de administración de los antibióticos β-lactámicos se determina por la estabilidad del fármaco al ácido gástrico y por la gravedad de la infección.

2. **Vías de administración:** la combinación de *ampicilina* con *sulbactam, piperacilina* con *tazobactam* y las penicilinas antiestafilocócicas *nafcilina* y *oxacilina* deben administrarse por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). *Penicilina V, amoxicilina* y *dicloxacilina* están disponibles solo como preparaciones orales. Otras son efectivas por las vías oral, IV o IM (figura 29-6). [Nota: la combinación de *amoxicilina* con *ácido clavulánico* solo está disponible en formulación oral en Estados Unidos].

3. **Formas de depósito:** *penicilina G procaínica* y *penicilina G benzatínica* se administran por vía IM y sirven como formas de depósito. Se absorben lentamente en la circulación y persisten a concentraciones bajas a lo largo de un periodo muy prolongado.

4. **Absorción:** el ambiente ácido dentro de las vías intestinales es des-favorable para la absorción de penicilinas. En el caso de *penicilina V,* solo la tercera parte de la dosis oral se absorbe bajo las mejores condiciones. Los alimentos disminuyen la absorción de la penicilina resistente a la penicilinasa *dicloxacilina* ya que a medida que el tiempo de vaciado gástrico aumenta, el fármaco es destruido por el ácido gástrico. Por lo tanto, debe tomarse con el estómago vacío. A la inversa, *amoxicilina* es estable en ácido y se absorbe con facilidad a partir de las vías gastrointestinales.

Figura 29-6

Estabilidad de las penicilinas al ácido o la acción de penicilinasa. *Disponible solo como preparación parenteral.

5. **Distribución:** los antibióticos β-lactámicos se distribuyen bien a lo largo del cuerpo. Todas las penicilinas cruzan la barrera placentaria, pero ninguna ha mostrado tener efectos teratógenos. Sin embargo, la penetración hacia el hueso

o el líquido cefalorraquídeo (LCR) es insuficiente para el tratamiento a menos que estos sitios estén inflamados (figuras 29-7 y 29-8). [Nota: las meninges inflamadas son más permeables a las penicilinas, lo que resulta en una mayor proporción del fármaco en el LCR en comparación con el suero]. Las concentraciones de penicilina en la próstata son insuficientes para ser efectivas contra las infecciones.

6. **Metabolismo:** el metabolismo del hospedador de los antibióticos β-lactámicos suele ser insignificante, pero puede ocurrir cierto metabolismo de *penicilina G* en pacientes con alteración de la función renal. *Nafcilina* y *oxacilina* son excepciones a la regla y se metabolizan de forma primaria en el hígado.

7. **Excreción:** la vía primaria de excreción es a través del sistema secretor de ácido orgánico (tubular) del riñón, así como por filtración glomerular. En los pacientes con función renal alterada deben ajustarse los esquemas de dosificación. Debido a que *nafcilina* y *oxacilina* se metabolizan sobre todo en el hígado, no requieren ajuste de la dosis para insuficiencia renal. *Probenecid* inhibe la secreción de penicilinas al competir por la secreción tubular activa a través del transportador de ácido orgánico y, como tal, puede aumentar las concentraciones sanguíneas. Las penicilinas también se excretan en la leche materna.

E. Reacciones adversas

Las penicilinas están entre los fármacos más seguros. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones adversas (figura 29-9).

1. **Hipersensibilidad:** aproximadamente 10% de los pacientes autoinforman alergia a la penicilina. Las reacciones varían de exantemas a angioedema (inflamación marcada de los labios, la lengua y el área periorbitaria) y anafilaxis. Ocurren reacciones alérgicas cruzadas entre los antibióticos β-lactámicos. Para determinar si el tratamiento con un β-lactámico es seguro cuando se nota una alergia, los antecedentes del paciente relacionados con la gravedad de la reacción previa son esenciales.

2. **Diarrea:** la diarrea es un problema frecuente que es causado por una alteración del equilibrio normal de los microorganismos intestinales. Ocurre en mayor grado con aquellos agentes que se absorben de forma incompleta y tienen un espectro antibacteriano extendido. Pueden ocurrir colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile* y otros microorganismos con el uso de la penicilina.

3. **Nefritis:** las penicilinas, particularmente *meticilina,* tienen el potencial de causar nefritis intersticial aguda. [Nota: *meticilina* por lo tanto ya no se usa en clínica].

4. **Neurotoxicidad:** las penicilinas son irritantes para los tejidos neuronales y pueden provocar convulsiones si se inyectan por vía intratecal o si se alcanzan concentraciones sanguíneas muy elevadas. Los pacientes epilépticos están particularmente en riesgo debido a la capacidad de las penicilinas de causar inhibición GABAérgica.

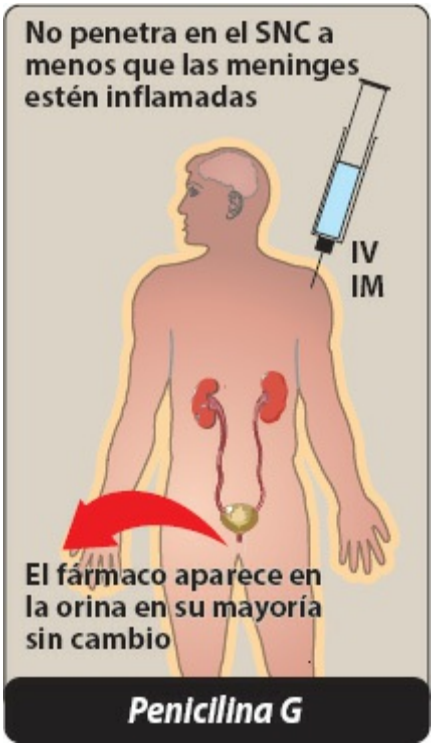


Figura 29-7

Administración y destino de penicilina. SNC = sistema nervioso central.

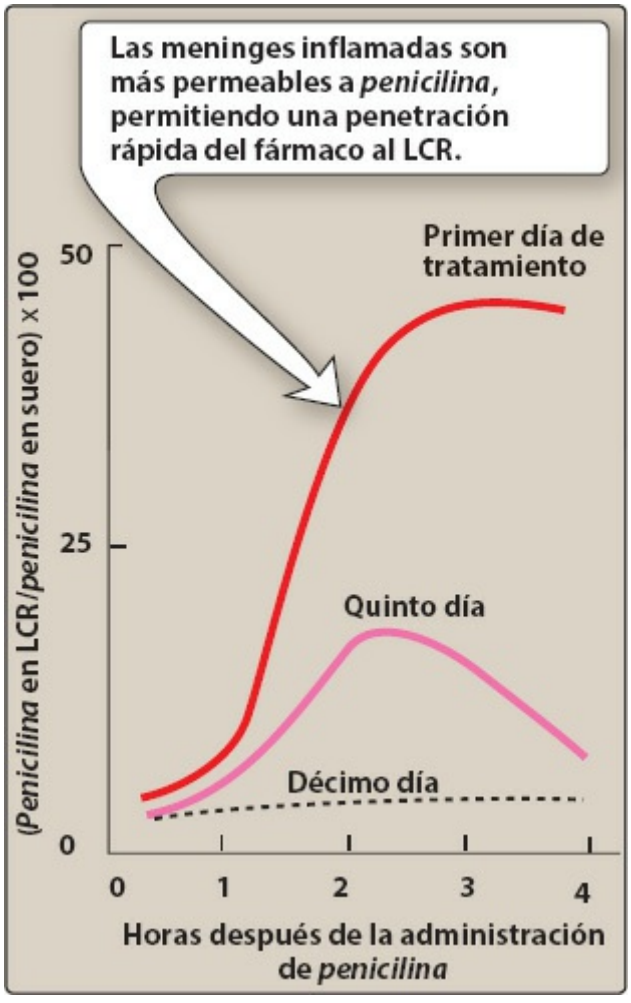


Figura 29-8

Mayor penetración de *penicilina* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la inflamación.

5. **Toxicidades hematológicas:** puede observarse una disminución de la coagulación con dosis elevadas de *piperacilina* y *nafcilina* (y, en cierto grado, con *penicilina G*). Se han relacionado citopenias con un tratamiento mayor de 2 semanas de duración y, por lo tanto, los recuentos sanguíneos deben monitorizarse de forma semanal para estos pacientes.

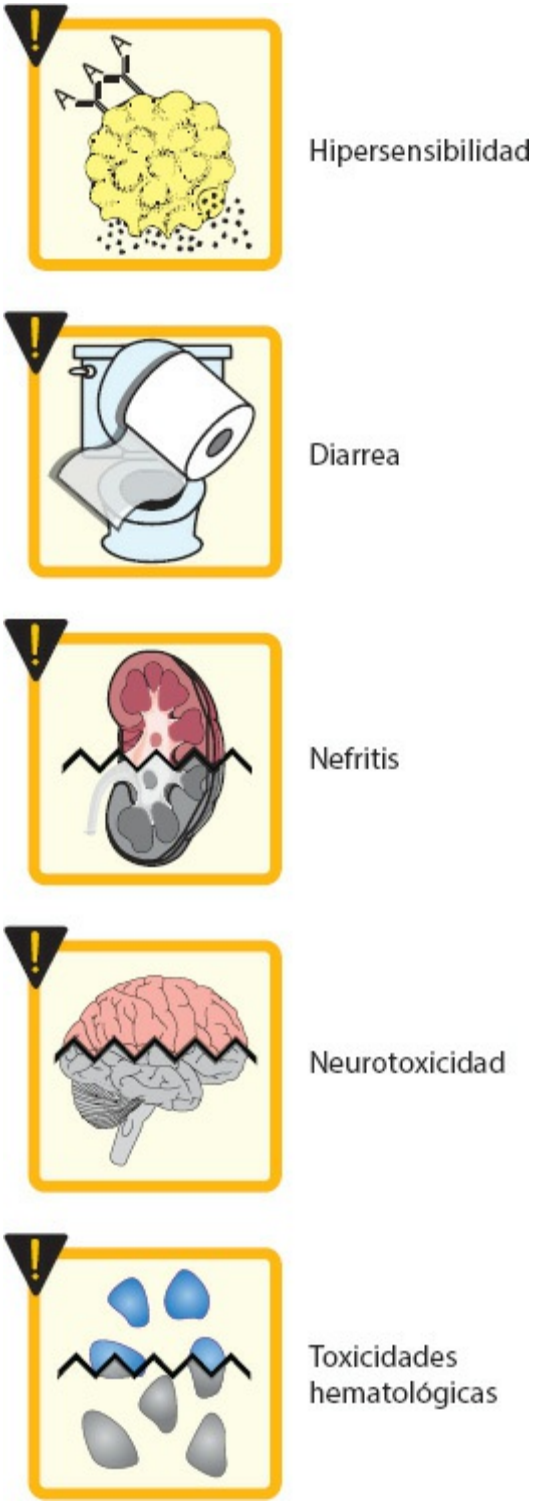


Figura 29-9

Resumen de los efectos adversos de las penicilinas.

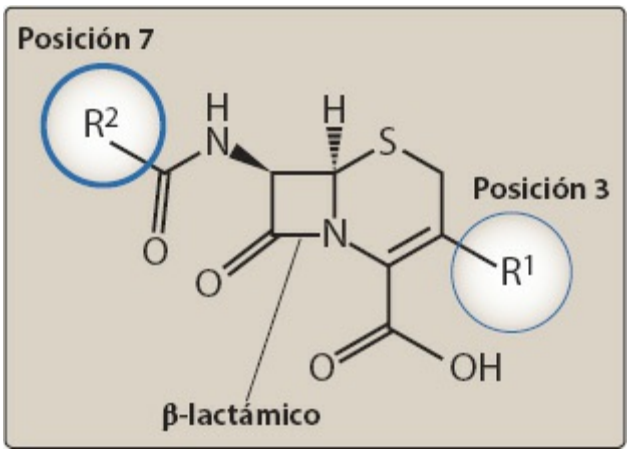


Figura 29-10

Características estructurales de los antibióticos tipo cefalosporina.

III. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos β-lactámicos estrechamente relacionados tanto de forma estructural como funcional con las penicilinas. La mayoría de las cefalosporinas son producidas de forma semisintética por la unión química de las cadenas laterales al ácido 7-aminocefalosporánico. Los cambios estructurales en la cadena lateral acilo en la posición 7 alteran la actividad antibacteriana y las variaciones en la posición 3 modifican el perfil farmacocinético (figura 29-10). Las cefalosporinas tienen el mismo modo de acción que las penicilinas y están afectadas por los mismos mecanismos de resistencia. Sin embargo, tienden a ser más resistentes que las penicilinas a ciertas β-lactamasas.

A. Espectro antibacteriano

Las cefalosporinas se han clasificado como de generación primera, segunda, tercera, cuarta y avanzada, con base sobre todo en sus patrones de susceptibilidad bacteriana y resistencia a las β-lactamasas (figura 29-11). [Nota: las cefalosporinas disponibles en el comercio son ineficaces contra *L. monocytogenes, C. difficile* y enterococos].

1. **Primera generación:** las cefalosporinas de primera generación actúan como sustitutos de *penicilina G.* Son resistentes a la penicilinasa estafilocócica (esto es, tienen cobertura para SASM). Los aislados de *S. pneumoniae* resistentes a *penicilina* también son resistentes a las cefalosporinas de primera generación. Los agentes en esta generación también tienen actividad modesta contra *Proteus mirabilis, E. coli* y *K. pneumoniae*. La mayoría de los anaerobios de la cavidad oral, como *Peptostreptococcus* son sensibles, pero el grupo de *Bacteroides fragilis* es resistente.

2. **Segunda generación:** las cefalosporinas de segunda generación exhiben mayor actividad contra los microorganismos gramnegativos, como *H. influenzae*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, *Escherichia coli* y *Moraxella catarrhalis*, en tanto que la actividad contra microorganismos grampositivos es más débil. La cobertura antimicrobiana de las cefamicinas (*cefotetán* y *cefoxitina*) también incluye anaerobios (p. ej., *Bacteroides fragilis*). Son las únicas cefalosporinas disponibles en el comercio con actividad apreciable contra bacterias anaerobias gramnegativas. Sin embargo, ningún fármaco es de primera línea debido a la prevalencia cada vez mayor de resistencia entre *B. fragilis.*

3. **Tercera generación:** estas cefalosporinas han asumido una importante función en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Aunque son menos potentes que las cefalosporinas de primera generación contra SASM, las cefalosporinas de tercera generación tienen mayor actividad contra bacilos gramnegativos, lo que incluye cepas productoras de β-lactamasa de *H. influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. El espectro de actividad de esta clase incluye microorganismos entéricos, como *Serratia marcescens* y especies de *Providencia. Ceftriaxona* y *cefotaxima* se han convertido en los agentes de elección en el tratamiento de la meningitis. *Ceftazidima* tiene actividad contra *P. aeruginosa;* sin embargo, la resistencia está aumentando y su uso debe evaluarse de forma individual. Las cefalosporinas de tercera generación deben usarse con precaución, debido a que se relacionan con "daño colateral" significativo, lo que incluye la inducción de resistencia antimicrobiana y desarrollo de infección por *Clostridium difficile.* [Nota: el uso de fluoroquinolonas también se relaciona con daño colateral].

4. **Cuarta generación:** *cefepima* se clasifica como una cefalosporina de cuarta generación y debe administrarse por vía parenteral. *Cefepima* tiene un amplio espectro antibacteriano, con actividad contra estreptococos y estafilococos (pero solo aquellos que son susceptibles a *meticilina*). *Cefepima* también es efectiva contra los microorganismos aerobios gramnegativos, como especies de *Enterobacter, E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis* y *P. aeruginosa.* Al seleccionar un antibiótico que tiene actividad contra *P. aeruginosa*, los médicos deben referirse a sus antibiogramas locales (pruebas de laboratorio para la sensibilidad de una cepa bacteriana aislada a diferentes antibióticos) para dirección.

5. **Generación avanzada:** *ceftarolina* es una cefalosporina de generación avanzada de amplio espectro. Es el único β-lactámico en Estados Unidos con actividad contra SARM indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y las estructuras cutáneas y neumonía adquirida en la comunidad. La estructura única permite a *ceftarolina* unirse a las proteínas de unión a penicilina que se encuentran en SARM y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Además de su actividad grampositiva de amplio espectro, también tiene actividad gramnegativa similar a la cefalosporina de tercera generación *ceftriaxona.* Las brechas importantes en la cobertura incluyen *P. aeruginosa,* Enterobacteriaceae productora de β-lactamasa de

espectro extendido y *Acinetobacter baumannii*. El esquema de dosis de dos veces al día también limita el uso fuera del ámbito institucional.

B. Resistencia

La resistencia a las cefalosporinas se debe ya sea a hidrólisis del anillo betalactámico por β-lactamasas o la afinidad reducida por las proteínas de unión a penicilinas.

C. Farmacocinética

1. **Administración:** muchas de las cefalosporinas deben administrarse por vía IV o IM (figura 29-12) debido a su deficiente absorción oral. Las excepciones se señalan en la figura 29-13.

2. **Distribución:** todas las cefalosporinas se distribuyen muy bien en los líquidos corporales. Sin embargo, las concentraciones terapéuticas adecuadas de LCR, sin importar la inflamación, se alcanzan solo con unas cuantas cefalosporinas. Por ejemplo, *ceftriaxona* y *cefotaxima* son efectivas en el tratamiento de la meningitis neonatal y de la infancia causada por *H. influenzae. Cefazolina* suele usarse para la profilaxis quirúrgica debido a su actividad contra *S. aureus* productor de penicilinasa, junto con su buena penetración en tejidos y líquidos.

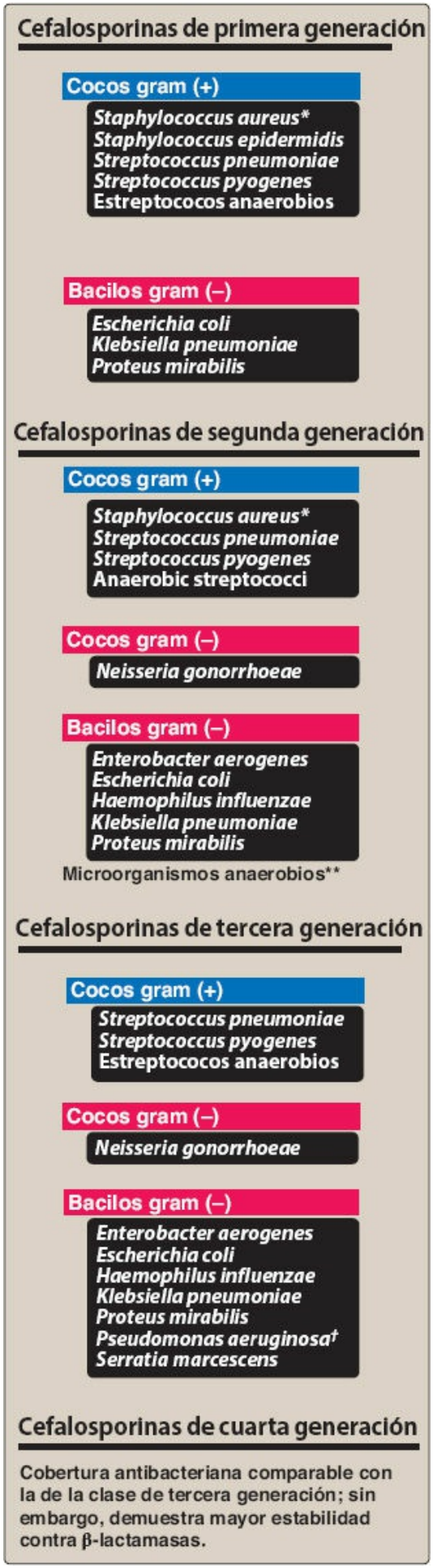

Cefalosporinas de primera generación
Cocos gram (+)
Staphylococcus aureus*
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Estreptococos anaerobios
Bacilos gram (–)
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Cefalosporinas de segunda generación
Cocos gram (+)
Staphylococcus aureus*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Anaerobic streptococci
Cocos gram (–)
Neisseria gonorrhoeae
Bacilos gram (–)
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Microorganismos anaerobios**
Cefalosporinas de tercera generación
Cocos gram (+)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Estreptococos anaerobios
Cocos gram (–)
Neisseria gonorrhoeae
Bacilos gram (–)
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa†
Serratia marcescens
Cefalosporinas de cuarta generación
Cobertura antibacteriana comparable con la de la clase de tercera generación; sin embargo, demuestra mayor estabilidad contra β-lactamasas.

Figura 29-11

Resumen de las aplicaciones terapéuticas de cefalosporinas. *Los estafilococos resistentes a *meticilina* son resistentes. **_Cefoxitina_ y _cefotetán_ tienen cobertura anaerobia.

3. **Eliminación:** las cefalosporinas se eliminan a través de secreción tubular o filtración glomerular (figura 29-12). Por lo tanto, las dosis deben ajustarse en la disfunción renal para protección contra acumulación y toxicidad. Una excepción es *ceftriaxona,* que se excreta a través de la bilis hacia las heces y, por lo tanto, se emplea con frecuencia en pacientes con insuficiencia renal.

D. Efectos adversos

Al igual que las penicilinas, las cefalosporinas por lo general son bien toleradas. Sin embargo, las reacciones alérgicas son una preocupación. Los pacientes que han presentado una respuesta anafiláctica, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica a las penicilinas no deben recibir cefalosporinas. Las cefalosporinas deben evitarse o usarse con precaución en individuos con alergia a la penicilina. Los datos actuales sugieren que la reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas es cercana a 3 a 5% y se determina por la similitud en la cadena lateral, no la estructura β-lactámica. La tasa más elevada de sensibilidad cruzada alérgica es entre *penicilina* y las cefalosporinas de primera generación.

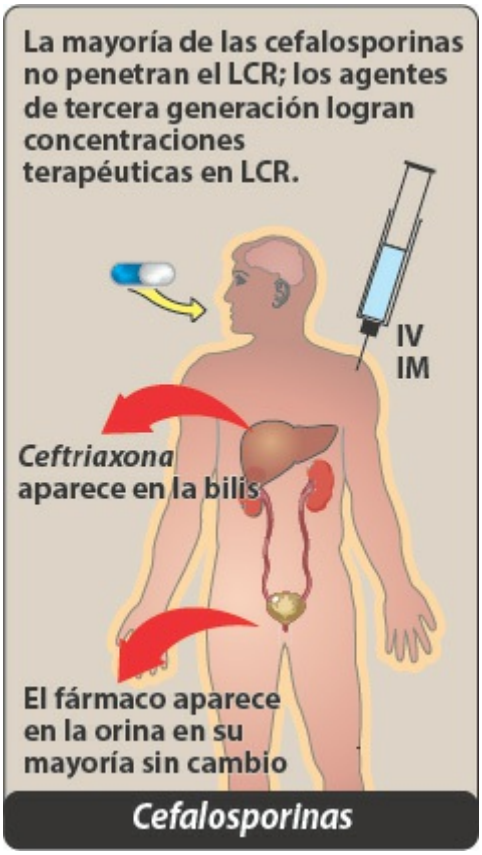


Figura 29-12

Administración y destino de las cefalosporinas. LCR = líquido cefalorraquídeo.

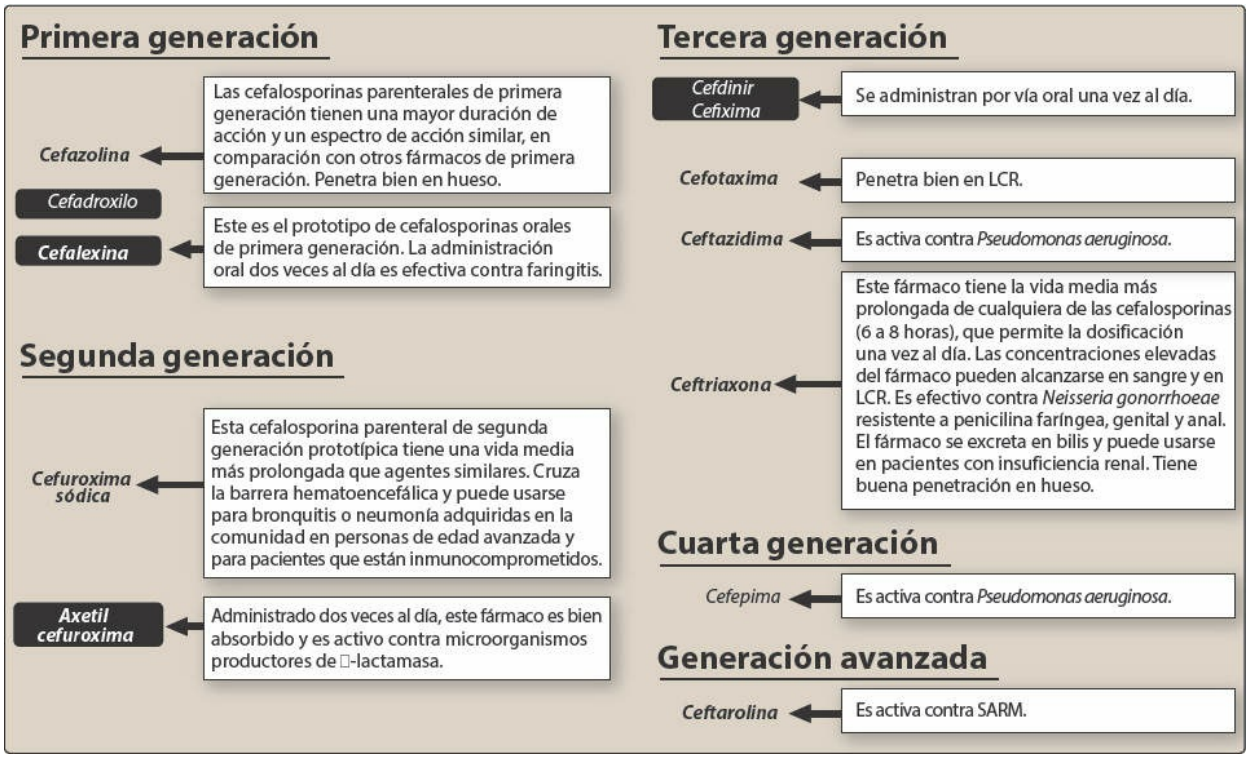


Figura 29-13

Ventajas terapéuticas de algunas cefalosporinas clínicamente útiles. [Nota: los fármacos que pueden administrarse por vía oral se muestran dentro del recuadro negro. Los fármacos más útiles se muestran en negritas]. LCR = líquido cefalorraquídeo; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina.*

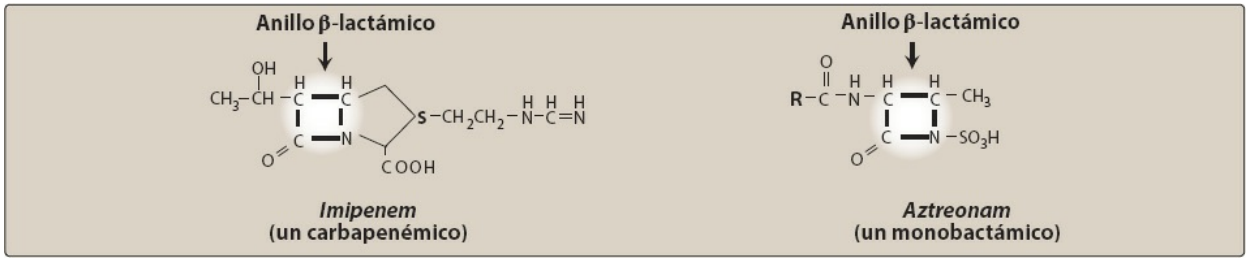


Figura 29-14

Características estructurales de *imipenem* y *aztreonam.*

IV. OTROS ANTIBIÓTICOS β-LACTMICOS

A. A. Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos β-lactámicos sintéticos que difieren en su estructura de las penicilinas en que el átomo sulfuro del anillo de tiazolidina (figura 29-2) se ha externalizado y reemplazado por un átomo de carbono (figura 29-14). *Imipenem*, *meropenem, doripenem* y *ertapenem* son fármacos en este grupo.

1. **Espectro antibacteriano:** *imipenem* resiste la hidrólisis por la mayoría de las β-lactamasas, pero no de las metalo-β-lactamasas. Este fármaco desempeña una

función en el tratamiento empírico debido a que es activo contra los microorganismos productores de β-lactamasa, anaerobios y *P. aeruginosa* (figura 29-15). *Meropenem* y *doripenem* tienen una actividad antibacteriana similar a la de *imipenem. Doripenem* puede retener actividad contra aislados resistentes de *Pseudomonas.* A diferencia de otros carbapenémicos, *ertapenem* carece de cobertura contra *P. aeruginosa,* especies de *Enterococcus* y especies de *Acinetobacter.*

2. **Farmacocinética:** *imipenem, meropenem* y *doripenem* se administran por vía IV y penetran bien en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye LCR cuando las meninges están inflamadas. Se sabe que *meropenem* alcanza concentraciones terapéuticas en la meningitis bacteriana incluso sin inflamación. Estos agentes se excretan por filtración glomerular. *Imipenem* pasa por escisión por una dehidropeptidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo renal proximal. El unir *imipenem* con *cilastatina* protege el fármaco original de dehidropeptidasa renal y, por lo tanto, prolonga su actividad en el cuerpo. Los otros carbapenémicos no requieren la coadministración de *cilastina. Ertapenem* se administra por vía IV una vez al día. [Nota: las dosis de estos agentes deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal].

3. **Efectos adversos:** *imipenem/cilastatina* pueden causar náusea, vómito y diarrea. Eosinofilia y neutropenia son menos frecuentes que con otros β-lactámicos. Las concentraciones elevadas de *imipenem* pueden provocar convulsiones; sin embargo, los otros carbapenémicos tienen menos probabilidades de hacerlo. Los carbapenémicos y *penicilina* comparten un núcleo bicíclico común. La similitud estructural puede conferir reactividad cruzada entre clases. Si bien aquellos con alergia verdadera a *penicilina* deben usar carbapenémicos con cuidado, la tasa de velocidad cruzada que se observa en los estudios es muy baja (menor de 1%).

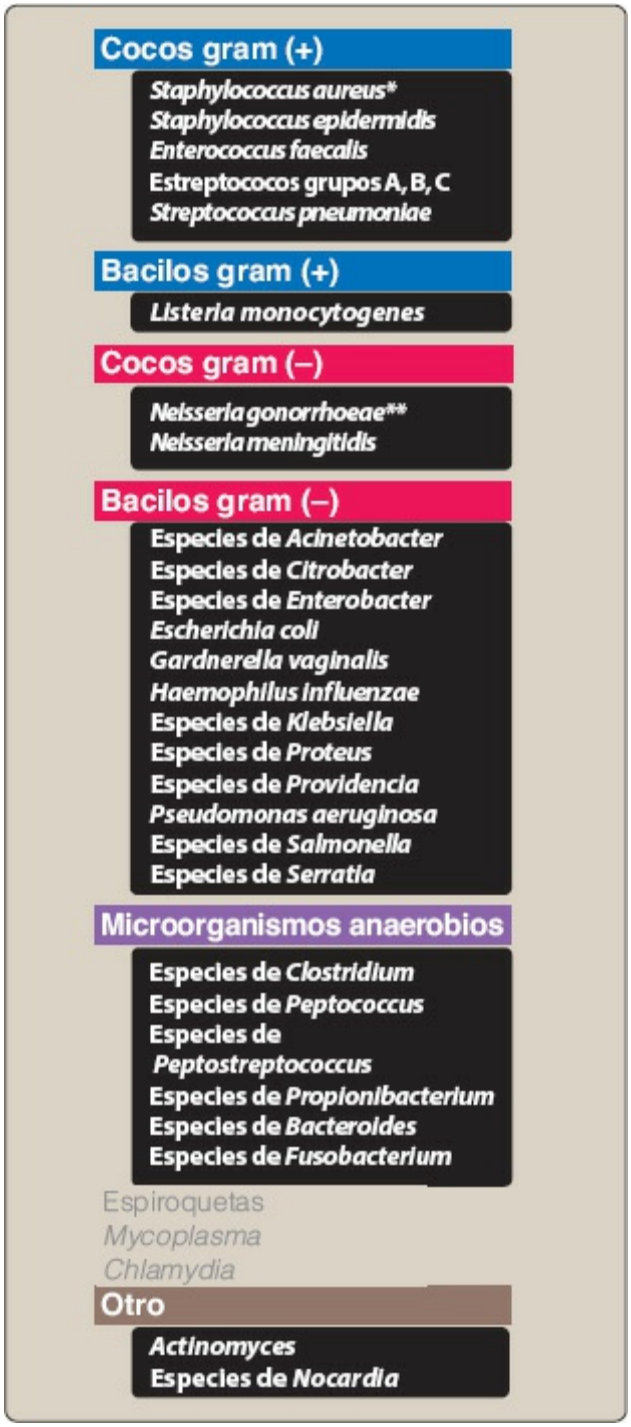


Figura 29-15

Espectro antimicrobiano de *imipenem.* *Estafilococos resistentes a *meticilina.* **Incluye cepas productoras de penicilinasa.

B. Monobactámicos

Los monobactámicos, que también alteran la síntesis de la pared celular bacteriana, son únicos debido a que el anillo β-lactámico no se fusiona a otro anillo (figura 29-14). *Aztreonam*, que es el único monobactámico comercialmente disponible, tiene actividad antimicrobiana dirigida sobre todo contra patógenos gramnegativos, lo que incluye Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa*. Carece de

actividad contra microorganismos grampositivos y anaerobios. *Aztreonam* se administra ya sea por vía IV o IM y puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal. *Aztreonam* es relativamente no tóxico, pero puede causar flebitis, exantema cutáneo y, en ocasiones, pruebas de función hepática anormales. Posee un bajo potencial inmunogénico y muestra una pequeña reactividad cruzada con los anticuerpos inducidos por otros beta-lactámicos. Este fármaco puede ofrecer una alterativa segura para tratar a los pacientes que son alérgicos a otras penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos.

V. INHIBIDORES DE LA β-LACTAMASA

La hidrólisis del anillo β-lactámico, ya sea por escisión enzimática con una β-lactamasa o con ácido, destruye la actividad antimicrobiana de un antibiótico β-lactámico. Los inhibidores de la β-lactamasa, como *ácido clavulánico, sulbactam* y *tazobactam,* contienen un anillo β-lactámico, pero en sí mismos no tienen una actividad antibacteriana importante o causan algún afecto adverso. *Avibactam* y *vaborbactam* también son inhibidores de la β-lactamasa; sin embargo, sus estructuras carecen del anillo β-lactámico central. Los inhibidores de la β-lactamasa funcionan al inactivar las β-lactamasas, con lo que protegen a los antibióticos que normalmente son sustratos para estas enzimas. Los inhibidores de la β-lactamasa están, por lo tanto, formulados en combinación con antibióticos sensibles a β-lactamasa, como *amoxicilina, ampicilina* y *piperacilina* (figura 29-1). La figura 29-16 muestra el efecto del *ácido clavulánico* y *amoxicilina* sobre el crecimiento de *E. coli* productora de β-lactamasa. [Nota: *ácido clavulánico* carece casi por completo de actividad antibacteriana].

A. Combinaciones de cefalosporinas e inhibidor de la β-lactamasa

Ceftolozano es una cefalosporina de tercera generación combinada con el inhibidor de β-lactamasa *tazobactam. Ceftolozano-tazobactam* solo está disponible en una formulación IV. Su nicho de uso es en el tratamiento de Enterobacteriaceae resistente y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos. *Ceftolozano-tazobactam* tiene actividad contra algunas bacterias productoras de β-lactamasa (p. ej., cepas selectas de Enterobacteriaceae productoras de β-lactamasa). Esta combinación tiene actividad grampositiva estrecha y actividad anaerobia muy limitada. *Cefazidima,* una cefalosporina de tercera generación, se combina con el inhibidor de β-lactamasa *avibactam. Ceftazidima-avibactam,* disponibles solo en formulación IV, tiene una amplia actividad gramnegativa que incluye Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa.* La adición de *avibactam* permite al fármaco resistir la hidrólisis contra las β-lactamasas de amplio espectro (AmpC, Enterobacteriaceae productoras de β-lactamasa, carbapenemasas) con la excepción de metalo-β-lactamasas. *Ceftazidima-avibactam* tiene actividad mínima contra *Acinetobacter,* así como microorganismos anaerobios y grampositivos. Estas dos combinaciones están indicadas para el tratamiento de las infecciones intraabdominales (en combinación con *metronidazol*) y para el manejo de infecciones de vías urinarias complicadas. Considerando su extensa actividad

antimicrobiana, *Ceftolozano-tazobactam* y *ceftazidima-avibactam* se reservan para el tratamiento de infecciones debidas a patógenos resistentes a múltiples fármacos.

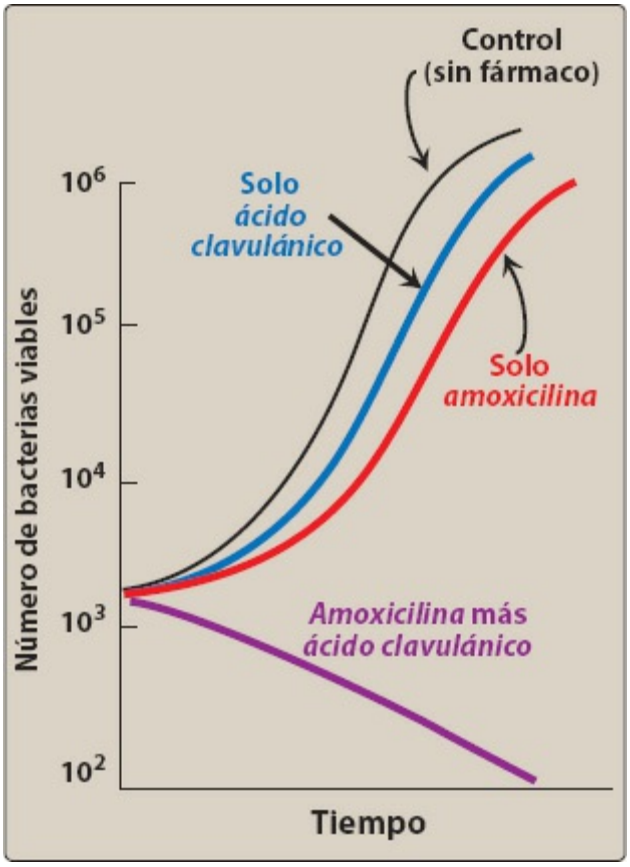


Figura 29-16

El crecimiento *in vitro* de *Escherichia coli* en presencia de *amoxicilina,* con y sin *ácido clavulánico.*

B. Combinación de carbapenémicos/inhibidor deβ-lactamasa

Meropenem-vaborbactam es una combinación de un carbapenémico y un inhibidor de la β-lactamasa. Está aprobado para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas que incluyen pielonefritis. Este agente en combinación tiene actividad contra Enterobacteriaceae que producen un amplio espectro de β-lactamasas, excepto metalo-β-lactamasas.

VI. VANCOMICINA

Vancomicina es un glucopéptido tricíclico activo contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas, incluyendo SARM*, Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina, especies de *Enterococcus* y *Clostridium difficile* (figura 29-17). Después de la entrada a la célula, se une a precursores peptidoglucanos, alterando la polimerización y enlaces cruzados requeridos para mantener la integridad de la pared celular. Esta interacción resulta en actividad bactericida. Debido a un incremento en SARM*, vancomicina* se usa con frecuencia en pacientes con infecciones cutáneas y de tejidos blandos, endocarditis infecciosa y neumonía nosocomial. La frecuencia de

administración depende de la función renal. Por lo tanto, la monitorización de la depuración de creatinina es necesario para optimizar la exposición y minimizar la toxicidad. Se observan tasas óptimas de curación cuando las concentraciones mínimas se mantienen entre 10 y 20 mcg/mL. [Nota: la relación área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM) es el mejor factor de predicción de la actividad de *vancomicina* contra *S. aureus* con una AUC/CIM mayor o igual a 400 relacionada con el éxito del tratamiento]. Las concentraciones mínimas iniciales se alcanzan antes de la cuarta o quinta dosis de *vancomicina* para asegurar una dosificación apropiada. Algunos eventos adversos frecuentes incluyen nefrotoxicidad, reacciones relacionadas con la infusión (síndrome del hombre rojo y flebitis) y ototoxicidad. El surgimiento de resistencia es poco frecuente con especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus,* pero se observa con frecuencia en infecciones por *Enterococcus faecium.* La resistencia es impulsada por alteraciones en la afinidad de unión a los precursores de peptidoglucanos. Debido a la prevalencia de resistencia, el uso prudente de *vancomicina* está justificado. Por último, *vancomicina* tiene una absorción deficiente después de su administración oral, por lo que el uso de la formulación oral está limitado al manejo de la infección por *Clostridium difficile* en el colon.

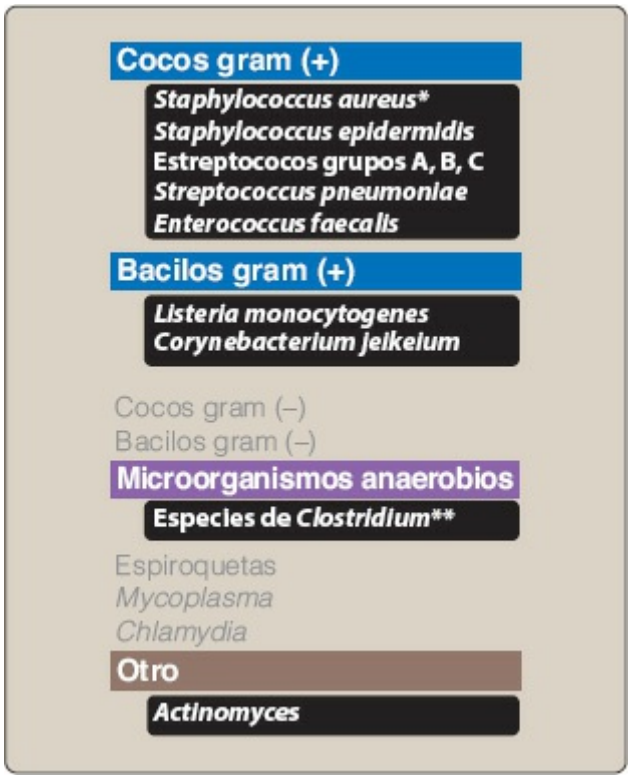


Figura 29-17

Espectro antimicrobiano de *vancomicina.* *Incluye cepas resistentes a *meticilina.* ***Vancomicina* oral solo para *C. difficile.*

VII. LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Telavancina, oritavancina y *delbavancina* son antibióticos lipoglucopéptidos

semisintéticos dependientes de la concentración bactericida con actividad contra bacterias grampositivas. Los lipoglucopéptidos mantienen un espectro de actividad similar a *vancomicina,* afectando sobre todo a los estafilococos, estreptococos y enterococos. Debido a diferencias estructurales, son más potentes que *vancomicina* y pueden tener actividad contra aislamientos resistentes a *vancomicina.* Al igual que *vancomicina,* estos agentes inhiben la síntesis de la pared bacteriana. La cola lipídica es esencial para anclar el fármaco a las paredes celulares para mejorar la unión al sitio objetivo. Además, *telavancina* y *oritavancina* alteran el potencial de membrana. En combinación, estas acciones mejoran la actividad y minimizan la selección de resistencia. *Telavancina* se considera una alternativa a *vancomicina* para tratar las infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras cutáneas, así como neumonía adquirida en el hospital causada por microorganismos grampositivos, lo que incluye SARM. El uso de *telavancina* en la práctica clínica puede estar limitado por su perfil de efectos adversos, que incluye nefrotoxicidad, riesgo de daño fetal e interacciones con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT_c (p. ej., fluoroquinolonas, macrólidos). Antes de su inicio, debe valorarse la función renal, el estado de embarazo y los medicamentos actuales para asegurar una administración segura.

En contraste con *Telavancina, oritavancina* y *dalbavancina* tienen vidas medias prolongadas (245 y 187 horas, respectivamente), lo que permite la administración de una dosis única para el manejo de las infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras cutáneas. Los pacientes con estas infecciones que se encuentran estables pueden tratarse de forma ambulatoria, lo que elimina la necesidad de hospitalización, colocación de un catéter central o antibioticoterapia parenteral ambulatoria diaria. Al igual que con otros glucopéptidos, pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión. Se sabe que *oritavancina* y *telavancina* interfieren con los reactivos fosfolípidos usados para valorar la coagulación. Debe considerarse tratamiento alternativo con el uso concomitante de *heparina.*

VIII. DAPTOMICINA

Daptomicina es un antibiótico lipopeptídico cíclico dependiente de la concentración bactericida que es una alternativa a otros agentes, como *vancomicina* o *linezolida,* para tratar infecciones causadas por microorganismos grampositivos resistentes, lo que incluye SARM y enterococos resistentes a *vancomicina* (figura 29-18). *Daptomicina* está indicada para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y de estructuras cutáneas y de bacteriemias causada por *S. aureus,* lo que incluye aquellas con endocarditis infecciosa del lado derecho. La eficacia del tratamiento con *daptomicina* en la endocarditis del lado izquierdo no se ha demostrado. Además, *daptomicina* es inactivada por los surfactantes pulmonares; de este modo, *nunca* debe usarse en el tratamiento de la neumonía. *Daptomicina* se dosifica por vía IV una vez al día. En la figura 29-19 se proporciona una comparación de las características importantes de *vancomicina, daptomicina* y lipoglucopéptidos.

Figura 29-18

Espectro antimicrobiano de *daptomicina.* SARM = *S. aureus* resistente a *meticilina;* SASM = *S. aureus* sensible a *meticilina.*

	VANCOMICINA	DAPTOMICINA	TELAVANCINA
Mecanismo de acción	Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana	Causa despolarización rápida de la membrana celular, inhibe la síntesis intracelular de ADN, ARN y proteína	Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana; altera la membrana celular
Farmacodinamia	Combinación de dependiente de tiempo y concentración Bactericida	Dependiente de concentración Bactericida	Dependiente de concentración Bactericida
Espectro antibacteriano frecuente	Actividad limitada a microorganismos grampositivos: *Staphylococcus aureus* (incluyendo SARM), *Streptococcus pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae* resistente a *penicilina, Corynebacterium jeikeium, Enterococcus faecalis y E. faecium* susceptibles a *vancomicina.*		
Espectro antibacteriano único	*Clostridium difficile* (solo oral)	*E. faecalis y E. faecium* resistentes a *vancomicina* (ERV)	Algunos aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina (ERV)
Vía	IV/PO	IV	IV
Tiempo de administración	Infusión IV de 60 a 90 min	Bolo IV de 2 min Infusión IV de 30 min	Infusión IV de 60 min
Farmacocinética	Eliminación renal Vida media: 6-10 h La dosis se ajusta con base en la función renal y las concentraciones séricas mínimas	Eliminación renal Vida media: 7-8 h La dosis se ajusta con base en la función renal	Eliminación renal Vida media: 7-9 h La dosis se ajusta con base en la función renal
Efectos adversos únicos	Reacciones relacionadas con la infusión debido a liberación de histamina: fiebre, escalofríos, flebitis, rubor (síndrome de hombre rojo); ototoxicidad y nefrotoxicidad relacionadas con la dosis	Transaminasas hepáticas y fosfocinasa de creatina elevadas (verificar cada semana), mialgias y rabdomiólisis (considerar suspender los inhibidores de la reductasa HMG-CoA [estatinas] mientras se recibe tratamiento)	Alteraciones con el gusto, orina espumosa, prolongación de QTc, interfiere con los laboratorios de coagulación (tiempo de protrombina/RNI, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo activado de coagulación), no se recomienda en el embarazo (advertencia de caja recomienda prueba de embarazo antes de iniciar el fármaco)
Puntos clave de aprendizaje	Fármaco de elección para infecciones graves con SARM; la forma oral solo se usa para infección con *C. difficile*; monitorizar concentraciones mínimas en suero para seguridad y eficacia	*Daptomicina* es inactivada por el surfactante pulmonar y nunca debe usarse en el tratamiento de la neumonía.	Usar con precaución en pacientes con disfunción renal de base (depuración de creatinina <50 mL/min) debido a tasas mayores de fracaso de tratamiento y mortalidad en estudios clínicos; cualquier laboratorio de coagulación necesario debe realizarse antes de la dosis de telavancina para evitar interacciones.

Figura 29-19

Comparación lado a lado de *vancomicina*, *daptomicina* y *telavancina*.

IX. FOSFOMICINA

Fosfomicina es un derivado sintético bactericida del ácido fosfónico. Bloquea la síntesis de la pared celular al inhibir la enzima transferasa de enolpiruvilo, un paso clave en la síntesis de peptidoglucanos. Está indicada para las infecciones urinarias causadas por *E. coli* o *E. faecalis* y se considera el tratamiento de primera línea para la cistitis aguda. Debido a su estructura y mecanismo de acción únicos, la resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos es poco probable. *Fosfomicina* se absorbe con rapidez después de su administración oral y se distribuye bien en los riñones, la vejiga y la próstata. El fármaco se excreta en su forma activa en la orina y mantiene concentraciones elevadas a lo largo de varios días, lo que permite una dosis única. [Nota: se cuenta con una formulación parenteral en ciertos países y se ha usado para el tratamiento de las infecciones sistémicas]. Los efectos adversos informados con mayor frecuencia incluyen diarrea, vaginitis, náusea y cefalea.

X. POLIMIXINAS

Las polimixinas son polipéptidos catiónicos que se unen a fosfolípidos en la membrana celular bacteriana de las bacterias gramnegativas. Tienen un efecto similar al detergente que altera la integridad de la pared celular, lo que conduce a filtración de los componentes celulares y muerte celular. Las polimixinas son agentes bactericidas dependientes de la concentración con actividad frente a la mayoría de las bacterias gramnegativas de mayor importancia clínica, lo que incluye *P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae,* especies de *Acinetobacter* y especies de *Enterobacter*. Sin embargo, por alteraciones en la membrana celular, los polisacáridos lípidos permiten que muchas especies de *Proteus* y *Serratia* sean intrínsecamente resistentes. Solo dos formas de polimixina están en uso clínico a la fecha, *polimixina B* y *colistina (polimixina E)*. *Polimixina B* está disponible en preparaciones parenterales, oftálmicas, óticas y tópicas. *Colistina* solo está disponible como un profármaco, *colistimetato sódico,* que se administra por vía IV o inhalado con un nebulizador. El uso de estos fármacos se ha limitado debido al mayor riesgo de nefrotoxicidad y neurotoxicidad (p. ej., habla farfullada, debilidad muscular) cuando se usa por vía sistémica. Sin embargo, con el aumento de la resistencia gramnegativa, ahora se usan con frecuencia como tratamiento de salvamento para pacientes con infecciones resistentes a múltiples fármacos. La dosificación y vigilancia cuidadosos de los efectos adversos son importantes para maximizar la seguridad y la eficacia de estos agentes.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

29.1 Un hombre de 45 años de edad se presentó al hospital hace 3 días con celulitis grave y un gran absceso en la pierna izquierda. Se realizaron incisión y drenaje del absceso y los cultivos revelaron *Staphylococcus aureus* SARM. ¿Cuál es la opción de tratamiento más apropiada para tratamiento ambulatorio una vez al día en este paciente?

A. Ertapenem
B. Ceftarolina
C. Daptomicina
D. Piperacilina/tazobactam

Respuesta correcta = C. Daptomicina está aprobada para las infecciones de la piel y estructuras cutáneas causadas por SARM y se administra una vez al día. A y D son incorrectas debido a que no tienen cobertura para SARM. Ceftarolina sí tiene, pero debe administrarse dos veces al día.

29.2 ¿Cuál de los siguientes efectos adversos se relaciona con daptomicina?

A. Ototoxicidad
B. Síndrome del hombre rojo
C. Prolongación de QT_c
D. Rabdomiólisis

Respuesta correcta = D. La ototoxicidad y el síndrome del hombre rojo se relacionan con vancomicina. La prolongación de QT_c se relaciona con telavancina. Se han informado mialgias y rabdomiólisis con el tratamiento con daptomicina y requieren educación y vigilancia del paciente.

29.3 Un hombre de 72 años de edad es ingresado al hospital desde un asilo con neumonía grave. Se le dio de alta del hospital hace 1 semana después de cirugía de corazón abierto. El paciente no tiene alergias conocidas. ¿Cuál de los siguientes esquemas es más apropiado para cobertura empírica de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a meticilina en este paciente?

A. Vancomicina + cefepima + ciprofloxacina
B. Vancomicina + cefazolina + ciprofloxacina
C. Telavancina + cefepima + ciprofloxacina
D. Daptomicina + cefepima + ciprofloxacina

Respuesta correcta = A. Vancomicina proporciona cobertura adecuada contra SARM y cefepima y ciprofloxacina proporcionan cobertura adecuada para *Pseudomonas.* B es incorrecta debido a que cefazolina no tiene actividad contra *Pseudomonas.* C es incorrecta debido a que telavancina debe evitarse de ser posible con fármacos que prolongan el intervalo QT_c, en este caso ciprofloxacina. Daptomicina es inactivada por el surfactante pulmonar y no debe usarse para neumonía.

29.4 Un hombre de 29 años de edad se presenta con apendicitis aguda que se rompe poco después de la hospitalización. Se le lleva al quirófano para cirugía y los cultivos posoperatorios revelan *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*, con susceptibilidades pendientes. ¿Cuál de los siguientes proporcionan cobertura empírica adecuada de estos dos patógenos?

A. Cefepima
B. Piperacilina/tazobactam
C. Aztreonam
D. Ceftarolina

Respuesta correcta = B. Si bien todos estos agentes cubren la mayoría de las cepas de *E. coli*, piperacilina/tazobactam es el único fármaco en esta lista que proporciona cobertura contra especies de *Bacteroides*.

29.5 Un hombre de 68 años de edad se presenta desde un asilo con fiebre, aumento de la frecuencia urinaria y urgencia y cambios en el estado mental. Tiene una alergia a penicilina de anafilaxis. ¿Cuál de los siguientes β-lactámicos es la opción más apropiada para cobertura gramnegativa de la infección urinaria

de este paciente?

A. Cefepima
B. Ertapenem
C. Aztreonam
D. Ceftarolina

Respuesta correcta = C. Con base en la gravedad de la reacción alérgica, aztreonam es la elección de todos los β-lactámicos. Aunque la reactividad cruzada con cefalosporinas y carbapenémicos es baja, el riesgo rara vez supera el beneficio en estos casos.

29.6 Un hombre de 25 años de edad se presenta a los servicios de urgencias con una llaga indolora en los genitales que comenzó 2 semanas antes. Informa haber tenido sexo sin protección con una nueva pareja hace cerca de un mes. Una prueba de sangre confirma que el paciente tiene *Treponema pallidum*. ¿Cuál es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección de este paciente como dosis única?

A. Penicilina G benzatínica
B. Ceftriaxona
C. Aztreonam
D. Vancomicina

Respuesta correcta = A. Un solo tratamiento con penicilina es curativo para sífilis primaria y secundaria. No se ha informado resistencia a antibióticos y sigue siendo el fármaco de elección a menos que el paciente tenga una reacción alérgica grave.

29.7 Una mujer de 20 años de edad se presenta a la sala de urgencias con cefalea, cuello rígido y fiebre durante 2 días y se le diagnostica meningitis. ¿Cuál es el mejor agente para el tratamiento de meningitis en este paciente?

A. Cefazolina
B. Cefdinir
C. Cefotaxima
D. Cefuroxima axetilo

Respuesta correcta = C. Cefotaxima es el único fármaco de la lista con penetración adecuada en LCR para tratar meningitis. Cefdinir y cefuroxima axetilo solo están disponibles por vía oral y la penetración de cefazolima en LCR y el espectro de cobertura contra *S. pneumoniae* probablemente sean inadecuados para tratar meningitis.

29.8 ¿Cuál de las siguientes cefalosporinas tiene actividad contra patógenos anaerobios gramnegativos como *Bacteroides fragilis*?

A. Cefoxitina
B. Cefepima
C. Ceftriaxona
D. Cefazolina

Respuesta correcta = A. Las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) son las únicas cefalosporinas con actividad *in vitro* contra patógenos anaerobios gramnegativos. Cefepima, ceftriaxona y cefazolina no tienen actividad apreciable contra *Bacteroides fragilis*.

29.9 ¿En cuál de los siguientes casos sería apropiado usar telavancina?

A. Una embarazada de 29 años de edad con neumonía relacionada con el respirador.
B. Un hombre de 76 años de edad con neumonía intrahospitalaria que también recibe amiodarona para fibrilación auricular.
C. Un hombre de 36 años de edad con celulitis y absceso del que se obtiene *S. aureus* resistente a meticilina.
D. Una mujer de 72 años de edad con infección por pie diabético en que se obtiene SARM con disfunción renal moderada.

Respuesta correcta = D. La opción A y C son incorrectas debido a que los enterococos son inherentemente resistentes a todas las cefalosporinas. La opción B es incorrecta debido a que vancomicina oral no se absorbe y no alcanzaría las vías urinarias en cantidades suficientes para tratar una infección urinaria. La opción D es la mejor elección, debido a que amoxicilina se absorbe bien por vía oral y se concentra en la orina.

29.10 Una mujer de 18 años de edad se presenta para atención de urgencias con síntomas de infección de las vías urinarias. Los cultivos revelan *Enterococcus faecalis* que son sensibles a múltiples fármacos. ¿Cuál de los siguientes es una opción oral apropiada para tratar la infección urinaria en esta paciente?

A. *Cefalexina*
B. *Vancomicina*
C. *Cefdinir*
D. *Amoxicilina*

Respuesta correcta = C. A no es una buena opción debido al potencial de que telavancina dañe al feto. La opción B no es una buena opción debido a que el paciente está recibiendo amiodarona y telavancina puede causar prolongación de QT_c. La opción D no es una opción apropiada debido a que el paciente tiene disfunción renal de base y telavancina debe evitarse a menos que los beneficios superen los riesgos. La opción C es la mejor elección debido a que telavancina está aprobada para infecciones de la piel y de estructuras cutáneas y el paciente no tiene una contraindicación aparente.

Inhibidores de la síntesis de proteínas

30

Jacqueline Jouriv

I. GENERALIDADES

Una variedad de antibióticos ejerce su efecto antimicrobiano al dirigirse a los ribosomas bacterianos e inhibir la síntesis de proteínas bacterianas. La mayoría de estos agentes exhiben actividad bacteriostática. Los ribosomas bacterianos difieren en su estructura de los ribosomas citoplásmicos de mamíferos y están compuestos por subunidades 30S y 50S (los ribosomas de mamíferos tienen subunidades 40S y 60S). En general, la selectividad por los ribosomas bacterianos minimiza las consecuencias adversas potenciales que se encuentran al alterar la síntesis de proteínas en las células hospedadoras de mamíferos. Sin embargo, las concentraciones elevadas de fármacos como *cloranfenicol* o tetraciclinas pueden causar efectos tóxicos como resultado de la interacción con los ribosomas mitocondriales en mamíferos, debido a que la estructura de los ribosomas mitocondriales se parece más a la de los ribosomas bacterianos. En la figura 30-1 se resumen los inhibidores de la síntesis de proteínas antimicrobianas que se analizan en este capítulo.

II. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas consisten de cuatro anillos fusionados con un sistema de enlaces dobles conjugados. Las sustituciones en estos anillos alteran la farmacocinética individual y el espectro de la actividad antimicrobiana.

A. Mecanismo de acción

Las tetraciclinas entran a los microorganismos susceptibles mediante difusión pasiva y por un mecanismo de transporte dependiente de energía de las proteínas exclusivo de la membrana citoplásmica interna de las bacterias. Las tetraciclinas se concentran de forma intracelular en los microorganismos susceptibles. Los fármacos se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esta acción previene la unión de ARNt al complejo de ARNm-ribosomas, con lo que se inhibe la síntesis de proteínas bacterianas (figura 30-2).

B. Espectro antibacteriano

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos efectivos contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo bacterias grampositivas y

gramnegativas, protozoarios, espiroquetas, micobacterias y especies atípicas. Se usan con frecuencia en el tratamiento del acné y las infecciones por *Chlamydia* (figura 30-3).

Figura 30-1

Resumen de los inhibidores de la síntesis de proteínas.

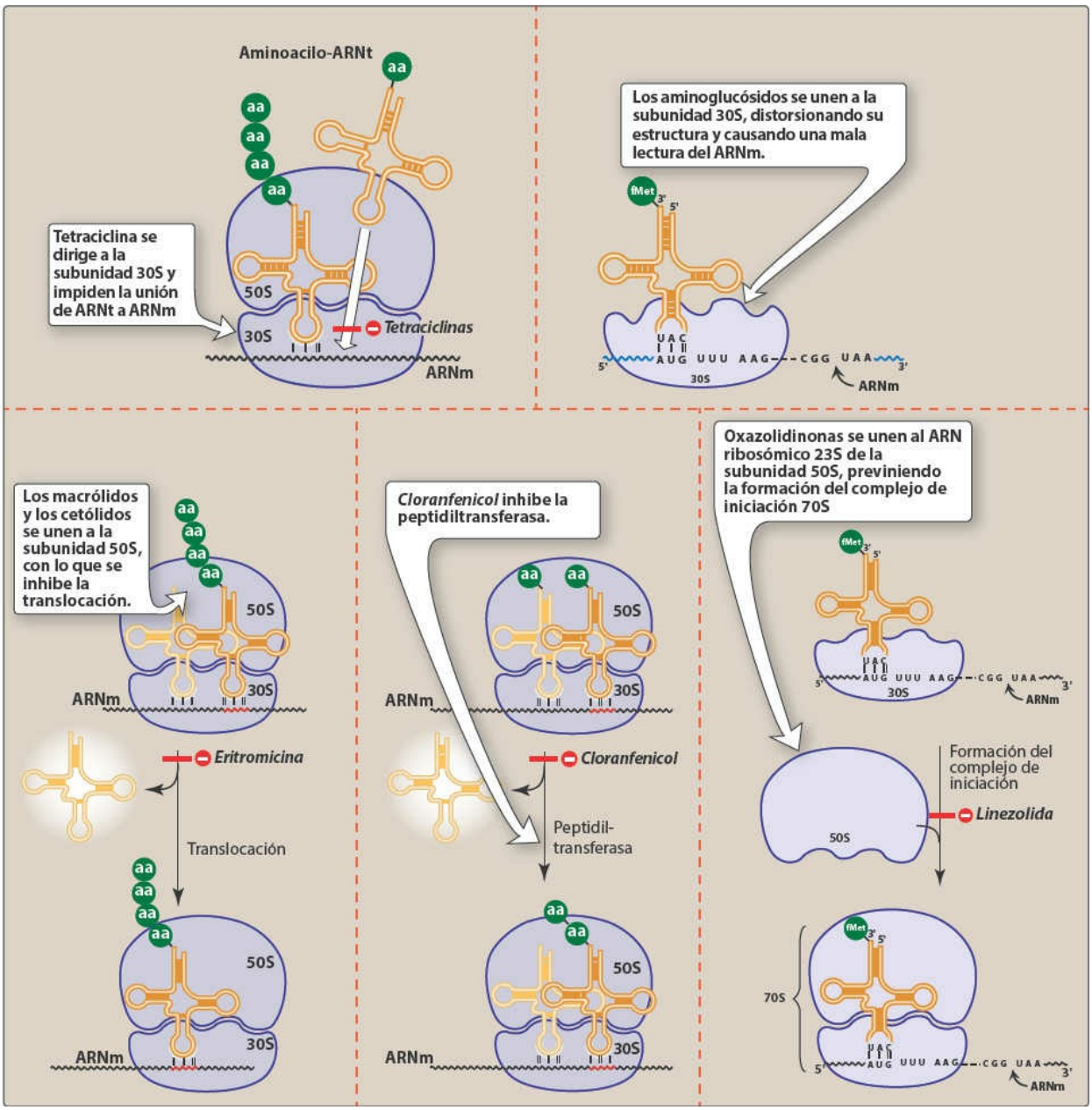


Figura 30-2

Mecanismos de acción de varios inhibidores de la síntesis de proteínas. aa = aminoácido.

C. Resistencia

La resistencia a las tetraciclinas que ocurre de forma natural y que se encuentra con mayor frecuencia es una bomba de eflujo que expulsa el fármaco fuera de la célula, con lo que se previene su acumulación intracelular. Otros mecanismos de resistencia bacteriana a las tetraciclinas incluyen inactivación enzimática del fármaco y producción de proteínas bacterianas que previenen que las tetraciclinas se unan al ribosoma. La resistencia a una tetraciclina no confiere una resistencia universal a todas las tetraciclinas y el desarrollo de resistencia cruzada puede ser dependiente del mecanismo de resistencia.

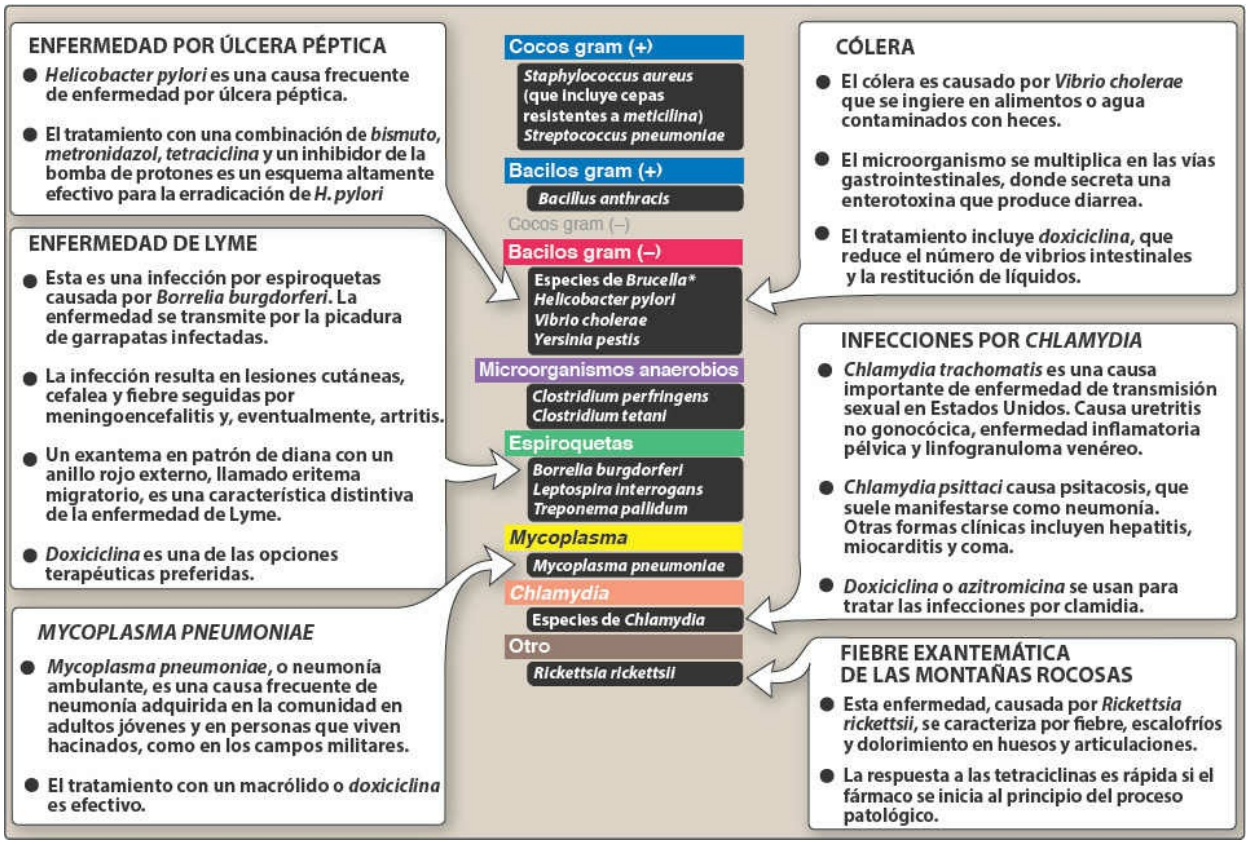


Figura 30-3

Aplicaciones terapéuticas típicas de las tetraciclinas. *A *tetraciclina* + *gentamicina*.

D. Farmacocinética

1. **Absorción:** las tetraciclinas se absorben de forma adecuada después de su ingestión oral (figura 30-4). La administración con productos lácteos u otras sustancias que contienen cationes divalentes y trivalentes (p. ej., antiácidos de magnesio, calcio y aluminio o suplementos de hierro) disminuyen la absorción, en particular para *tetraciclina,* debido a la formación de quelados no absorbibles (figura 30-5). Tanto *doxiciclina* como *minociclina* están disponibles como preparaciones orales e intravenosas (IV).

2. **Distribución:** las tetraciclinas se concentran bien en bilis, hígado, riñones, líquido gingival y piel. Además, se unen a los tejidos que presentan calcificación (p. ej., dientes y huesos) o a tumores que tienen un contenido elevado de calcio. La penetración en la mayoría de los líquidos corporales es adecuada. Solo *minociclina* y *doxiciclina* logran concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo (LCR). *Minociclina* también alcanza concentraciones elevadas en la saliva y las lágrimas, lo que la hace útil para erradicar el estado de portador meningocócico. Todas las *tetraciclinas* cruzan la barrera placentaria y se concentran en los huesos y en la dentición fetales.

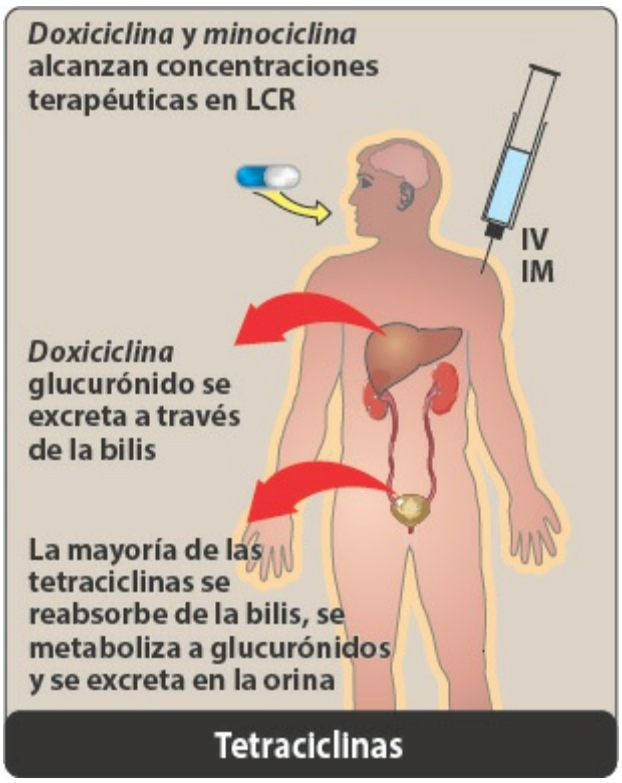


Figura 30-4

Administración y destino de las tetraciclinas. LCR = líquido cefalorraquídeo.

3. **Eliminación:** *tetraciclina* se elimina de forma primaria sin cambio en la orina, en tanto que *minociclina* pasa por metabolismo hepático y se elimina en menor grado a través de los riñones. *Doxiciclina* se prefiere en pacientes con disfunción renal, debido a que se elimina sobre todo a través de la bilis en las heces.

E. Efectos adversos

1. **Molestias gástricas:** las molestias epigástricas suelen ser el resultado de la irritación de la mucosa gástrica (figura 30-6) y a menudo son responsables de la falta de cumplimiento con las tetraciclinas. La esofagitis puede minimizarse mediante la coadministración con alimentos (que no sean lácteos) o líquidos y el uso de cápsulas en lugar de tabletas. [Nota: deben tomarse *tetraciclinas* con el estómago vacío].
2. **Efectos en los tejidos calcificados:** el depósito en los huesos y la dentición primaria ocurre durante el proceso de calcificación en los niños en crecimiento. Esto puede causar decoloración e hipoplasia de los dientes y una detención temporal del crecimiento. Por este motivo, el uso de tetraciclinas es limitado en pediatría.
3. **Hepatotoxicidad:** en casos raros puede ocurrir hepatotoxicidad con dosis elevadas, sobre todo en embarazadas y en aquellos con disfunción hepática preexistente o afección renal.
4. **Fototoxicidad:** pueden ocurrir quemaduras solares en pacientes que reciben

tetraciclina y que se exponen al sol o a los rayos ultravioletas. Esta toxicidad se encuentra con cualquier tetraciclina, pero con mayor frecuencia con *tetraciclina* y *demeclociclina.* Debe aconsejarse a los pacientes que usen protección solar adecuada.

5. **Disfunción vestibular:** pueden ocurrir mareo, vértigo y acúfenos, en particular con *minociclina,* que se concentra en la endolinfa del oído y afecta la función.
6. **Seudotumor cerebral:** puede ocurrir hipertensión intracraneal benigna caracterizada por cefalea y visión borrosa en casos raros en adultos. Aunque la descontinuación del fármaco revierte este trastorno, no está claro si ocurren secuelas permanentes.
7. **Contraindicaciones:** no deben usarse tetraciclinas en el embarazo o la lactancia o en niños menores de 8 años de edad.

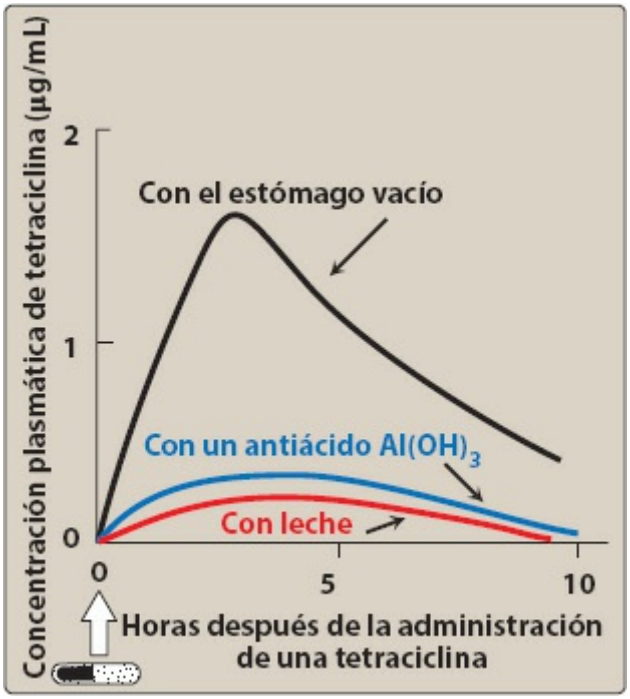


Figura 30-5

Efecto de los antiácidos y la leche en la absorción de tetraciclinas.

III. GLICILCICLINAS

Tigeciclina, un derivado de *minociclina,* es el primer miembro de la clase antimicrobiana de glicilciclina. Están indicadas para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía adquirida en la comunidad.

A. Mecanismo de acción

Tigeciclina la acción bacteriostática se debe a su unión de forma reversible a la subunidad ribosómica 30S e inhibir la síntesis de proteínas bacterianas.

Figura 30-6

Algunos efectos adversos de las tetraciclinas. GI = gastrointestinal.

B. Espectro antibacteriano

Tigeciclina exhibe actividad de amplio espectro que incluye a estafilococos resistentes a *meticilina,* estreptococos resistentes a múltiples fármacos, enterococos resistentes a *vancomicina,* bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasas de espectro extendido, *Acinetobacter baumannii* y muchos microorganismos anaerobios. *Tigeciclina* no tiene actividad contra especies de *Morganella, Proteus, Providencia* o *Pseudomonas.*

C. Resistencia

Tigeciclina se desarrolló para superar el surgimiento de microorganismos resistentes a la clase de tetraciclinas que utilizan bombas de eflujo y protección ribosómica para conferir resistencia. La resistencia a *tigeciclina* se ha observado y se atribuye de forma primaria a la expresión excesiva de bombas de eflujo.

D. Farmacocinética

Después de la infusión IV, *tigeciclina* exhibe un gran volumen de distribución. Penetra bien en los tejidos pero alcanza concentraciones plasmáticas bajas. En consecuencia, *tigeciclina* es una mala opción para infecciones del torrente sanguíneo. La vía primaria de eliminación es biliar/fecal. No se requieren ajustes a la dosis para pacientes con afección renal; sin embargo, se recomienda una reducción de la dosis en la disfunción hepática grave.

E. Efectos adversos

Tigeciclina se relaciona con náusea y vómito significativos. Se ha informado pancreatitis aguda, que incluye fatalidades, con el tratamiento. También pueden ocurrir elevaciones en las enzimas hepáticas y la creatinina sérica. La mortalidad por todas las causas en pacientes tratados con *tigeciclina* es mayor que con otros agentes. Una advertencia de caja indica que *tigeciclina* debe reservarse para usarse en situaciones en que no son adecuados tratamientos alternativos. Otros efectos adversos son similares a aquellos con tetraciclinas e incluyen fotosensibilidad, seudo-tumor cerebral, decoloración de los dientes permanentes cuando se usa durante el desarrollo dental y daño fetal cuando se administra en el embarazo. *Tigeciclina* puede disminuir la depuración de *warfarina.* Por lo tanto, la razón normalizada internacional debe monitorizarse de cerca cuando se coadministre *tigeciclina* con *warfarina.*

IV. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos se usan para el tratamiento de las infecciones graves debidas a bacilos aerobios gramnegativos; sin embargo, su utilidad clínica es limitada debido a toxicidades graves.

A. Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos se difunden a través de los canales de porina en la membrana externa de los microorganismos susceptibles. Estos microorganismos también tienen un sistema dependiente de oxígeno que transporta el fármaco a través de la membrana citoplásmica. Dentro de la célula, se unen a la subunidad ribosómica 30S, donde interfieren con el ensamblaje del aparato ribosómico funcional o causan que la subunidad 30S del ribosoma completo interprete de forma errónea el código genético (figura 30-2). Los aminoglucósidos tienen actividad bactericida dependiente de la concentración; es decir, su eficacia depende de la concentración máxima ($C_{máx}$) del fármaco por arriba de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo. Para los aminoglucósidos, la $C_{máx}$ objetivo es ocho a diez veces la concentración inhibitoria mínima. También exhiben un efecto posantibiótico, que es la supresión bacteriana continua después de que las concentraciones farmacológicas caen por debajo de la concentración inhibitoria mínima. Entre más grande es la dosis, mayor es el efecto posantibiótico. Debido a estas propiedades, suele utilizarse una dosificación con dosis elevadas a un intervalo extendido. Esta estrategia de dosificación también reduce el riesgo de

nefrotoxicidad e incrementa la conveniencia.

B. Espectro antibacteriano

Los aminoglucósidos son efectivos para la mayoría de los bacilos aerobios gramnegativos, incluyendo aquellos que pueden ser resistentes a múltiples fármacos, como *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* y especies de *Enterobacter*. Además, los aminoglucósidos a menudo se combinan con antibióticos β-lactámicos para emplear un efecto sinergista, en especial en el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium.* Algunas aplicaciones terapéuticas de cuatro aminoglucósidos de uso frecuente, *amikacina, gentamicina, tobramicina* y *estreptomicina,* se muestran en la figura 30-7.

C. Resistencia

La resistencia a los aminoglucósidos ocurre a través de: 1) bombas de eflujo, 2) menor captación o 3) modificación e inactivación mediante la síntesis relacionada con plásmidos de las enzimas. Cada una de estas enzimas tiene su propia especificidad a aminoglucósidos; por lo tanto, no puede asumirse una resistencia cruzada. [Nota: *amikacina* es menos vulnerable a estas enzimas que otros antibióticos en este grupo].

D. Farmacocinética

1. **Absorción:** la estructura altamente polar y policatiónica de los aminoglucósidos previene la absorción adecuada después de su administración oral; por lo tanto, todos los aminoglucósidos (excepto *neomicina*) deben administrarse por vía parenteral para alcanzar concentraciones séricas adecuadas (figura 30-8). [Nota: *neomicina* no se administra por vía parenteral debido a nefrotoxicidad grave. Se administra por vía tópica para infecciones cutáneas o por vía oral para descontaminar las vías gastrointestinales antes de cirugía colorrectal].
2. **Distribución:** debido a su hidrofilia, las concentraciones tisulares de aminoglucósidos pueden ser subterapéuticas y la penetración en la mayoría de los tejidos corporales es variable. Las concentraciones que se alcanzan en LCR son inadecuadas, incluso en presencia de meninges inflamadas. Para infecciones del sistema nervioso central, pueden utilizarse la vía intratecal o intraventricular. Todos los aminoglucósidos cruzan la barrera placentaria y pueden acumularse en el plasma fetal y el tejido amniótico.

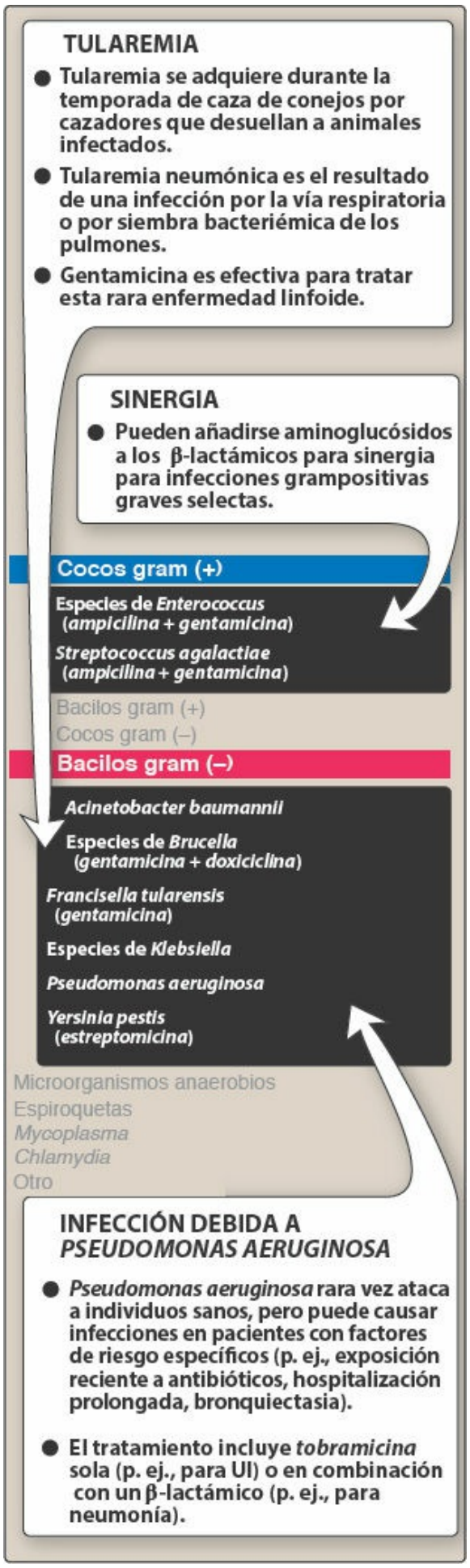

TULAREMIA
Tularemia se adquiere durante la temporada de caza de conejos por cazadores que desuellan a animales infectados.
Tularemia neumónica es el resultado de una infección por la vía respiratoria o por siembra bacteriémica de los pulmones.
Gentamicina es efectiva para tratar esta rara enfermedad linfoide.
SINERGIA
Pueden añadirse aminoglucósidos a los β-lactámicos para sinergia para infecciones grampositivas graves selectas.
Cocos gram (+)
Especies de Enterococcus (ampicilina + gentamicina)
Streptococcus agalactiae (ampicilina + gentamicina)
Bacilos gram (+)
Cocos gram (–)
Bacilos gram (–)
Acinetobacter baumannii
Especies de Brucella (gentamicina + doxiciclina)
Francisella tularensis (gentamicina)
Especies de Klebsiella
Pseudomonas aeruginosa
Yersinia pestis (estreptomicina)
Microorganismos anaerobios
Espiroquetas
Mycoplasma
Chlamydia
Otro
INFECCIÓN DEBIDA A PSEUDOMONAS AERUGINOSA
Pseudomonas aeruginosa rara vez ataca a individuos sanos, pero puede causar infecciones en pacientes con factores de riesgo específicos (p. ej., exposición reciente a antibióticos, hospitalización prolongada, bronquiectasia).
El tratamiento incluye tobramicina sola (p. ej., para UI) o en combinación con un β-lactámico (p. ej., para neumonía).

Figura 30-7

Aplicaciones terapéuticas típicas de los aminoglucósidos. IU = infección urinaria.

3. **Eliminación:** más de 90% de los aminoglucósidos parenterales se excretan sin cambio en la orina (figura 30-8). Ocurre acumulación en pacientes con disfunción renal; así, se requieren ajustes a la dosis. *Neomicina* se excreta sobre todo sin cambio en las heces.

E. Efectos adversos

La vigilancia teraopéutica del fármaco de las concentraciones plasmáticas de *gentamicina, tobramicina* y *amikacina* es imperativo para asegurar que la dosificación se apropiada y para minimizar las toxicidades relacionadas con la dosis (figura 30-9). Las personas de edad avanzada son particularmente susceptibles a nefrotoxicidad y ototoxicidad.

1. **Ototoxicidad:** la ototoxicidad (vestibular y auditiva) está directamente relacionada con concentraciones plasmáticas máximas elevadas y la duración del tratamiento. Los aminoglucósidos se acumulan en la endolinfa y la perilinfa del oído interno. La sordera puede ser irreversible y se sabe que afecta a los fetos en desarrollo. Los pacientes que reciben de forma simultánea fármacos ototóxicos, como *cisplatino* o diuréticos de asa, están particularmente en riesgo. También puede ocurrir vértigo (en especial en pacientes que reciben *estreptomicina*).
2. **Nefrotoxicidad:** la retención de los aminoglucósidos por las células tubulares proximales alteran los procesos de transporte mediados por calcio. Esto resulta en daño renal que varía de afección renal leve reversible a necrosis tubular aguda potencialmente irreversible.
3. **Parálisis neuromuscular:** este efecto adverso se relaciona con un aumento rápido en la concentración (p. ej., dosis elevadas infundidas a lo largo de un periodo breve) o administración concurrente con bloqueadores neuromusculares. Los pacientes con miastenia grave están particularmente en riesgo. La administración sin demora de *gluconato de calcio* o *neostigmina* puede revertir el bloqueo que causa parálisis neuromuscular.
4. **Reacciones alérgicas:** la dermatitis por contacto es una reacción frecuente a *neomicina* aplicada por vía tópica.

V. MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

Los macrólidos son un grupo de antibióticos con estructura de lactona macrocíclica a la que se unen uno o más azúcares desoxi. *Eritromicina* fue el primero de estos fármacos en tener una aplicación clínica, tanto como fármaco de primera opción y como alternativa a *penicilina* en individuos con alergia a antibióticos β-lactámicos. *Claritromicina* (una forma metilada de *eritromicina*) y *azitromicina* (que tiene un

anillo de lactona más grande) tienen ciertas características en común con eritromicina, así como otras que la mejoran. *Telitromicina,* un derivado semisintético de *eritromicina,* es el agente antimicrobiano "cetólido" (que ya no se usa en Estados Unidos).

A. Mecanismo de acción

Los macrólidos y los cetólidos se unen de forma irreversible a un sitio en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, con lo que inhibe los pasos de translocación de la síntesis de proteínas (figura 30-2). También pueden interferir con otros pasos, como transpeptidación. Por lo general se considera que son bacteriostáticos, pero pueden ser bactericidas a dosis mayores. Su sitio de unión es casi idéntico o muy próximo al de *clindamicina* y *cloranfenicol.*

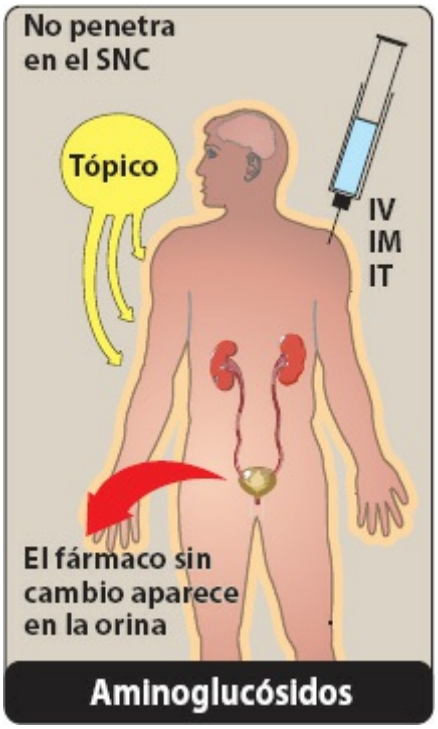


Figura 30-8

Administración y destino de aminoglucósidos. SNC = sistema nervioso central.

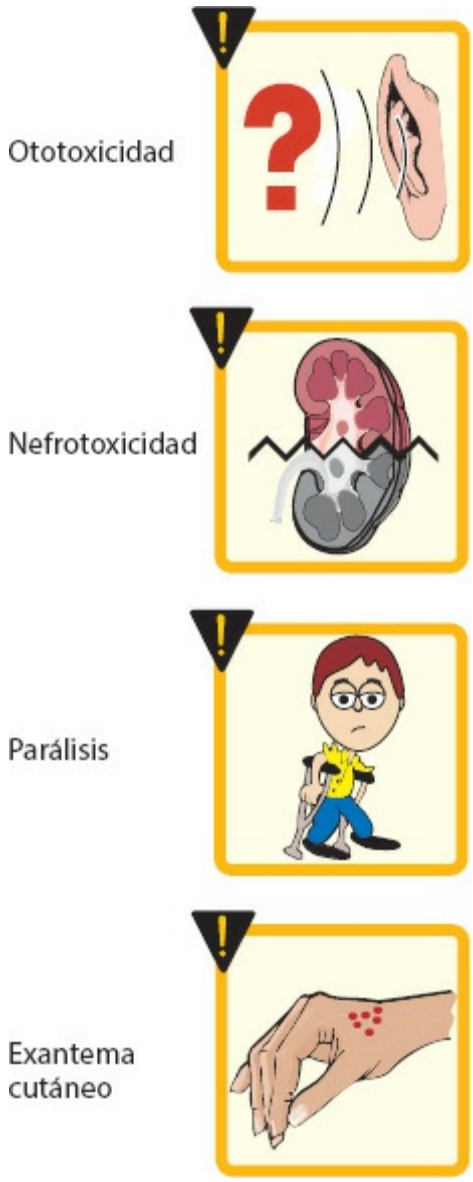


Figura 30-9

Algunos efectos adversos de los aminoglucósidos.

B. Espectro antibacteriano

1. **Eritromicina:** este fármaco es efectivo contra muchos de los mismos microorganismos que *penicilina G* (figura 30-10); por lo tanto, puede considerarse como una alternativa en pacientes con alergia a la *penicilina.*

2. **Claritromicina:** *claritromicina* tiene una actividad similar a *eritromicina,* pero también es efectiva contra *Haemophilus influenzae* y tiene mayor actividad contra patógenos intracelulares como *Chlamydia, Legionella, Moraxella,* especies de *Ureaplasma* y *Helicobacter pylori*.

3. **Azitromicina:** aunque es menos activa que *eritromicina* contra estreptococos, *azitromicina* es mucho más activa contra patógenos respiratorios como *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. El uso extenso de *azitromicina* ha resultado en un aumento de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae*.

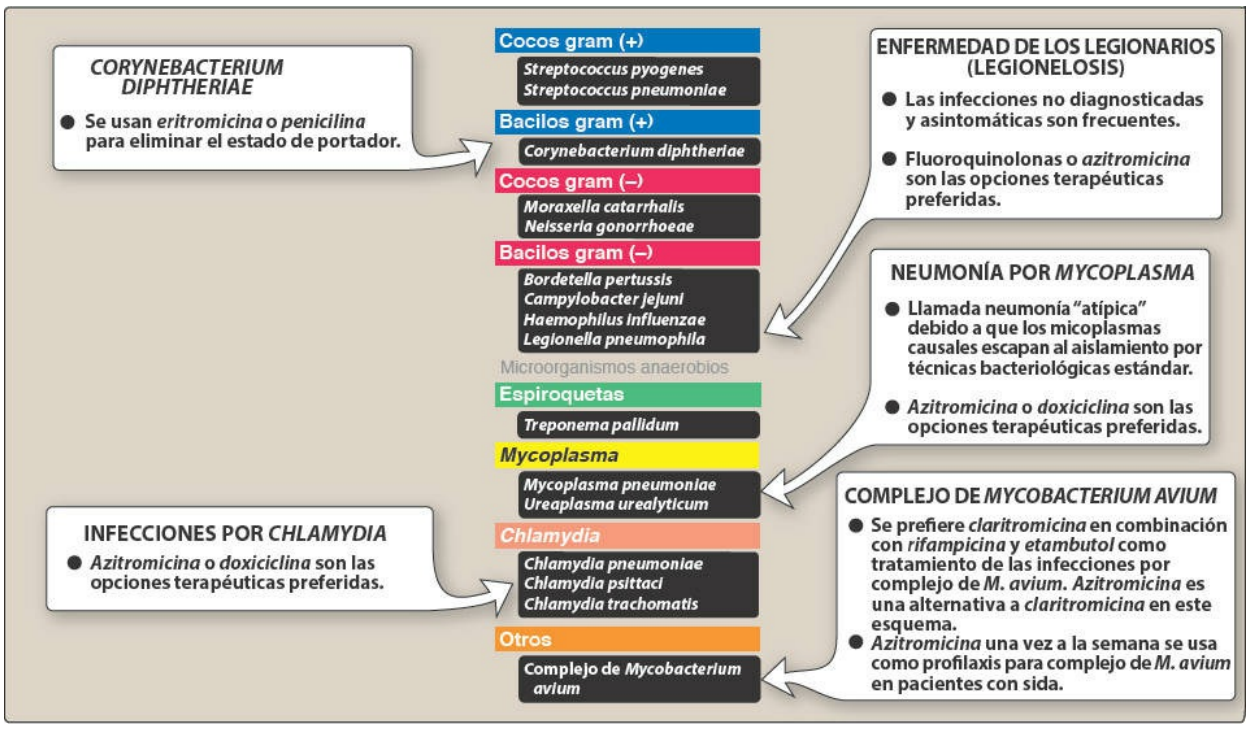


Figura 30-10

Aplicaciones terapéuticas típicas de los macrólidos.

4. **Telitromicina:** *telitromicina* tiene un espectro antimicrobiano similar al de *azitromicina.* Además, la modificación estructural dentro de los cetólidos neutraliza los mecanismos de resistencia más frecuentes que hacen que los *macrólidos* sean ineficaces.

C. Resistencia

La resistencia a los macrólidos se relaciona con: 1) la incapacidad del microorganismo de captar el antibiótico, 2) la presencia de bombas de eflujo, 3) una menor afinidad de la subunidad ribosómica 50S para el antibiótico debido a metilación de la adenina del ARN del ribosoma bacteriano 23S en microorganismos grampositivos y 4) la presencia de esterasas de *eritromicina* relacionadas con plásmido en microorganismos gramnegativos como las Enterobacteriaceae. *Eritromicina* tiene un uso clínico limitado debido a un aumento de la resistencia. Tanto *claritromicina* como *azitromicina* comparten cierta resistencia cruzada con *eritromicina. Telitromicina* puede ser efectiva contra los microorganismos resistentes a macrólidos.

D. Farmacocinética

1. **Absorción:** la base de *eritromicina* se destruye por el ácido gástrico; con lo que se administran ya sea tabletas con cubierta entérica o formas esterificadas del antibiótico y todas tienen una absorción oral adecuada (figura 30-11). *Claritromicina, azitromicina* y *telitromicina* son estables en ácido gástrico y se absorben con facilidad. Los alimentos interfieren con la absorción de *eritromicina* y *azitromicina* pero pueden aumentar la de *claritromicina.*

Telitromicina se administra por vía oral sin relación con los alimentos. *Eritromicina* y *azitromicina* están disponibles en formulaciones IV.

2. **Distribución:** *eritromicina* se distribuye bien en todos los líquidos corporales excepto el LCR. Es uno de los pocos antibióticos que se difunden al líquido prostático y también se acumula en los macrófagos. Los cuatro fármacos se concentran en el hígado. *Claritromicina, azitromicina* y *telitromicina* se distribuyen ampliamente en los tejidos. *Azitromicina* se concentra en los neutrófilos, macrófagos y fibroblastos y las concentraciones séricas son bajas. Tiene el mayor volumen de distribución de los cuatro fármacos.

3. **Eliminación:** *eritromicina* y *telitromicina* pasan por metabolismo hepático. Inhiben la oxidación de una variedad de fármacos a través de su interacción con el sistema de citocromo P450. Se ha informado la interferencia con el metabolismo de fármacos como *teofilina,* estatinas y numerosos antiepilépticos para *claritromicina.*

4. **Excreción:** *azitromicina* se concentra de forma primaria y se excreta en la bilis como fármaco activo. *Eritromicina* y sus metabolitos también se excretan en la bilis (figura 30-11). Ocurre reabsorción parcial a través de la circulación enterohepática. En contraste, *claritromicina* se metaboliza por vía hepática y el fármaco activo y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina (figura 30-12). La dosificación de este fármaco debe ajustarse en pacientes con afección renal.

E. Efectos adversos

1. **Alteración y motilidad gástricas:** las alteraciones gastrointestinales son el efecto adverso más frecuente de los macrólidos y pueden conducir a un cumplimiento deficiente por parte del paciente (en particular con *eritromicina*). Los otros macrólidos parecen tolerarse mejor (figura 30-13). Las dosis mayores de *eritromicina* conducen a contracciones de músculo liso que resultan en el movimiento de los contenidos gástricos al duodeno, un efecto adverso que en ocasiones se emplea para el tratamiento de gastroparesia o íleo posoperatorio.

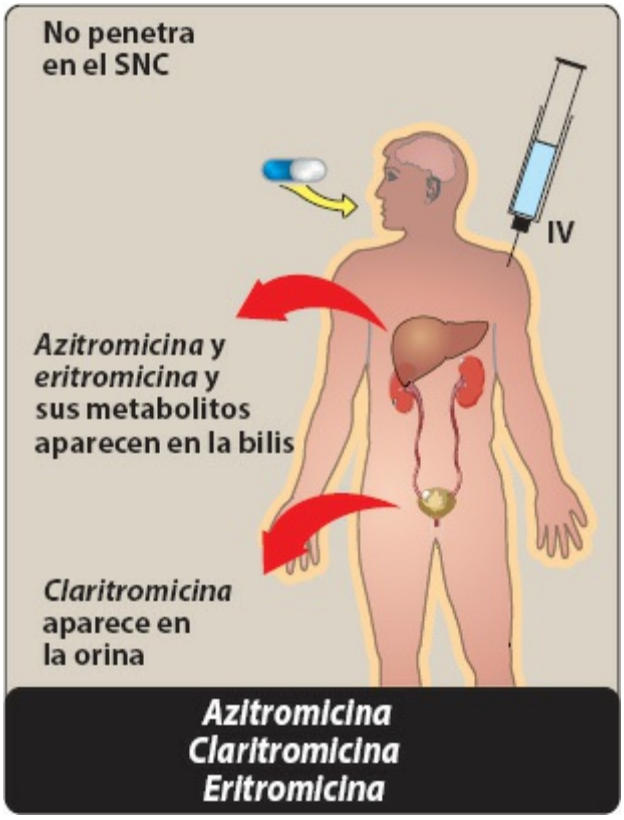


Figura 30-11

Administración y destino de los antibióticos macrólidos. SNC = sistema nervioso central.

	Eritro-micina	*Claritro-micina*	*Azitro-micina*	*Telitro-micina*
Absorción oral	Sí	Sí	Sí	Sí
Vida media (horas)	2	3.5	68	10
Conversión a metabolito activo	No	Sí	No	Sí
Excreción porcentual en la orina	< 15	30-50	< 10	13

Figura 30-12

Algunas propiedades de los antibióticos macrólidos.

2. **Ictericia colestásica:** este efecto adverso ocurre más a menudo con la forma de estolato de *eritromicina* (no se usa en Estados Unidos); sin embargo, se ha informado con otras formulaciones y otros agentes en esta clase.
3. **Ototoxicidad:** la sordera transitoria se ha relacionado con *eritromicina,* en especial a dosis elevadas. *Azitromicina* también se ha relacionado con hipoacusia sensorineural irreversible.

4. **Prolongación de QT_c:** los macrólidos y los cetólidos pueden prolongar el intervalo QT_c y deben usarse con precaución en aquellos pacientes con trastornos proarrítmicos o uso concomitante de agentes proarrítmicos.
5. **Contraindicaciones:** los pacientes con disfunción hepática deben tratarse cuidadosamente con *eritromicina, telitromicina* o *azitromicina,* debido a que estos fármacos se acumulan en el hígado. La hepatotoxicidad grave con *telitromicina* tiene un uso limitado, considerando la disponibilidad de tratamientos alternativos.
6. **Interacciones farmacológicas:** *eritromicina, telitromicina* y *claritromicina* inhiben el metabolismo hepático de una variedad de fármacos, que pueden conducir a la acumulación tóxica de estos compuestos (figura 30-14). Puede ocurrir interacción con *digoxina.* Una teoría para explicar esta interacción es que el antibiótico elimina una especie de flora intestinal que por lo general inactiva *digoxina,* lo que conduce a una mayor reabsorción de *digoxina* de la circulación enterohepática.

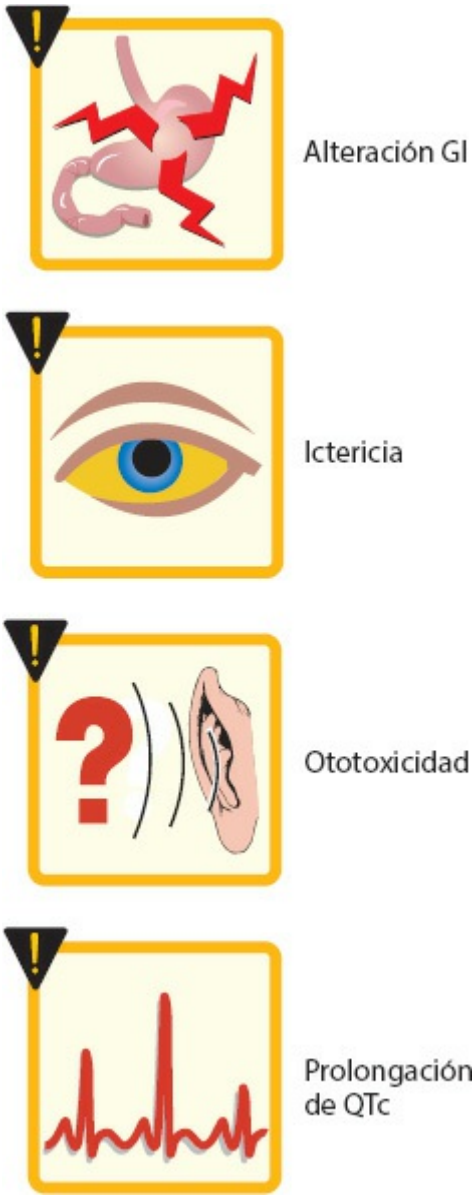


Figura 30-13

Algunos efectos adversos de los antibióticos macrólidos.

VI. FIDAXOMICINA

Fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico con una estructura similar a los macrólidos; sin embargo, tiene un mecanismo único de acción. *Fidaxomicina* actúa sobre la subunidad sigma de la polimerasa de ARN, con lo que altera la transcripción bacteriana, poniendo fin a la síntesis de proteínas y resultando en muerte celular en microorganismos susceptibles. *Fidaxomicina* tiene un espectro de actividad muy estrecho limitado a aerobios y anaerobios grampositivos. Si bien posee actividad contra estafilococos y enterococos, se usa sobre todo por su actividad bactericida contra *Clostridium difficile.* Debido a su sitio objetivo único, no se ha documentado resistencia cruzada con otras clases antibióticas. Después de su administración oral, *fidaxomicina* tiene una absorción sistémica mínima y permanece sobre todo dentro de las vías gastrointestinales. Esto es ideal para el tratamiento de la infección de *C. difficile,* que ocurre sobre todo en los intestinos. Los efectos adversos más frecuentes incluyen náusea, vómito y dolor abdominal. Se han observado anemia y neutropenia en casos raros. Han ocurrido también reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema, disnea y prurito. *Fidaxomicina* debe usarse con precaución en pacientes con alergia a los macrólidos, debido a que pueden tener un mayor riesgo de hipersensibilidad.

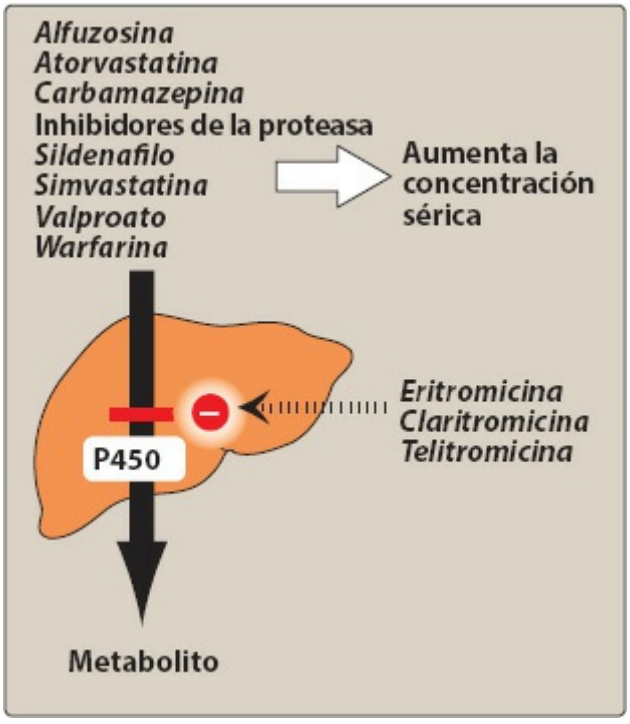


Figura 30-14

Inhibición del sistema del citocromo P450 por *eritromicina, claritromicina* y *telitromicina*.

VII. CLORANFENICOL

El uso de *cloranfenicol,* un antibiótico de amplio espectro, se restringe a infecciones que ponen en riesgo la vida para las cuales no existen alternativas.

A. Mecanismo de acción

Cloranfenicol se une de forma reversible a la subunidad ribosómica bacteriana 50S e inhibe la síntesis del proteínas en la reacción de la peptidil transferasa (figura 30-2). Debido a algunas similitudes entre los ribosomas mitocondriales de mamíferos con los bacterianos, la síntesis de proteína y ATP en estos organelos puede inhibirse a concentraciones elevadas circulantes de *cloranfenicol,* lo que produce toxicidad de médula ósea. [Nota: la formulación oral de *cloranfenicol* se eliminó del mercado en Estados Unidos debido a su toxicidad].

B. Espectro antibacteriano

Cloranfenicol tiene actividad contra muchos tipos de microorganismos, lo que incluye clamidias, rickettsias, espiroquetas y anaerobios. El fármaco es sobre todo bacteriostático, pero puede ejercer una actividad bactericida dependiendo de la dosis y del microorganismo.

C. Resistencia

La resistencia se obtiene por la presencia de enzimas que inactivan a *cloranfenicol.* Otros mecanismos incluyen una disminución de la capacidad para penetrar el microorganismo y alteraciones en el sitio de unión al ribosoma.

D. Farmacocinética

Cloranfenicol se administra por vía intravenosa y se distribuye ampliamente a lo largo del cuerpo. Alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR. *Cloranfenicol* pasa sobre todo por metabolismo hepático a un glucurónido inactivo, que es secretado por el túbulo renal y se elimina en la orina. Las reducciones de la dosis son necesarias en pacientes con disfunción hepática o cirrosis. *Cloranfenicol* también se secreta en la leche materna y debe evitarse en mujeres que amamantan.

E. Efectos adversos

1. **Anemias:** los pacientes pueden experimentar anemia relacionada con la dosis, anemia hemolítica (observada en pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y anemia aplásica. [Nota: la anemia aplásica es independiente de la dosis y puede ocurrir después que el tratamiento ha terminado].

2. **Síndrome del bebé gris:** los neonatos tienen una baja capacidad para glucuronidar el antibiótico y tienen una función renal no desarrollada, lo que disminuye su capacidad para excretar el fármaco. Esto conduce a la acumulación del fármaco a concentraciones que interfieren con la función de los ribosomas mitocondriales, causando una alimentación deficiente, respiración deprimida, colapso cardiovascular, cianosis (de ahí el término "bebé gris") y la muerte. Los adultos que han recibido dosis muy elevadas de

cloranfenicol también pueden exhibir esta toxicidad.

3. **Interacciones farmacológicas:** *cloranfenicol* inhibe algunas de las oxidasas hepáticas de función mixta, lo que previene el metabolismo de fármacos como *warfarina* y *fenitoína,* que pueden potenciar sus efectos.

VIII. CLINDAMICINA

Clindamicina tiene un mecanismo de acción que es similar al de los macrólidos. *Clindamicina* se usa sobre todo en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos grampositivos, lo que incluye *S. aureus* resistente a *meticilina* (SARM) y estreptococos, así como bacterias anaerobias. Los mecanismos de resistencia son iguales que los de *eritromicina* y se ha descrito resistencia cruzada. *C. difficile* es resistente a *clindamicina* y la utilidad de *clindamicina* para anaerobios gramnegativos (p. ej., especies de *Bacteroides*) está disminuyendo debido a una mayor resistencia. *Clindamicina* está disponible tanto en las formulaciones IV como en las orales, pero el uso de *clindamicina* oral está limitado por la intolerancia gastrointestinal. Se distribuye bien en todos los líquidos corporales pero exhibe una entrada deficiente en el LCR. *Clindamicina* pasa por un metabolismo de oxidación extenso a productos activos e inactivos y se excreta en la bilis y la orina. La excreción urinaria baja del fármaco activo limita su utilidad clínica para las infecciones urinarias (figura 30-15). Se ha informado acumulación en pacientes con ya sea afección renal grave o insuficiencia hepática. Además de exantema cutáneo, el efecto adverso más frecuente es diarrea, que puede representar una colitis seudomembranosa causada por crecimiento excesivo de *C. difficile.* La administración oral ya sea de *metronidazol* o *vancomicina* suele ser efectiva en el tratamiento de la infección por *C. difficile.*

IX. QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

Quinupristina/dalfopristina es una mezcla de dos estreptograminas a una proporción de 30 a 70, respectivamente. Debido a sus efectos adversos significativos, este fármaco en combinación normalmente se reserva para el tratamiento de las infecciones graves causadas por *Enterococcus faecium* resistente a *vancomicina* en ausencia de otras opciones terapéuticas.

A. Mecanismo de acción

Cada componente de este fármaco en combinación se une a un sitio distinto en el ribosoma bacteriano 50S. *Dalfopristina* altera el alargamiento al interferir con la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica. *Quinupristina* previene el alargamiento similar a los macrólidos y causa la liberación de cadenas peptídicas incompletas. Así, interrumpen de forma sinérgica la síntesis de proteínas. El fármaco en combinación tiene actividad bactericida contra la mayoría de los microorganismos susceptibles y tiene un efecto posantibiótico prolongado.

B. Espectro antibacteriano

Quinupristina/dalfopristina tiene actividad sobre todo contra cocos grampositivos, lo que incluye aquellos resistentes a otros antibióticos. Su uso primario es para el tratamiento de infecciones por *E. faecium,* lo que incluye cepas de *Enterococcus* resistentes a *vancomicina,* contra las que es bacteriostático. El fármaco no es efectivo contra *E. faecalis.*

C. Resistencia

Los procesos enzimáticos suelen explicar la resistencia a estos agentes. Por ejemplo, la presencia de una enzima ribosómica que metila el sitio objetivo de ARN ribosómico 23S bacteriano puede interferir en la unión de *quinupristina.* En algunos casos, la modificación enzimática puede cambiar la acción de bactericida a bacteriostática. Acetiltransferasa relacionada con plásmido inactiva *dalfopristina.* Una bomba de eflujo activa también puede disminuir las concentraciones de los antibióticos en las bacterias.

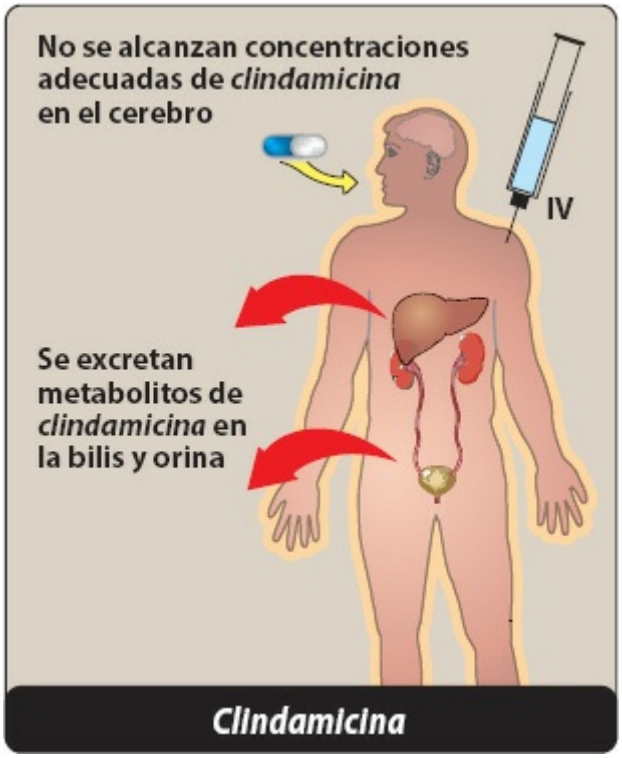


Figura 30-15

Administración y destino de *clindamicina.*

D. Farmacocinética

Quinupristina/dalfopristina está disponible por vía intravenosa. No alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR. Ambos compuestos pasan por metabolismo hepático, con excreción sobre todo en las heces.

E. Efectos adversos

Suele ocurrir irritación venosa cuando se administra *quinupristina/dalfopristina* a través de una línea periférica en lugar de una central. Ocurre hiperbilirrubinemia

en alrededor de 25% de los pacientes, lo que resulta de una competencia con el antibiótico por su excreción. Se han informado artralgia y mialgia cuando se administran dosis más elevadas. *Quinupristina/dalfopristina* inhibe la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y la administración concomitante con fármacos que se metabolizan por esta vía puede conducir a toxicidad.

X. OXAZOLIDINONAS

Linezolida y *tedizolida* son oxazolidinonas sintéticas que se desarrollaron para combatir a microorganismos grampositivos, lo que incluye aislados resistentes como SARM, *Enterococcus* resistente a *vancomicina* y estreptococos resistentes a *penicilina*.

A. Mecanismo de acción

Linezolida y *tedizolida* se unen al ARN ribosómico 23S bacteriano de la subunidad 50S, con lo que se inhibe la formación del complejo de inicio de 70S (figura 30-2) y traducción de proteínas bacterianas.

B. Espectro antibacteriano

La acción antibacteriana de oxazolidinonas se dirige sobre todo contra microorganismos grampositivos como estafilococos, estreptococos y enterococos, especies de *Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes*. También tiene actividad moderada contra *Mycobacterium tuberculosis* (figura 30-16). El principal uso clínico de *linezolida* y *tedizolida* es tratar infecciones causadas por microorganismos grampositivos resistentes a fármacos. Al igual que otros agentes que interfieren con la síntesis de proteínas bacterianas, *linezolida* y *tedizolida* son bacteriostáticas; sin embargo, *linezolida* tiene actividad bactericida contra estreptococos. *Linezolida* es una alternativa a *daptomicina* para infecciones causadas por *Enterococcus* resistentes a *vancomicina*. Debido a que son bacteriostáticas, las oxazolidinonas no se recomiendan como tratamiento de primera línea para la bacteriemia por *S. aureus* resistente a *meticilina*.

C. Resistencia

La resistencia ocurre sobre todo a través de una reducción en la unión en el sitio objetivo. Se han informado reducción de la susceptibilidad y resistencia en *S. aureus* y especies de *Enterococcus*. No ocurre resistencia cruzada con otros inhibidores de la síntesis de proteínas.

D. Farmacocinética

Linezolida y *tedizolida* se absorben bien después de la administración oral. También se cuenta con formulaciones IV. Estos fármacos se distribuyen ampliamente a lo largo del cuerpo. Aunque no se ha determinado por completo la vía metabólica de *linezolida,* se sabe que se metaboliza a través de oxidación a dos metabolitos inactivos. El fármaco se excreta tanto por las vías renal como no renal. *Tedizolida* se metaboliza por sulfatación y la mayoría de la eliminación ocurre a través del hígado y el fármaco se excreta sobre todo en las heces. No se requieren

ajustes a la dosis de ninguno de los dos agentes para disfunción renal o hepática.

Figura 30-16

Espectro antimicrobiano de las oxazolidinonas.

E. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son alteración gastrointestinal, náusea, diarrea, cefalea y exantema, Se ha informado trombocitopenia, por lo general en pacientes que toman el fármaco por más de 10 días. *Linezolida* y *tedizolida* poseen actividad no selectiva para monoaminooxidasa y pueden conducir a síndrome de serotonina si se administran de forma concomitante con grandes cantidades de alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores de la monoaminooxidasa. El trastorno es reversible cuando se descontinúa el fármaco. Se han relacionado neuropatías periféricas irreversibles y neuritis óptica que causa ceguera con un uso mayor de 28 días, limitando la utilidad de los tratamientos con duración extendida.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

30.1 ¿Cuál de los siguientes efectos adversos suele emplearse con frecuencia como un uso terapéutico para eritromicina?

A. Prolongación de QT_c

B. Aumento de la motilidad gastrointestinal

C. Fotosensibilidad

D. Depósito en hueso

Respuesta correcta = B. Los macrólidos, pero especialmente eritromicina, causan molestias gastrointestinales y aumentan la motilidad de las vías gastrointestinales, que se usa a menudo para tratar gastroparesia o íleo posoperatorio. La prolongación de QT_c es un efecto adverso de eritromicina, pero no uno que se utiliza de forma terapéutica. La fotosensibilidad y el depósito en hueso son efectos adversos de las tetraciclinas.

30.2 ¿Cuál de los siguientes describen el mecanismo de acción de los antibióticos tipo tetraciclina?

A. Une la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, previniendo la unión de ARNt al complejo del ribosoma ARNm.

B. Une la subunidad del ribosoma 30S, interfiriendo con el ensamblaje del aparato ribosómico funcional.

C. Se une de forma irreversible al sitio en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo los pasos de translocación de la síntesis de proteínas.

D. Une el ARN del ribosoma bacteriano 23S de la sub-unidad 50S, inhibiendo la formación del complejo de inicio 70S.

Respuesta correcta = A. Las tetraciclinas entran a los microorganismos susceptibles mediante difusión pasiva y también por un mecanismo de transporte de proteínas dependiente de energía único a la membrana citoplásmica interna de la bacteria. Los fármacos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esta acción previene la unión de ARNt al complejo de ARN-ribosoma, con lo que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. B es el mecanismo para aminoglucósidos, C es el mecanismo para macrólidos y D es el mecanismo para oxazolidinonas.

30.3 ¿En cuál de los siguientes escenarios de pacientes sería linezolida una buena opción para el tratamiento con antibióticos?

A. Bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus.*

B. Infección urinaria causada por *Escherichia coli.*

C. Neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a fármacos.

D. Infección por pie diabético causada por *Pseudo monas aeruginosa.*

Respuesta correcta = C. Linezolida tiene cobertura contra *S. pneumoniae* resistente. No es una opción óptima para el tratamiento de la bacteriemia. Linezolida tampoco tiene cobertura gramnegativa contra *E. coli* y *P. aeruginosa.*

30.4 Después de 5 días de tratamiento con clindamicina para una infección cutánea, un paciente desarrolla diarrea (10 evacuaciones aguadas/día), dolor abdominal intenso y fiebre. ¿Cuál de los siguientes microorganismos le preocuparía como patógeno causal de la diarrea?

A. *Escherichia coli*

B. *Bacteroides fragilis*

C. *Staphylococcus aureus*

D. *Clostridium difficile*

Respuesta correcta = D. Clindamicina se ha relacionado con diarrea asociada con *Clostridium difficile*. Esta infección debe considerarse en un paciente que se presenta con diarrea mientras toma clindamicina.

30.5 ¿Cuál de los siguientes enunciados describe con precisión la diferencia en el espectro de actividad entre eritromicina y azitromicina?

A. Azitromicina tiene mejor actividad contra patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, pero actividad menos potente contra estafilococos y estreptococos.

B. Eritromicina tiene la misma actividad que azitromicina contra grampositivos y gramnegativos.

C. Azitromicina tiene mejor actividad contra estafilococos y estreptococos en comparación con eritromicina.

D. Eritromicina tiene mejor actividad contra gramnegativos como *H. influenzae*.

Respuesta correcta = A. Eritromicina tiene mejor actividad contra microorganismos grampositivos, por lo que B y C son incorrectos. D es incorrecto porque azitromicina tiene mejor actividad contra *H. influenzae*.

30.6 ¿Cuál de los siguientes agentes antibióticos no deben administrarse a niños menores de 8 años de edad debido a su depósito en huesos y dientes?

A. Azitromicina

B. Doxiciclina

C. Linezolida

D. Quinupristina/dalfopristina

Respuesta correcta = B. Las tetraciclinas están contraindicadas en este grupo de edad debido a que se depositan en tejidos que pasan por calcificación, como los dientes y los huesos, y puede interferir con el crecimiento.

30.7 Una mujer de 77 años de edad inició antibióticos para el tratamiento de neumonía. Después de 3 días de tratamiento con antibióticos, la creatinina sérica se duplicó. ¿Cuál de los siguientes antibióticos tiene mayores probabilidades de ser responsable para este aumento en la creatinina sérica?

A. Doxiciclina

B. Claritromicina

C. Tobramicina

D. Linezolida

Respuesta correcta = C. Los aminoglucósidos como tobramicina se acumulan en las células tubulares proximales del riñón y alteran los procesos mediados por calcio. Esto resulta en daño renal que va de afección renal reversible leve a necrosis tubular aguda grave, potencialmente irreversible. La nefrotoxicidad no suele relacionarse con tetraciclinas, macrólidos u oxazolidinonas.

30.8 Una embarazada de 24 años de edad se diagnosticó con neumonía adquirida en la comunidad y se manejará de forma ambulatoria. ¿Qué antibiótico es una opción segura para tratar la neumonía de esta paciente?

A. Azitromicina

B. Doxiciclina

C. Fidaxomicina

D. Gentamicina

Respuesta correcta = A. Azitromicina solo está disponible por vía oral y se considera segura en el embarazo. Doxiciclina no debe usarse en el embarazo debido a su capacidad para cruzar la placenta y afectar el hueso y el desarrollo esquelético en el feto. Fidaxomicina no alcanza concentraciones terapéuticas en el suero o en este sitio de infección. Se concentra en los intestinos. Gentamicina cruza la barrera placentaria y puede acumularse en el plasma fetal y el líquido amniótico. Tampoco se usaría en clínica en este escenario ambulatorio.

30.9 A los padres de un bebé de 1 mes de edad se les informa que su hijo ha desarrollado "síndrome del bebé gris". ¿Cuál de los siguientes antibióticos es probable que haya recibido el bebé?

A. Tobramicina

B. Linezolida

C. Eritromicina

D. Cloranfenicol

Respuesta correcta = D. El síndrome del bebé gris es un efecto causado por cloranfenicol en neonatos debido a su función renal no desarrollada y su baja capacidad para glucuronidar el antibiótico. Los otros agentes no pasan por glucuronidación.

30.10 ¿Contra qué grupo de microorganismos suelen usarse frecuentemente los aminoglucósidos por su actividad bactericida dependiente de la concentración?

A. Aerobios grampositivos

B. Aerobios gramnegativos

C. Anaerobios grampositivos

D. Anaerobios gramnegativos

Respuesta correcta = B. Aunque los aminglucósidos (como gentamicina) se usan en ocasiones de forma sinérgica contra los aerobios grampositivos, este no es su uso más frecuente. Suelen utilizarse por su actividad contra aerobios gramnegativos. Los aminoglucósidos no tienen buena actividad anaerobia.

Quinolonas, antagonistas del ácido fólico y antisépticos de vías urinarias

31

Kenneth P. Klinker y Joseph Pardo

I. FLUOROQUINOLONAS

El descubrimiento de los antimicrobianos del tipo de las quinolonas llevó al desarrollo de numerosos compuestos utilizados en la práctica clínica. Después de la síntesis de *ácido nalidíxico* al inicio de la década de 1960, la modificación continua del núcleo de quinolona expandió el espectro de actividad, mejoró la farmacocinética y estabilizó los compuestos contra mecanismos comunes de resistencia. Debido a estas mejorías, los antimicrobianos tipo quinolonas se integraron con rapidez a la medicina humana y agrícola. Por desgracia, su uso excesivo resultó en un aumento de las tasas de resistencia en microorganismos gramnegativos y grampositivos, mayor frecuencia de infecciones por *Clostridium difficile* e identificación de numerosos efectos adversos indeseables. En consecuencia, estos agentes se han relegado a opciones de segunda línea para varias indicaciones. Este capítulo revisa características clave de las fluoroquinolonas y su papel en el tratamiento. Las fluoroquinolonas y otros antibióticos analizados en este capítulo se enlistan en la figura 31-1.

A. Mecanismo de acción

La mayoría de las especies mantienen dos topoisomerasas tipo II distintas que ayudan con la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN), girasa de ADN y topoisomerasa IV. La girasa de ADN es responsable de reducir el estrés de torsión más allá de las horquillas de replicación al romper el ADN bicatenario e introducir superhélices negativas. La topoisomerasa IV ayuda a separar los cromosomas hijos una vez que la replicación se completa. Después de la entrada a la pared celular a través de los canales de porinas, las fluoroquinolonas se unen a estas enzimas e interfieren con la ligación de ADN. Esta interferencia aumenta el número de roturas cromosómicas permanentes, desencadenando lisis celular. En general, las fluoroquinolonas tienen diferentes objetivos para los microorganismos gramnegativos (girasa de ADN) y grampositivos (topoisomerasa IV), lo que resulta en una muerte celular rápida.

Figura 31-1

Resumen de los fármacos descritos en este capítulo.

B. Espectro antimicrobiano

Las fluoroquinolonas son bactericidas y exhiben una eliminación del área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM). Una importante faceta de su desarrollo se centra en mejorar la cobertura microbiológica. Las modificaciones al núcleo de quinolona mejoraron de forma consistente la actividad inhibitoria de topoisomerasa y facilitaron la penetración de la pared celular bacteriana. Estos cambios promovieron la actividad contra una variedad de patógenos, incluyendo microorganismos aerobios gramnegativos y grampositivos, microorganismos atípicos (p. ej., *Chlamydia, Legionella,* y especies de *Mycoplasma*) y anaerobios. Con base en el impacto de estos cambios estructurales, las fluoroquinolonas a menudo se clasifican de acuerdo con el espectro de actividad.

Los compuestos de primera generación (p. ej., *ácido nalidíxico*) fueron agentes de espectro estrecho con actividad contra bacilos aerobios gramnegativos, sobre todo

Enterobacteriaceae. Los compuestos de segunda generación (p. ej., *ciprofloxacina*) exhiben una mejor penetración intracelular y cobertura ampliada, lo que incluye Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae*, especies de *Neisseria, Chlamydia* y de *Legionella*. Los compuestos de tercera generación (p. ej., *levofloxacina*) mantienen el espectro bacteriano de los agentes de segunda generación, con actividad mejorada frente a especies de *Streptococcus,* incluyendo *S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* susceptible a *meticilina, Stenotrophomonas maltophilia* y especies de *Mycobacterium.* Los compuestos de cuarta generación (*moxifloxacina, gemifloxacina* y *delafloxacina*) tienen mayor actividad grampositiva, incluyendo especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*. *Delafloxacina* tiene actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* y *Enterococcus faecalis*. Asimismo *delafloxacina* y *moxifloxacina* tienen actividad contra *Bacteroides fragilis* y especies de *Prevotella*, al tiempo que mantienen actividad contra Enterobacteriaceae y *Haemophilus influenzae.* De este grupo, solo *felafloxacina* tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Por último, estos agentes mantienen una cobertura atípica, con *moxifloxacina* y *delafloxacina* exhibiendo actividad contra especies de *Mycobacteria.* Las aplicaciones terapéuticas frecuentes de las fluoroquinolonas se muestran en la figura 31-2.

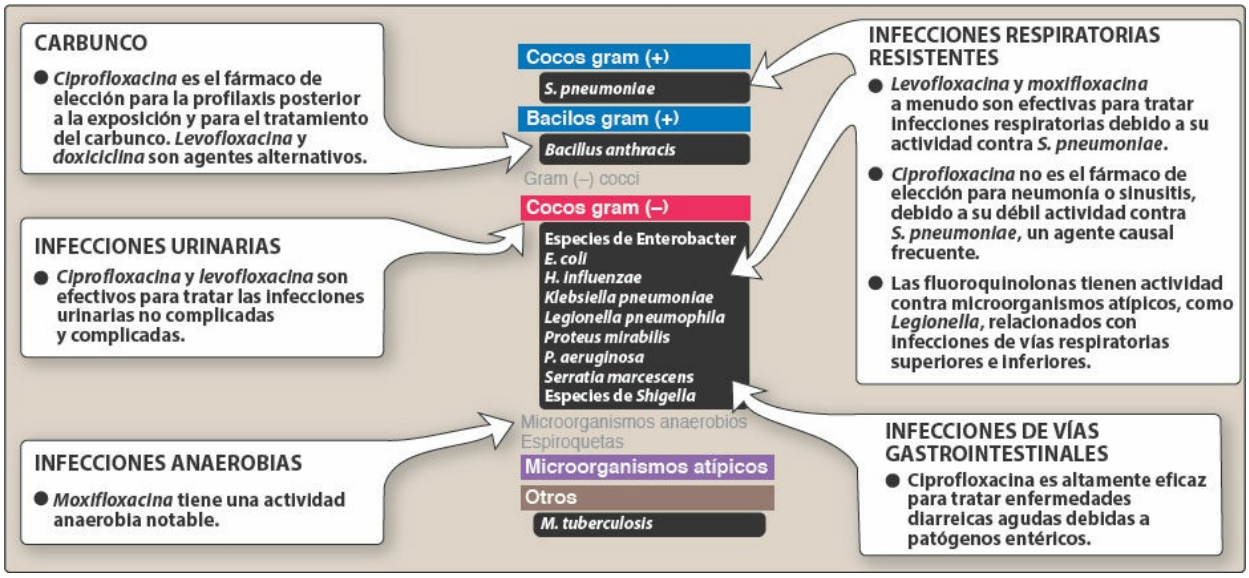


Figura 31-2

Aplicaciones terapéuticas típicas de las fluoroquinolonas.

C. Resistencia

Existen numerosos mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas en los patógenos clínicos. La resistencia de alto nivel a las fluoroquinolonas es impulsada sobre todo por mutaciones cromosómicas dentro de las topoisomerasas, aunque una menor entrada, los sistemas de eflujo y las enzimas modificantes desempeñan un papel. Los mecanismos responsables de la resistencia incluyen los siguientes:

1. **Unión a blanco alterado:** las mutaciones en los genes bacterianos que codifican la girasa de ADN o la topoisomerasa IV (p. ej., girA o parC) alteran

la estructura del sitio de acción y reducen la eficiencia de unión de las fluoroquinolonas.

2. **Menor acumulación:** la concentración intracelular reducida se relaciona con 1) una reducción en la permeabilidad de la membrana o 2) bombas de eflujo. Las alteraciones en la permeabilidad de membrana están mediadas a través de una reducción en las proteínas de porinas de la membrana externa, lo que limita el acceso del fármaco a las topoisomerasas. Las bombas de eflujo eliminan de forma activa las fluoroquinolonas de la célula.

3. **Degradación de fluoroquinolona:** una variante de acetiltransferasa de aminoglucósido puede acetilar fluoroquinolonas, inactivándolas.

D. Farmacocinética

1. **Absorción:** las fluoroquinolonas se absorben bien después de su administración oral, con *levofloxacina* y *moxifloxacina* presentando una biodisponibilidad que supera 90% (figura 31-3). La ingestión de fluoroquinolonas con *sucralfato,* antiácidos que contienen aluminio o magnesio o complementos a la dieta que contienen hierro o zinc puede reducir la absorción. El calcio y otros cationes divalentes también interfieren con la absorción de estos agentes (figura 31-4).

2. **Distribución:** la unión a las proteínas plasmáticas varía de 20 a 84%. Las fluoroquinolonas se distribuyen bien en todos los tejidos y líquidos del cuerpo. Las concentraciones son elevadas en hueso, orina (excepto *moxifloxacina*), riñones, tejido prostático (pero no líquido prostático) y pulmones en comparación con suero. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es buena y estos agentes pueden considerarse en ciertas infecciones del sistema nervioso central (SNC). La acumulación en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares resulta en actividad contra microorganismos intracelulares como *Listeria, Chlamydia* y *Mycobacterium*.

3. **Eliminación:** la mayoría de las fluoroquinolonas se excretan por vía renal. Por lo tanto, los ajustes de la dosis son necesarios en la disfunción renal. *Moxifloxacina* se metaboliza sobre todo por el hígado y si bien hay cierta excreción renal, no se requieren ajustes a la dosis para la afección renal (*véase la* figura 31-3).

E. Reacciones adversas

En general, las fluoroquinolonas son bien toleradas (figura 31-5). Los efectos adversos frecuentes que conducen a la descontinuación son náusea, vómito, cefalea y mareo. Estos agentes se acompañan de advertencias en caja para tendinitis, rotura de tendón, neuropatía periférica y efectos en el SNC (alucinaciones, ansiedad, insomnio, confusión y convulsiones). Los pacientes que toman fluoroquinolonas están en riesgo de fototoxicidad que resulta en reacciones exageradas a las quemaduras solares. Los pacientes deben usar protector solar y evitar la exposición excesiva a la luz ultravioleta (UV). La artropatía es poco frecuente, pero se han informado artralgia y artritis con el uso de fluoroquinolonas en pacientes pediátricos. El uso en la población pediátrica debe limitarse a

escenarios clínicos distintivos (p. ej., exacerbación de fibrosis quística). Se ha observado hepatotoxicidad o las alteraciones en la glucosa sanguínea (por lo general en pacientes diabéticos que reciben agentes hipoglucémicos orales o insulina). La identificación de cualquiera de estos eventos debe resultar en la retirada sin demora del agente. Las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT_c y estos agentes deben evitarse en pacientes predispuestos a arritmias o que toman medicamentos relacionados con la prolongación de QT. *Ciprofloxacina* inhibe el metabolismo de P450 mediado por 1A2 y 3A4. Las concentraciones séricas de medicamentos como *teofilina, tizanidina, warfarina, ropinirol, duloxetina, cafeína, sildenafilo* y *zolpidem* pueden aumentar (figura 31-6).

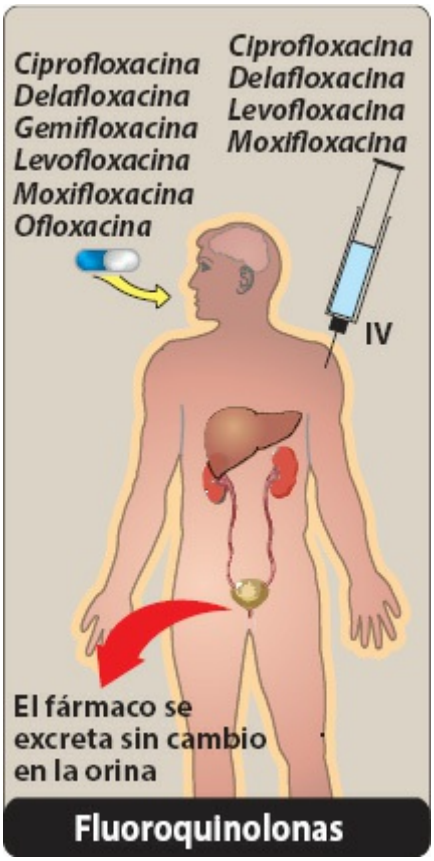


Figura 31-3

Administración y destino de las fluoroquinolonas.

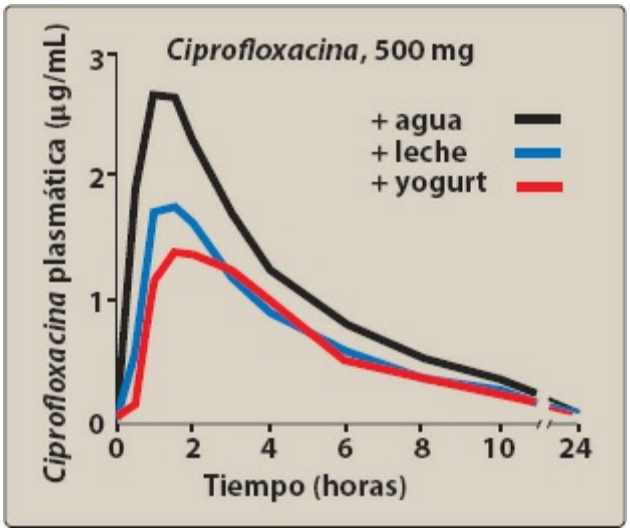


Figura 31-4

Efecto del calcio en los alimentos sobre la absorción de *ciprofloxacina*.

F. Ejemplos de fluoroquinolonas clínicamente útiles

Debido a una mayor resistencia y a advertencias de caja, las fluoroquinolonas deben usarse con precaución en circunstancias selectas. Pueden considerarse en pacientes que no toleran otros agentes (p. ej., alergias graves a betalactámicos) o como tratamiento definitivo una vez que se cuenta con las susceptibilidades. Más adelante se enlistan las indicaciones potenciales para estos agentes.

1. **Ciprofloxacina:** *ciprofloxacina* tiene una buena actividad contra bacilos gramnegativos, lo que incluye *P. aeruginosa. Ciprofloxacina* se usa en el tratamiento de la diarrea del viajero, fiebre tifoidea y carbunco. Es un agente de segunda línea para infecciones que surgen de fuentes intraabdominales, pulmonares, cutáneas o urinarias. Cabe destacar que debe emplearse un tratamiento con dosis elevadas cuando se tratan infecciones por *Pseudomonas.*

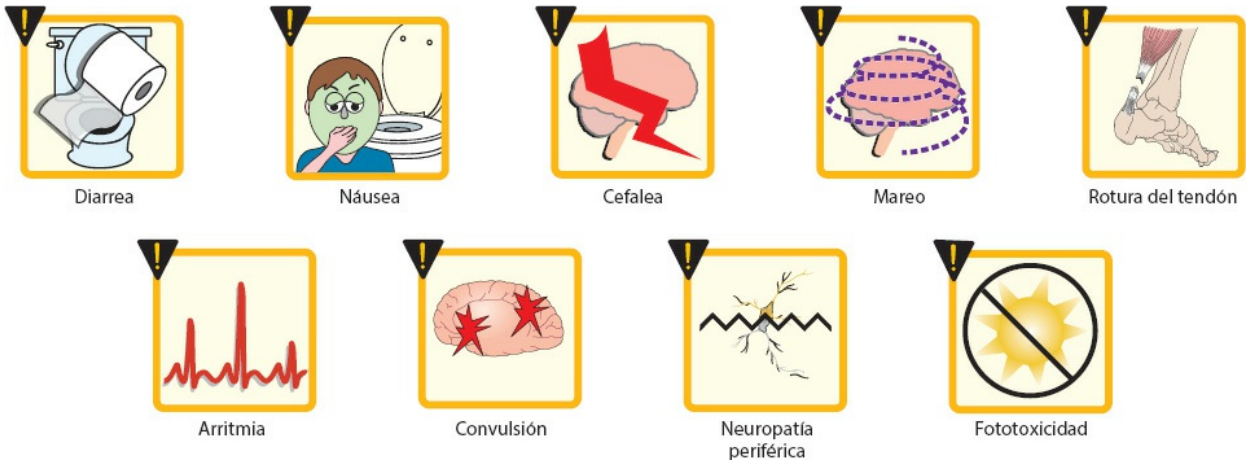


Figura 31-5

Algunas reacciones adversas a las fluoroquinolonas.

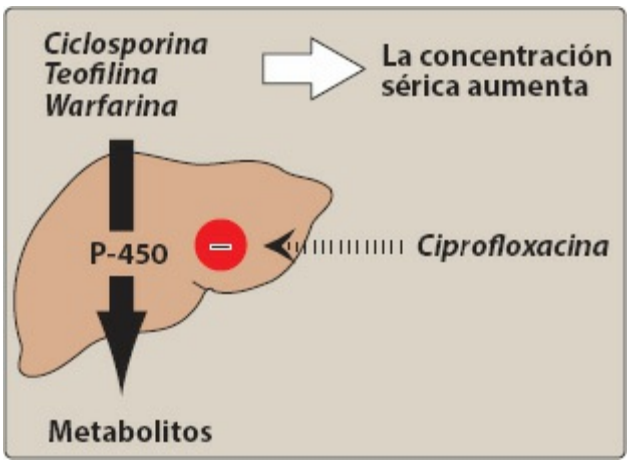


Figura 31-6

Interacciones farmacológicas con *ciprofloxacina.*

2. **Levofloxacina:** *levofloxacina* tiene una actividad similar a *ciprofloxacina* y a menudo se intercambian cuando se manejan bacilos gramnegativos, lo que incluye *P. aeruginosa*. *Levofloxacina* tiene mayor actividad contra *S. pneumoniae* y es el tratamiento de primera línea para la neumonía adquirida en la comunidad. Es el agente de segunda línea para el tratamiento de *S. maltophilia.*
3. **Moxifloxacina:** *moxifloxacina* tiene mayor actividad contra microorganismos grampositivos (p. ej., *S. pneumoniae*), anaerobios gramnegativos y especies de *Mycobacterium.* El fármaco puede usarse para neumonía adquirida en la comunidad, pero no para la neumonía adquirida en el hospital debido a una cobertura deficiente para *P. aeruginosa.* Puede considerarse para infecciones intraabdominales leves a moderadas, pero debe evitarse en pacientes que tienen exposición a fluoroquinolonas en los tres meses previos, debido a un aumento en la resistencia a *B. fragilis. Moxifloxacina* puede considerarse como un agente de segunda línea para el manejo de la tuberculosis susceptible a fármacos.
4. **Gemifloxacina:** *gemifloxacina* está indicada para el manejo de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. A diferencia de otros compuestos, solo está disponible como una formulación oral.
5. **Delafloxacina:** *delafloxacina* tiene actividad mejorada contra cocos grampositivos, lo que incluye *S. aureus* resistente a *meticilina* y especies de *Enterococcus*. Debido a su espectro de actividad, es una opción para manejar las infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras cutáneas. Está disponible como una formulación intravenosa y oral.

II. ANTAGONISTAS DE FOLATO

El ácido fólico es una coenzima esencial en la síntesis del ácido ribonucleico (ARN), ADN y ciertos aminoácidos. En ausencia de folato, las células no pueden crecer o

dividirse. Los humanos usan folato de los alimentos para sintetizar el derivado de folato crítico, ácido tetrahidrofólico. En contraste, muchas bacterias son impermeables a los derivados de folatos y dependen de su capacidad para sintetizar folato *de novo* (figura 31-7). Las sulfonamidas (fármacos sulfa) son una familia de antibióticos que inhiben la síntesis de folato *de novo*. Un segundo tipo de antagonista de folato, *trimetoprim,* evita que los microorganismos conviertan ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico. Así, tanto las sulfonamidas como *trimetoprim* interfieren con la capacidad de una bacteria infecciosa de realizar síntesis de ADN y otras funciones celulares esenciales. La combinación de la sulfonamida *sulfametoxazol* con *trimetoprim* (el nombre genérico para la combinación es *cotrimoxazol*) proporciona un efecto sinérgico.

III. SULFONAMIDAS

Los fármacos de la sulfa estuvieron entre los primeros antibióticos usados en la práctica clínica. A la fecha, rara vez se prescriben solos excepto en países en desarrollo, donde se emplean debido a su bajo costo y eficacia.

A. Mecanismo de acción

Los microorganismos usan la enzima sintetasa de dihidropteroato para crear ácido fólico a partir de la molécula precursora ácido *p*-aminobenzoico (PABA). Las sulfonamidas son análogos sintéticos del ácido *p*-aminobenzoico. Debido a su similitud estructural, las sulfonamidas compiten con el ácido *p*-aminobenzoico para inhibir la dihidropteroato sintetasa y la génesis del ácido dihidrofólico bacteriano (*véase* la figura 31-7). Estos agentes, incluyendo *cotrimoxazol,* son bacteriostáticos.

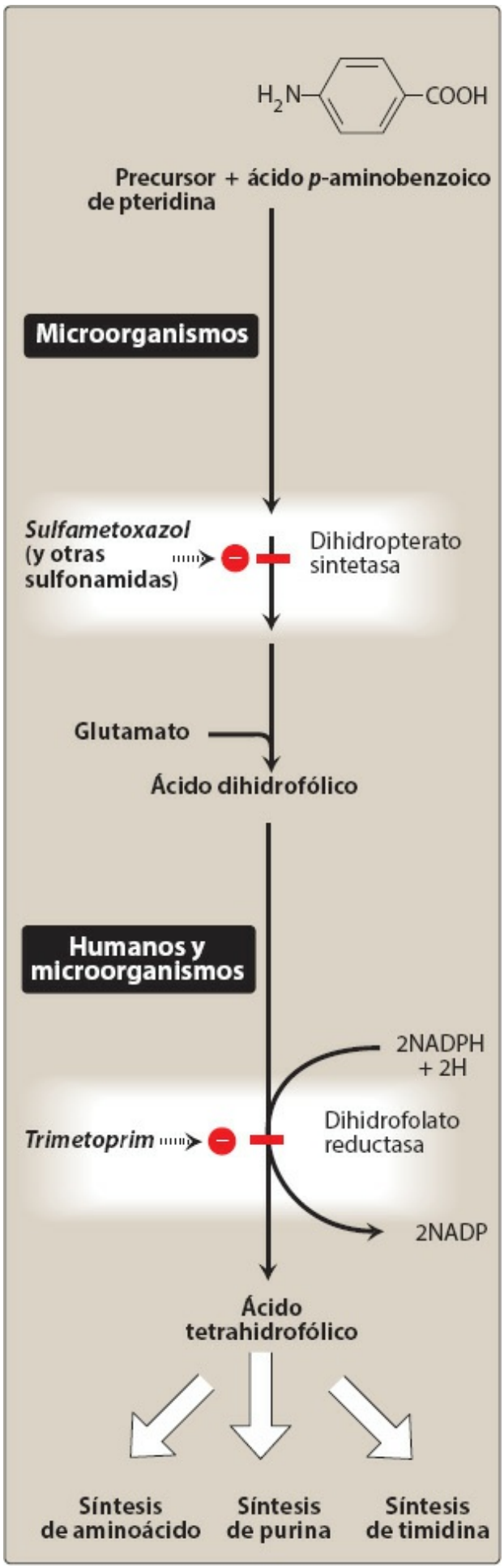

H_2N—COOH
Precursor + ácido *p*-aminobenzoico de pteridina
Microorganismos
Sulfametoxazol (y otras sulfonamidas)
Dihidropterato sintetasa
Glutamato
Ácido dihidrofólico
Humanos y microorganismos
2NADPH + 2H
Trimetoprim
Dihidrofolato reductasa
2NADP
Ácido tetrahidrofólico
Síntesis de aminoácido
Síntesis de purina
Síntesis de timidina

Figura 31-7

Inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato por sulfonamidas y *trimetoprim*.

B. Espectro antibacteriano

Los fármacos tipo sulfa tienen actividad *in vitro* contra microorganismos gramnegativos y grampositivos. Los microorganismos frecuentes incluyen Enterobacteriaceae, *Haemophilus influenzae*, especies de *Streptococcus*, especies de *Staphylococcus* y *Nocardia*. Además, *sulfadiacina* en una combinación con el inhibidor de la dihidrofolato reductasa *pirimetamina* es el tratamiento preferido para toxoplasmosis.

C. Resistencia

Las bacterias que obtienen folato de su ambiente son naturalmente resistentes a los fármacos sulfa. La resistencia bacteriana adquirida a los fármacos sulfa puede surgir de transferencias de plásmidos o mutaciones aleatorias. La resistencia puede deberse a 1) alteración de la dihidropteroato sintetasa, 2) disminución de la permeabilidad celular a los fármacos sulfa o 3) mayor producción del sustrato natural, ácido *p*-aminobenzoico. [Nota: los microorganismos resistentes a un miembro de esta familia de fármacos son resistentes a todos].

D. Farmacocinética

1. **Absorción:** la mayoría de los fármacos sulfa se absorben bien después de la administración oral (figura 31-8) Una excepción es *sulfasalacina*. No se absorbe cuando se administra por vía oral o como supositorio y, por lo tanto, se reserva para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. [Nota: la flora intestinal divide *sulfasalacina* en sulfapiridina y 5-aminosalicilato, con este último se ejerce el efecto anti-inflamatorio. La absorción de sulfapiridina puede conducir a toxicidad en pacientes que son acetiladores lentos]. Las sulfonamidas intravenosas por lo general se reservan para pacientes que son incapaces de tomar preparaciones orales o que tienen una infección grave. Debido al riesgo de sensibilización, los fármacos sulfa no suelen aplicarse por vía tópica. Sin embargo, en unidades de quemados, las cremas de *sulfadiacina de plata* o *acetato de mafenida* (α-amino-p-toluenosulfonamida) han sido efectivas para reducir la sepsis relacionada con quemaduras debido a que previenen la colonización de bacterias. [Nota: se prefiere *sulfadiacina de plata* debido a que *mafenida* produce dolor a la aplicación y su absorción puede contribuir al desequilibrio ácido-básico].
2. **Distribución:** los fármacos sulfa están unidos a albúmina sérica en la circulación y se distribuyen ampliamente a lo largo de los tejidos corporales. Los fármacos sulfa penetran bien en el líquido cefalorraquídeo (incluso en ausencia de inflamación) y cruzan la barrera placentaria para entrar a los tejidos fetales.
3. **Metabolismo:** los fármacos sulfa se acetilan y conjugan sobre todo en el

hígado. El producto acetilado carece de actividad antimicrobiana pero retiene el potencial tóxico para precipitar un pH ácido o neutro. Esto causa cristaluria ("formación de cálculos" véase más adelante) y daño potencial al riñón.

4. **Excreción:** los fármacos sulfa y los metabolitos sin cambios se eliminan a través de filtración glomerular y secreción, lo que requiere ajustes a la dosis con afección renal. Las sulfonamidas pueden eliminarse en la leche materna.

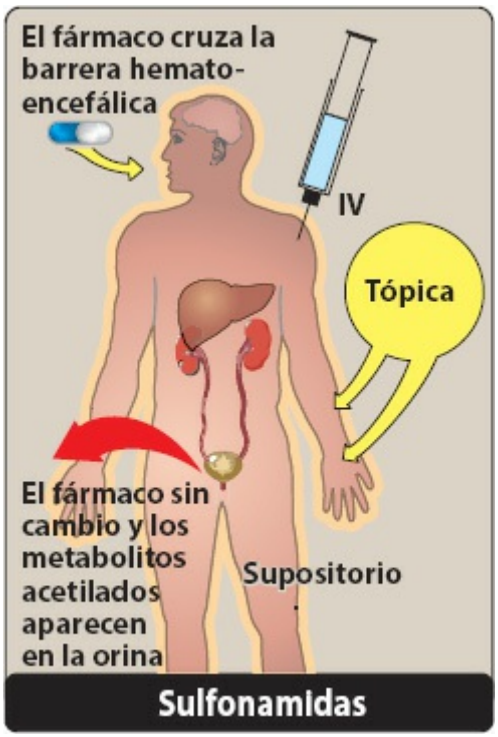


Figura 31-8

Administración y destino de sulfonamidas.

E. Efectos adversos

1. **Cristaluria:** puede desarrollarse nefrotoxicidad como resultado de cristaluria (figura 31-9). La hidratación y alcalinización adecuadas de la orina pueden prevenir el problema al reducir las concentración del fármaco y promover su ionización.

2. **Hipersensibilidad:** pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, como exantemas, angioedema o síndrome de Stevens-Johnson. Cuando los pacientes informan alergias previas a sulfas, es fundamental obtener una descripción de la reacción al tratamiento directo apropiado.

3. **Alteraciones hematopoyéticas:** se encuentra anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. También pueden ocurrir granulocitopenia y trombocitopenia. Se han informado reacciones letales por agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas relacionadas.

4. **Kernícterus:** puede ocurrir daño cerebral relacionado con bilirrubina (kernícterus) en neonatos, debido a que los fármacos sulfa desplazan la

bilirrubina de los sitios de unión en la albúmina sérica. La bilirrubina está entonces libre para pasar al SNC, debido a que la barrera hematoencefálica no está completamente desarrollada.

5. **Potenciación del fármaco:** *sulfametoxazol* potencia el efecto anti-coagulante de *warfarina* debido a la inhibición de CYP2C9, lo que resulta en una menor depuración de *warfarina.* Las sulfonamidas también pueden desplazar a *warfarina* de los sitios de unión en la albúmina sérica. Las concentraciones séricas de *metotrexato* pueden surgir a través de desplazamiento de la unión a proteínas. Otros sustratos de CYP2C9, como *fenitoí na,* pueden tener mayores concentraciones cuando se administran con sulfonamidas.

6. **Contraindicaciones:** debido al riesgo de kernícterus, los fármacos sulfa deben evitarse en neonatos y lactantes menores de 2 meses de edad, así como en mujeres con embarazos a término. Las sulfona-midas no deben administrarse a pacientes que reciben *metenamina,* debido a que pueden cristalizarse en presencia del formaldehído producido por este agente.

IV. TRIMETOPRIM

Trimetoprim, un potente inhibidor de dihidrofolato reductasa bacteriana, estuvo inicialmente disponible en combinación con la sulfonamida *sulfametoxazol* y más tarde se aprobó para usarse como agente único. A la fecha, *trimetoprim* se usa más a menudo en combinación con *sulfametoxazol.*

A. Mecanismo de acción

Trimetoprim es un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana (*véase* la figura 31-7). La inhibición de esta enzima previene la transformación de la forma metabólicamente activa de ácido fólico, ácido tetrahidrofólico y, por lo tanto, interfiere con las funciones celulares bacterianas normales. *Trimetoprim* se une a la dihidrofolato reductasa bacteriana, con mayor facilidad que a la dihidrofolato reductasa humana, lo que explica la toxicidad selectiva del fármaco.

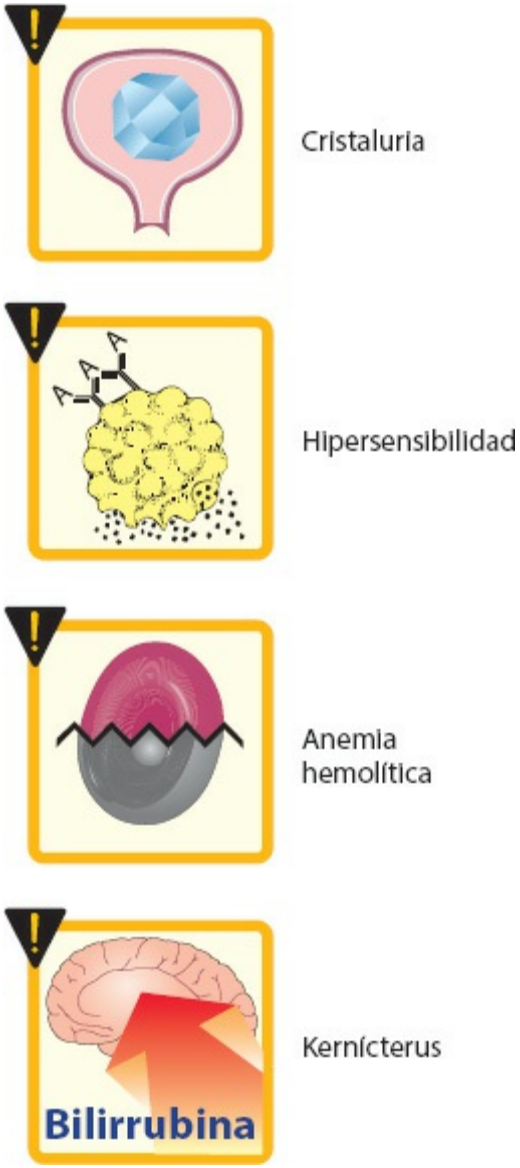


Figura 31-9

Algunas reacciones adversas a sulfonamidas.

B. Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de *trimetoprim* es similar al de *sulfametoxazol.* Sin embargo, *trimetoprim* es 20 a 50 veces más potente que las sulfona-midas. *Trimetoprim* puede usarse solo en el tratamiento de las infecciones urinarias y en el tratamiento de la prostatitis bacteriana (aunque se prefieren las fluoroquinolonas y *cotrimoxazol*).

C. Resistencia

La resistencia en bacterias gramnegativas se debe a la presencia de una dihidrofolato reductasa alterada que tiene una menor afinidad por *trimetoprim.* Las bombas de eflujo y la permeabilidad disminuida al fármaco pueden tener una función.

D. Farmacocinética

Trimetoprim se absorbe con rapidez después de la administración oral. Debido a que el fármaco es una base débil, se alcanzan mayores concentraciones de *trimetoprim* en los líquidos prostáticos y vaginales relativamente ácidos. El fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye penetración en el líquido cefalorraquídeo. *Trimetoprim* pasa por cierta O-desmetilación, pero 60 a 80% se excreta por vía renal sin cambios.

E. Efectos adversos

Trimetoprim puede producir los efectos de una deficiencia de ácido fólico. Estos efectos incluyen anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia, especialmente en pacientes embarazadas y aquellos con dietas deficientes en nutrientes. Estos trastornos sanguíneos pueden revertirse al administrar de forma simultánea *ácido folínico* (también conocido como *leucovorina*), que no entra a la bacteria. *Trimetoprim* tiene un efecto ahorrador de potasio y puede causar hiperpotasemia, especialmente a dosis más elevadas y cuando se administra con otros medicamentos que causan hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

V. COTRIMOXAZOL

La combinación de *trimetoprim* con *sulfametoxazol*, llamada *cotrimoxazol,* muestra mayor actividad antimicrobiana que cantidades equivalentes de cualquiera de estos fármacos usados por sí solos (figura 31-10). La combinación se eligió debido a la actividad sinérgica de la similitud en las vidas medias de los dos fármacos.

A. Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana sinérgica de *cotrimoxazol* resulta de su inhibición de dos pasos secuenciales en la síntesis de ácido tetrahidrofólico. *Sulfametoxazol* inhibe la incorporación de ácido *p*-aminobenzoico en precursores de ácido dihidrofólico y *trimetoprim* previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato (figura 31-7).

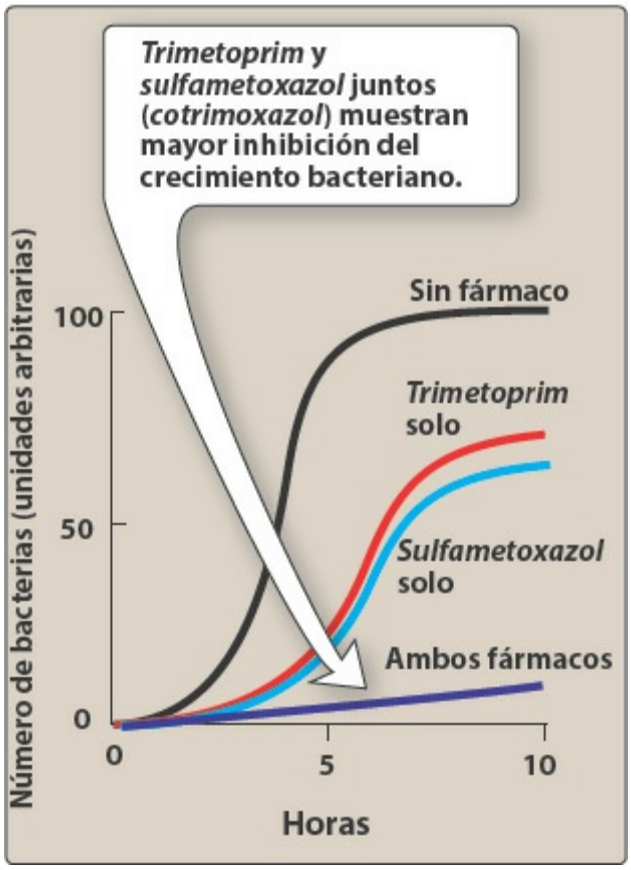


Figura 31-10

El sinergismo entre *trimetoprim* y *sulfametoxazol* inhibe el crecimiento de *E. coli*.

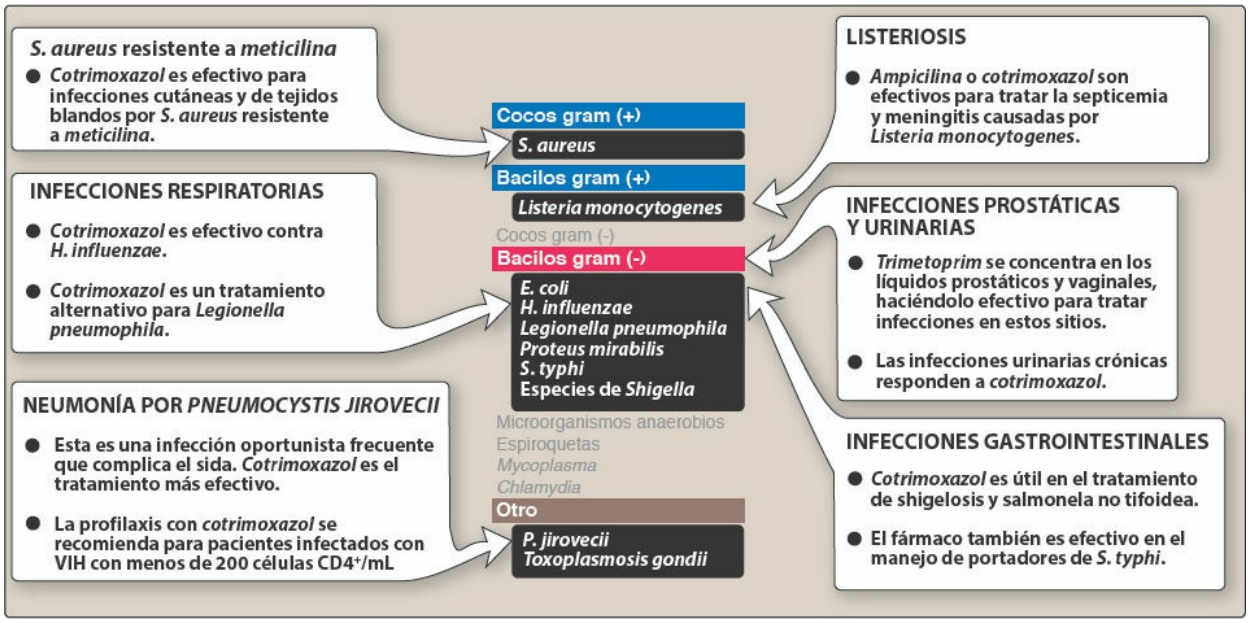


Figura 31-11

Aplicaciones terapéuticas típicas de *cotrimoxazol* (*sulfametoxazol* más *trimetoprim*).

B. Espectro antibacteriano

Cotrimoxazol tiene un espectro más amplio de acción antibacteriana que los fármacos sulfa solos (figura 31-11). Es efectivo para tratar las infecciones urinarias y de vías respiratorias, así como las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella*. Tiene actividad contra *S. aureus* resistente a meticilina y puede ser particularmente útil para las infecciones cutáneas y de tejidos blandos causadas por estos microorganismos. Es el fármaco de elección para las infecciones causadas por especies susceptibles de *Nocardia* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

C. Resistencia

La resistencia a la combinación de *trimetoprim-sulfametoxazol* se encuentra con menor frecuencia que la resistencia a cualquiera de estos fármacos por sí solos, debido a que es necesario que las bacterias mantengan una resistencia simultánea a ambos fármacos. Se ha documentado resistencia significativa en una variedad de microorganismos clínicamente relevantes, incluyendo *E. coli.*

D. Farmacocinética

Cotrimoxazol por lo general se administra por vía oral (figura 31-12). La administración intravenosa puede utilizarse en pacientes con neumonía grave causada por *Pneumocystis jirovecii*. Ambos agentes se distribuyen a lo largo del cuerpo. *Trimetoprim* se concentra en el medio relativamente ácido de los líquidos prostáticos y esto explica el uso de *trimetoprim-sulfametoxazol* en el tratamiento de la prostatitis. *Cotrimoxazol* cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. Ambos fármacos originales y sus metabolitos se excretan en la orina.

E. Efectos adversos

Las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas relacionadas con *cotrimoxazol* son similares a las esperadas con cada uno de los componentes individuales, *sulfametoxazol* y *trimetoprim* (figura 31-13). Las reacciones adversas más frecuentes son náusea, vómito, exantema cutáneo, toxicidad hematológica e hiperpotasemia.

VI. ANTISÉPTICOS/ANTIMICROBIANOS PARA VÍAS URINARIAS

Las infecciones urinarias son una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el mundo, que afectan sobre todo a mujeres y a personas de edad avanzada. Históricamente, las fluoroquinolonas y *cotrimoxazol* han sido la elección de primera línea para el tratamiento de las infecciones urinarias. Por desgracia, ha aumentado la resistencia entre patógenos frecuentes (p. ej., *E. coli*). Como resultado, *metenamina, nitrofurantoína* y *fosfomicina* (*véase* el capítulo 29) pueden considerarse para el tratamiento o supresión de la recurrencia, debido a su eficacia contra patógenos frecuentes y concentraciones elevadas en orina.

A. Metenamina

1. **Mecanismo de acción:** las sales de *metenamina* se hidrolizan a amoniaco y formaldehído en la orina ácida (pH $\leq$ 5.5). Formaldehído desnaturaliza las

proteínas y ácidos nucleicos, lo que resulta en muerte celular bacteriana. *Metenamina* se combina con un ácido débil (p. ej., ácido hipúrico) para mantener la acidez de la orina y promover la producción de formaldehído (figura 31-14).

2. **Espectro antibacteriano:** *metenamina* se usa sobre todo para tratamiento supresor crónico para reducir la frecuencia de infecciones urinarias. *Metenamina* tiene actividad contra *E. coli,* especies de *Enterococcus* y de *Staphylococcus.* Tiene cierta actividad contra especies de *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa,* pero el pH urinario debe mantenerse ácido para lograr actividad bactericida. El principal beneficio de *metenamina* es la falta de selección para microorganismos resistentes.

3. **Farmacocinética:** *metenamina* se absorbe por vía oral, con hasta 30% descomponiéndose en los jugos gástricos, a menos que se proteja con una cubierta entérica. Alcanza la orina a través de la secreción tubular y filtración glomerular. Las concentraciones son suficientes para tratar los microorganismos susceptibles. Debido a la formación de amoniaco, debe evitarse su uso en la insuficiencia hepática.

4. **Efectos adversos:** el principal efecto adverso de *metenamina* es la alteración gastrointestinal, aunque a dosis más elevadas, pueden desarrollarse albuminuria, hematuria y exantemas. *Mandelato de metenamina* está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, debido a que el ácido mandélico puede precipitarse. Debe usarse en su lugar una formulación de *hipurato de metenamina.* [Nota: las sulfonamidas, como *cotrimoxazol,* reaccionan con formaldehído y no deben usarse de forma concomitante con *metenamina.* La combinación aumenta el riesgo de cristaluria y antagonista mutuo].

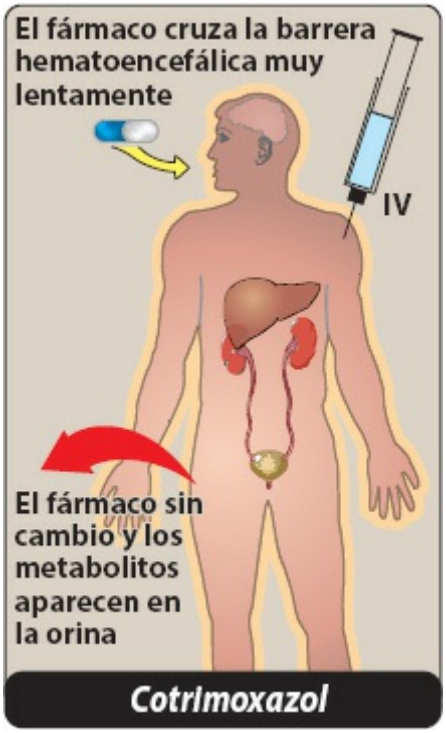


Figura 31-12

Administración y destino de *cotrimoxazol*.

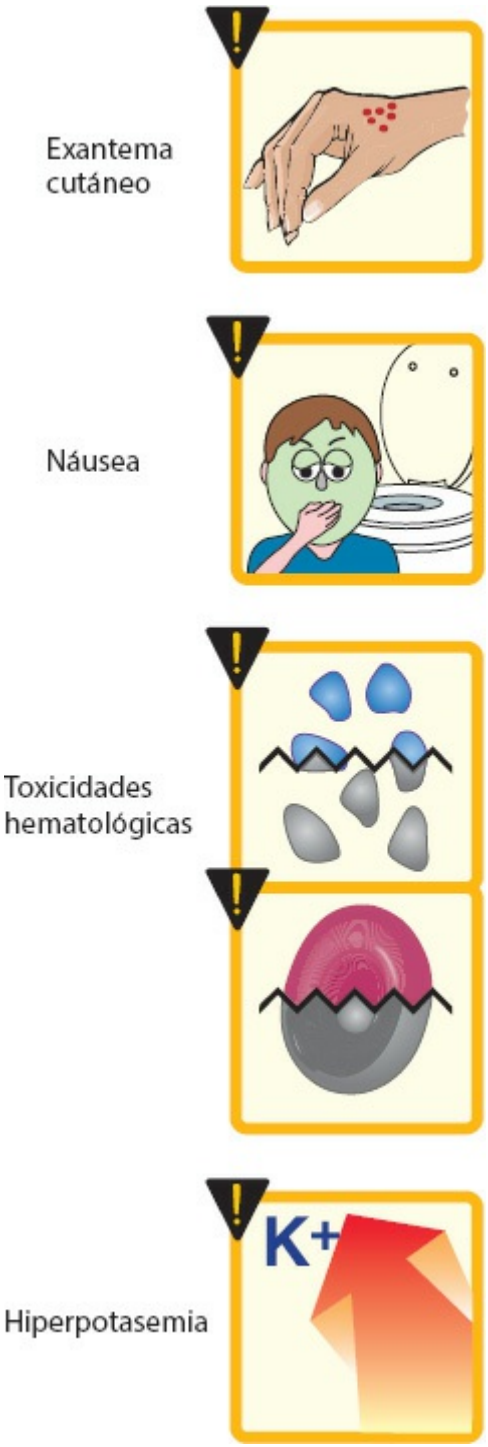


Figura 31-13

Algunas reacciones adversas a *cotrimoxazol*.

B. Nitrofurantoína

Nitrofurantoína se introdujo en la práctica clínica para el manejo de la cistitis a inicios de la década de 1950. Durante décadas, se usó rara vez, pero se revivió

debido a un aumento en la resistencia a los antibióticos entre Enterobacteriaceae y se considera el tratamiento de primera línea para la cistitis no complicada. *Nitrofurantoína* funciona al inhibir la síntesis de ADN y ARN. Los microorganismos susceptibles incluyen *E. coli*, especies de *Klebsiella*, de *Enterococcus* y de Staphylococcus. Después de la administración oral, se absorbe con rapidez, con cerca de 40% excretada sin cambio en la orina. En general, *nitrofurantoína* es bien tolerada. Los eventos adversos frecuentes incluyen náusea, vómito y diarrea. El uso de formulaciones microcristalinas disminuye la incidencia de toxicidad gastrointestinal. Las complicaciones raras del tratamiento incluyen fibrosis pulmonar, neuropatía y hepatitis autoinmunitaria. Estos eventos se observan con una exposición prolongada mayor de 1 mes. Además, los pacientes con alteración de la función renal no deben recibir *nitrofurantoína* debido a un mayor riesgo de eventos adversos.

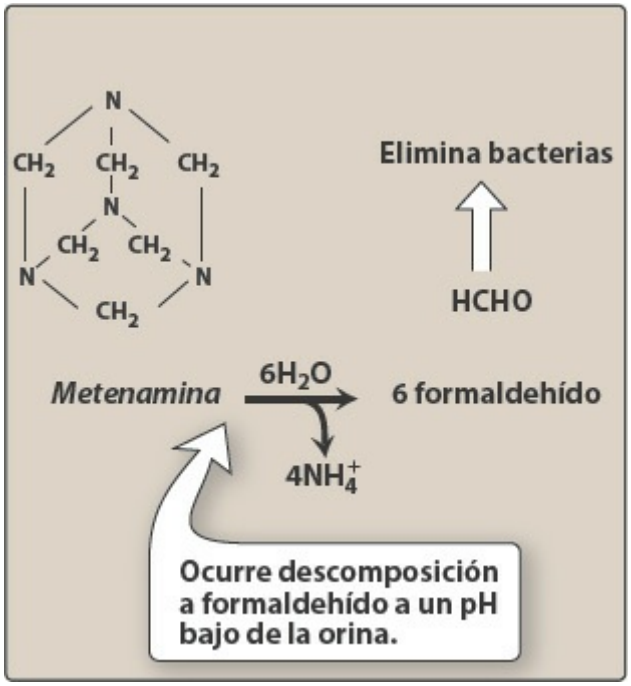


Figura 31-14

Formación de formaldehído de *metenamina* a un pH ácido.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

31.1 Un hombre de 32 años de edad se presenta a la clínica ambulatoria con antecedentes de 5 días de tos productiva, esputo purulento y disnea. Se le diagnostica neumonía adquirida en la comunidad. Se detecta que este paciente tiene una grave alergia aampicilina (anafilaxis). ¿Cuál sería un tratamiento aceptable para este paciente?

A. Levofloxacina

B. Ciprofloxacina

C. Penicilina VK

D. Nitrofurantoína

Respuesta correcta = A. *Streptococcus pneumoniae* es una causa frecuente de neumonía adquirida en la comunidad y las fluoroquinolonas respiratorias levofloxacina y moxifloxacina proporcionan buena cobertura. Ciprofloxacina no tiene buena cobertura para *S. pneumoniae* y es una mala elección para tratar la pulmonía adquirida en la comunidad. La penicilina sería una mala elección debido a la alergia. Nitrofurantoína no tiene utilidad clínica para las infecciones de vías respiratorias.

31.2 Una mujer de 22 años de edad se presenta con antecedentes de 2 días de disuria con un aumento de la frecuencia urinaria y urgencia. Se obtienen un cultivo urinario y un análisis de orina. Se le diagnostica una infección de vías urinarias causada por *E. coli*. ¿Qué agente debe evitarse en el tratamiento de su infección urinaria?

A. Levofloxacina

B. Cotrimoxazol

C. Moxifloxacina

D. Nitrofurantoína

Respuesta correcta = C. Moxifloxacina no se concentra en la orina y sería ineficaz para el tratamiento de una infección urinaria. Todas las demás frecuencias son alternativas viables y el perfil de resistencia para *E. coli* puede utilizarse para dirigir el tratamiento.

31.3 ¿Qué fármaco está correctamente emparejado con el efecto adverso apropiado?

A. Levofloxacina-hiperpotasiemia

B. Nitrofurantoína-fibrosis pulmonar

C. Cotrimoxazol-encefalopatía hepática

D. Metenamina-nistagmo

Respuesta correcta = B. La hiperpotasiemia puede deberse a cotrimoxazol, no a fluoroquinolonas. La encefalopatía hepática puede relacionarse con el tratamiento con metenamina en pacientes con insuficiencia hepática. El nistagmo no se relaciona con el tratamiento con metenamina.

31.4 ¿Cotrimoxazol proporciona actividad contra qué microorganismo?

A. *S. aureus* resistente a meticilina

B. *Pseudomonas aeruginosa*

C. Anaerobios

D. *Mycoplasma*

Respuesta correcta = A. Cotrimoxazol es efectivo contra *S. aureus* resistente a meticilina. No tiene actividad contra *Pseudomonas*, anaerobios o *Mycoplasma*.

31.5 Un hombre de 55 años de edad se presenta a la clínica de atención primaria con un absceso eritematoso e hipersensible en su muslo izquierdo. Tiene antecedentes de infecciones cutáneas por *S. aureus* resistente a meticilina. ¿Cuál es un antibiótico apropiado para el tratamiento empírico?

A. Ciprofloxacina

B. Cotrimoxazol

C. Pirimetamina

D. Cefalexina

Respuesta correcta = B. Cotrimoxazol es el único agente con actividad confiable contra *S. aureus* resistente a meticilina. Ciprofloxacina tiene cierta actividad menor, pero la resistencia ha aumentado de forma importante y ya no es una recomendación válida. Los otros agentes no tienen actividad contra *S. aureus* resistente a meticilina.

31.6 ¿Cuál es un efecto adverso frecuente de cotrimoxazol?

A. Hiperpotasemia

B. Fibrosis pulmonar

C. Rotura tendinosa

D. Alteraciones de la glucosa sanguínea

Respuesta correcta = A. Trimetoprim actúa como un agente ahorrador de potasio, lo que resulta en un aumento en las concentraciones séricas de potasio. La fibrosis pulmonar es un efecto adverso de nitrofurantoína. La rotura tendinosa y las alteraciones de la glucosa sanguínea son efectos adversos de las fluoroquinolonas.

31.7 Un corredor de maratones de 21 años de edad se presenta a la clínica con rotura aguda del tendón de Aquiles. La enfermera nota que el paciente recientemente tomó un antibiótico para neumonía adquirida en la comunidad. ¿Qué antibiótico puede haber contribuido a la rotura del tendón?

A. Amoxicilina/clavulanato

B. Cefdinir

C. Levofloxacina

D. Minociclina

Respuesta correcta = C. Levofloxacina se relaciona con rotura tendinosa y tendinopatía. Los otros agentes no se relacionan con este efecto adverso.

31.8 Una mujer de 70 años de edad con cistitis aguda se presenta a la clínica de medicina familiar para una valoración. Tiene antecedentes médicos previos de hipertensión y nefropatía crónica. El equipo recomienda iniciar nitrofurantoína para cistitis. Después de revisar su tratamiento antimicrobiano, ¿qué acciones deben tomarse antes del alta de la clínica?

A. Continuar el tratamiento actual y brindar asesoría sobre los efectos gastrointestinales de nitrofurantoína.

B. Cambiar nitrofurantoína por un agente alternativo debido a nefropatía crónica.

C. Reducir la dosis de nitrofurantoína debido a alteración de la función renal.

D. Asesorar a la paciente sobre la neuropatía relacionada con el tratamiento a corto plazo.

Respuesta correcta = B. El punto clave con la recomendación del antibiótico es que nitrofurantoína no debe administrarse en pacientes con función renal deficiente. Ajustar la dosis y continuar el esquema actual no son modificaciones aceptables. La neuropatía es más frecuente con un tratamiento mayor de 1 mes.

31.9 ¿Qué recomendación debe proporcionarse para evitar la fototoxicidad relacionada con el tratamiento con fluoroquinolona?

A. Uso de protector solar y evitar la exposición excesiva a la luz UV.

B. Tomar el medicamento de noche para evitar concentraciones farmacológicas elevadas durante el día.

C. Tomar con los alimentos.

D. Beber con 1 L de agua por día para minimizar la acumulación del fármaco en los tejidos cutáneos.

Respuesta correcta = A. Los pacientes que toman una fluoroquinolona deben aplicarse protector solar y tomar precauciones para minimizar el riesgo de fototoxicidad. El ajustar el momento de administrar la dosis o tomarla con alimentos o agua adicionales no cambia el riesgo de un evento.

31.10 ¿Cuál es el principal beneficio de prescribir metenamina para el tratamiento de una infección urinaria?

A. Segura para usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

B. Disponible en formulaciones intravenosas y orales.

C. Amplio espectro de actividad.

D. Desarrollo mínimo de resistencia.

Respuesta correcta = D. Metenamina no se elige para resistencia. Debido a su conversión a formaldehído, este compuesto tiene menos probabilidades de elegirse para aislados resistentes. Debe evitarse metenamina en pacientes con insuficiencia hepática. Este agente solo está disponible como formulación oral y tiene un estrecho espectro de actividad.

Fármacos antimicrobianos

32

Charles A. Peloquin y Eric F. Egelund

I. GENERALIDADES

Las micobacterias son bacilos aerobios en forma de cilindro que se multiplican lentamente, cada 18 a 24 horas *in vitro*. Sus paredes celulares contienen ácidos micólicos, que dan al género su nombre. Los ácidos micólicos son ácidos grasos de cadena larga β-hidroxilados. Las micobacterias producen paredes celulares altamente lipofílicas que se tiñen de forma deficiente con tinción de Gram. Una vez teñidos, los bacilos no se decoloran con facilidad por solventes orgánicos acidificados. De ahí que los microorganismos se denominen "bacilos acidorresistentes". Las infecciones micobacterianas clásicamente resultan en la formación de lesiones granulomatosas que crecen lentamente y causan destrucción tisular en cualquier parte del cuerpo.

Mycobacterium tuberculosis pueden causar infección latente con tuberculosis y la enfermedad conocida como tuberculosis. [Nota: en la tuberculosis latente, el paciente está infectado con *M. tuberculosis* sin signos o síntomas de enfermedad con tuberculosis activa]. Tuberculosis es la principal causa infecciosa de muerte a nivel mundial, y un cuarto de la población del mundo está infectada con tuberculosis. Están aumentando en frecuencia enfermedades causadas por micobacterias no tuberculosas. Estas especies incluyen *M. avium-intracellulare, M. chelonae, M. abscessus, M. kansasii* y *M. fortuitum*. Por último, *M. leprae* causa lepra.

El tratamiento de la tuberculosis por lo general incluye cuatro fármacos de primera línea (figura 32-1). Los fármacos de segunda línea suelen ser menos efectivos, más tóxicos y se han estudiado de forma menos extensa. Se usan para pacientes que no pueden tolerar los fármacos de primera línea o que están infectados con tuberculosis resistente. No se han desarrollado de forma específica para infecciones por micobacterias no tuberculosas. Con frecuencia se incluyen macrólidos, rifamicinas y aminoglucósidos, pero los esquemas para micobacterias no tuberculosas varían ampliamente según el microorganismo.

II. QUIMIOTERAPIA PARA TUBERCULOSIS

M. tuberculosis tiene un crecimiento lento y requiere de tratamiento durante meses a años. La infección por tuberculosis latente puede tratarse durante 9 meses con monoterapia con *isoniazida (INH)* o con 12 dosis semanales más elevadas de *INH* y *rifapentina*. En contraste, la tuberculosis activa se trata con varios fármacos. El tratamiento para la TB susceptible a fármacos dura por al menos 6 meses, en tanto

que el tratamiento de tuberculosis resistente a múltiples fármacos suele durar por alrededor de 2 años.

Figura 32-1

Resumen de los fármacos usados para tratar infecciones micobacterianas.

A. Estrategias para atender a la resistencia farmacológica

Las poblaciones de *M. tuberculosis* contienen pequeñas cantidades de microorganismos que son naturalmente resistentes a un fármaco en particular. Bajo presión selectiva de un tratamiento inadecuado, en especial por monoterapia, estos microorganismos resistentes pueden surgir como la población dominante. En la figura 32-2 se muestra que la resistencia se desarrolla rápidamente en pacientes con tuberculosis que solo reciben *estreptomicina.* Se utiliza el tratamiento con múltiples fármacos para suprimir estos microorganismos resistentes. Los fármacos de primera línea *isoniazida, rifampicina, etambutol* y *pirazinamida* se prefieren debido a su alta eficacia e incidencia aceptable de toxicidad. *Rifabutina* o *rifapentina* pueden reemplazar a *rifampicina* bajo ciertas circunstancias. La enfermedad activa siempre requiere de tratamiento con esquemas de múltiples fármacos y de preferencia tres o más fármacos con actividad *in vitro* demostrada contra el aislado. Aunque puede haber mejoría clínica en las primeras semanas de

tratamiento, este se continúa mucho más para erradicar los microorganismos persistentes y prevenir las recaídas.

La quimioterapia de esquema breve estándar para tuberculosis incluye *isoniazida, rifampicina, etambutol* y *pirazinamida* por 2 meses (la fase intensiva), seguido de *isoniazida* y *rifampicina* por 4 meses (la fase de continuación; figura 32-3). Una vez que se cuenta con datos de susceptibilidad, el esquema farmacológico puede ajustarse de forma individual. Los esquemas de segunda línea para tuberculosis resistente a múltiples fármacos (tuberculosis resistente por lo menos a *isoniazida* y *rifampicina*) normalmente incluyen un aminoglucósido (*estreptomicina, kanamicina* o *amikacina*) o *capreomicina* (todos agentes inyectables), una fluoroquinolona (por lo general *levofloxacina o moxifloxacina*), cualquier fármaco de primera línea que siga siendo activo y uno o más de los siguientes: *cicloserina, etionamida* o *ácido p-aminosalicílico.* Para tuberculosis resistente a fármacos de forma extensa, pueden emplearse otros fármacos como *clofazimina* y *linezolida* de forma empírica.

El cumplimiento del paciente puede ser bajo cuando se utilizan esquemas de múltiples fármacos con duración de 6 meses o más. Una estrategia exitosa para lograr mejores tasas de tratamientos completados es el tratamiento observado de forma directa. Los pacientes toman el fármaco bajo la observación directa de un miembro del equipo de salud. La observación directa disminuye la resistencia farmacológica y mejora las tasas de curación. La mayoría de centros de atención a la salud ofrecen servicios de tratamiento bajo observación directa.

B. Isoniazida

Isoniazida, junto con *rifampicina,* es uno de los dos fármacos más importantes para la tuberculosis.

1. **Mecanismo de acción:** *isoniazida* es un profármaco activado por una catalasa-peroxidasa micobacteriana (KatG). *Isoniazida* se dirige a la proteína transportadora de enzimas acilo (InhA) y sintasa de β-cetacil-ACP sintasa (KasA), que son esenciales para la síntesis de ácido micólico. La inhibición de ácido micólico conduce a la alteración en la pared celular bacteriana.
2. **Espectro antibacteriano:** *isoniazida* es específica para el tratamiento de *M. tuberculosis,* aunque *M. kansasii* puede ser susceptible a mayores concentraciones farmacológicas. La mayoría de las micobacterias no tuberculosas son resistentes a *INH.* El fármaco es particularmente efectivo contra bacilos de crecimiento rápido y también es activo contra microorganismos intracelulares.

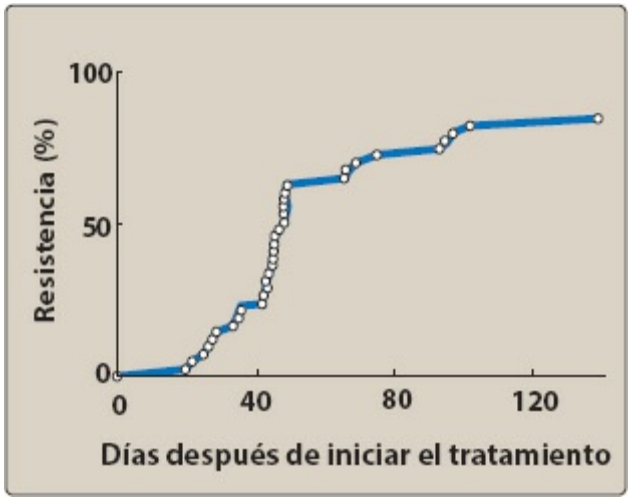


Figura 32-2

Porcentaje acumulativo de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que muestran resistencia a *estreptomicina*.

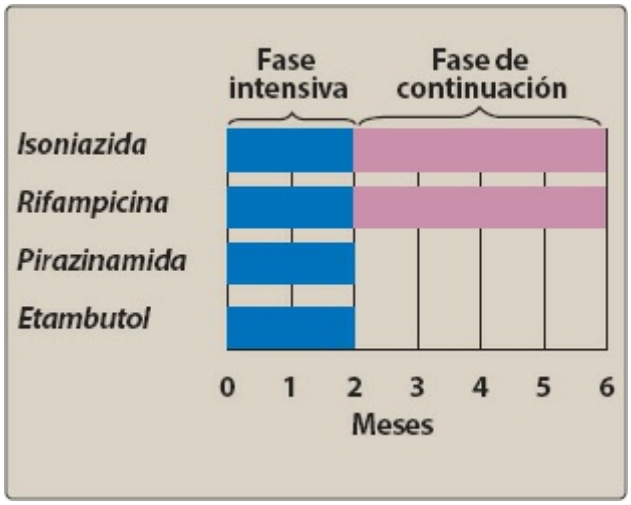


Figura 32-3

Uno de varios esquemas recomendados de múltiples fármacos para el tratamiento de tuberculosis.

3. **Resistencia:** la resistencia sigue a mutaciones cromosómicas, incluyendo 1) mutación o deleción de KatG (que produce mutantes incapaces de activación de profármaco), 2) mutaciones variables de las proteínas de transportador acilo, o 3) sobreexpresión de la enzima blanco InhA. Puede ocurrir resistencia cruzada entre *isoniazida* y *etionamida*.

4. **Farmacocinética:** *isoniazida* se absorbe con facilidad después de su administración oral. La absorción se ve afectada si *isoniazida* se toma con alimentos, en especial con alto contenido en grasa. El fármaco se difunde a todos los líquidos corporales, células y material caseoso (tejido necrótico similar a queso que se produce en lesiones tuberculosas). Las concentraciones farmacológicas en líquido cefalorraquídeo (LCR) son similares a las del suero. *Isoniazida* pasa por *N*-acetilación e hidrólisis, lo que resulta en productos inactivos. La acetilación de *isoniazida* se regula a nivel genético, con los

acetiladores rápidos exhibiendo una vida media en suero de 90 minutos, en comparación con 3 a 4 horas para acetiladores lentos (figura 32-4). La excreción es a través de filtración glomerular y secreción, sobre todo como metabolitos (figura 32-5). Los acetiladores lentos excretan más del compuesto original.

5. **Efectos adversos:** la hepatitis es el efecto adverso más grave relacionado con *isoniazida.* Si la hepatitis no se reconoce y se continúa con *isoniazida,* puede ser letal. La incidencia aumenta con la edad (mayor de 35 años de edad), entre pacientes que también toman *rifampicina* o entre quienes beben alcohol a diario. Aparece neuropatía periférica, que se manifiesta como parestesia de las manos y los pies, debido a una deficiencia relativa de piridoxina causada por *isoniazida.* Esto puede evitarse mediante la suplementación diaria de piridoxina (vitamina B_6). Pueden ocurrir efectos adversos del sistema nervioso central (SNC), incluyendo convulsiones en pacientes propensos a convulsiones. Las reacciones de hipersensibilidad con *isoniazida* incluyen exantemas y fiebre. Debido a que *isoniazida* inhibe el metabolismo de *carbamazepina* y *fenitoína* (figura 32-6), *isoniazida* puede potenciar los efectos adversos de estos fármacos (p. ej., nistagmo y ataxia).

C. Rifamicinas: rifampicina, rifabutina y rifapentina

Rifampicina, rifabutina y *rifapentina* se considera todas rifamicinas, un grupo de antibióticos macrocíclicos de estructura similar, que son agentes orales de primera línea para tuberculosis.

1. **Rifampicina:** *rifampicina* tiene actividad antimicrobiana más amplia que *isoniazida* y puede usarse como parte del tratamiento para varias infecciones bacterianas diferentes. Debido a que las cepas resistentes surgen rápidamente durante la monoterapia, nunca se administra como agente único en el tratamiento de la tuberculosis activa.

   a. **Mecanismo de acción:** *rifampicina* bloquea la transcripción de ARN al interactuar con la subunidad β de polimerasa de ARN dependiente de ADN micobacteriano.

   b. **Espectro antimicrobiano:** *rifampicina* es bactericida tanto para micobacterias intracelular como extracelular, lo que incluye *M. tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas, como *M. kansasii* y complejo *Mycobacterium avium.* Es efectiva contra muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos y se usa de forma profiláctica para individuos expuestos a meningitis causada por meningococos o *Haemophilus influenzae. Rifampicina* también es altamente activa contra *M. leprae*.

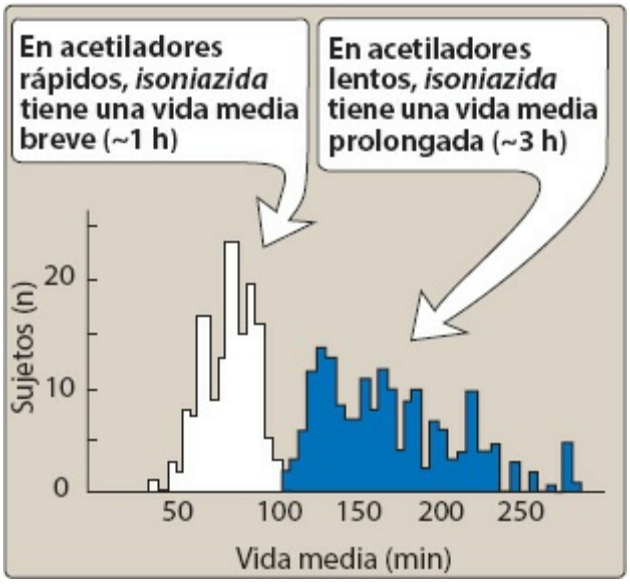


Figura 32-4

Distribución bimodal de las vidas medias de *isoniazida* causada por la acetilación rápida y lenta del fármaco.

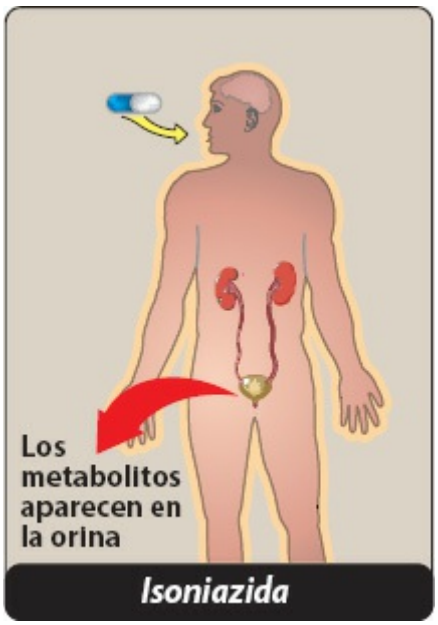


Figura 32-5

Administración y destino de *isoniazida*.

c. Resistencia: la resistencia a *rifampicina* es causada por mutaciones en la afinidad del gen de la polimerasa de ARN dependiente de ADN bacteriano para el fármaco.

d. Farmacocinética: la absorción es adecuada después de su administración oral. La distribución de *rifampicina* ocurre a todos los líquidos y órganos corporales. Las concentraciones alcanzadas en el LCR son variables, a menudo 10 a 20% de las concentraciones sanguíneas. El fármaco es captado por el hígado y pasa por reciclaje enterohepático. *Rifampicina* puede inducir

enzimas y transportadores del citocromo P450 (*véase* el capítulo 1), lo que conduce a numerosas interacciones farmacológicas. Sin relación con sus efectos sobre las enzimas del citocromo P450, *rifampicina* pasa por autoinducción, lo que conduce a una vida media de eliminación más breve a lo largo de las primeras 1 a 2 semanas de la dosificación. La eliminación de *rifampicina* y sus metabolitos es sobre todo a través de la bilis y hacia las heces; un pequeño porcentaje se depura en la orina (figura 32-7). [Nota: la orina, las heces y otras secreciones adquieren un color anaranjado rojizo, de modo que hay que advertir a los pacientes de antemano. Las lágrimas pueden incluso teñir los lentes de contacto blandos de color anaranjado-rojizo].

e. **Efectos adversos:** *rifampicina* por lo general es bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen náusea, vómito y exantema. La hepatitis y la muerte debido a insuficiencia hepática son raras. Sin embargo, el fármaco debe usarse de forma juiciosa en pacientes de mayor edad, alcohólicos o aquellos con enfermedad hepática crónica. Hay un aumento modesto en la incidencia de disfunción hepática cuando se coadministra *rifampicina* con *isoniazida* y *pirazinamida*. Cuando *rifampicina* se dosifica de forma intermitente, especialmente con dosis más elevadas, puede ocurrir un síndrome similar a gripe, con fiebre, escalofríos y mialgia, en ocasiones extendiéndose a insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y choque.

f. **Interacciones farmacológicas:** debido a que *rifampicina* induce una variedad de enzimas del citocromo P450 fase I y enzimas fase II (*véase* el capítulo 1), puede disminuir las vidas medias de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas (figura 32-8). Esto puede requerir de dosis más elevadas para fármacos coadministrados, un cambio a fármacos menos afectados por *rifampicina,* o restitución de *rifampicina* con *rifabutina*.

2. **Rifabutina:** *rifabutina,* un derivado de *rifampicina,* se prefiere para pacientes con tuberculosis coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que están recibiendo inhibidores de la proteasa o varios de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. *Rifabutina* es un inductor menos potente (aproximadamente 40% menos) de las enzimas del citocromo P450, lo que reduce las interacciones farmacológicas. *Rifabutina* tiene efectos adversos similares a los de *rifampicina*, pero también puede causar uveítis, hiperpigmentación de la piel y neutropenia.

3. **Rifapentina:** *rifapentina* tiene una vida media más prolongada que la de *rifampicina.* En combinación con *isoniazida*, *rifapentina* puede usarse una vez a la semana con infección por tuberculosis latente y en pacientes selectos negativos a VIH con tuberculosis pulmonar mínima.

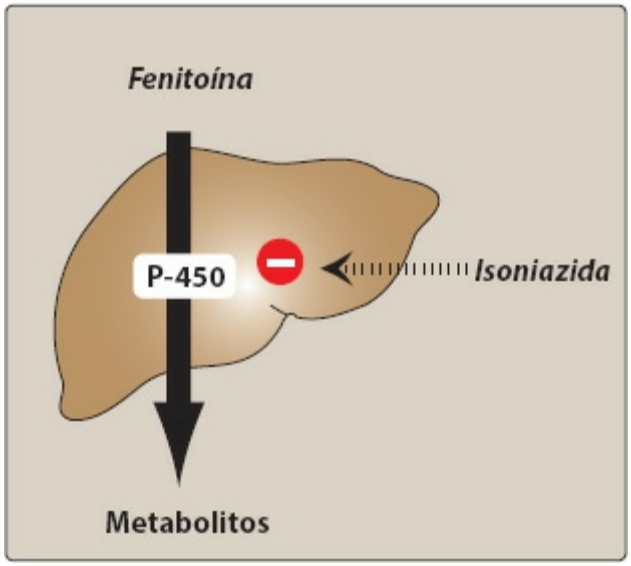


Figura 32-6

Isoniazida potencia los efectos adversos de *fenitoína*.

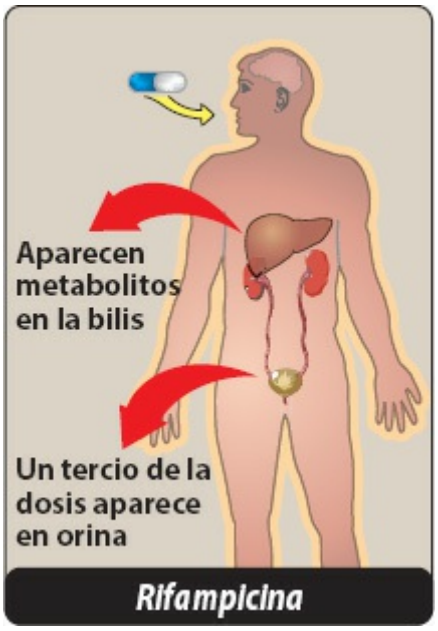


Figura 32-7

Administración y destino de *rifampicina*. [Nota: debe advertírsele al paciente que la orina y las lágrimas pueden cambiar a un color naranja-rojizo].

D. Pirazinamida

Pirazinamida es un agente sintético, efectivo por vía oral y de esquema breve usado en combinación con *isoniazida, rifampicina* y *etambutol.* El mecanismo preciso de acción no está claro. *Pirazinamida* debe hidrolizarse por vía enzimática por pirazinamidasa a ácido pirazinoico, que es la forma activa del fármaco. Algunas cepas resistentes carecen de la enzima pirazinamidasa. *Pirazinamida* es activa contra los bacilos de la tuberculosis en lesiones acídicas y en macrófagos. El fármaco se distribuye a lo largo del cuerpo, penetrando el LCR. *Pirazinamida*

puede contribuir a toxicidad hepática. La retención de ácido úrico es frecuente, pero rara vez precipita una crisis de gota. La mayoría de los beneficios clínicos de *pirazinamida* ocurren temprano en el tratamiento. Por lo tanto, este fármaco suele descontinuarse después de 2 meses de un esquema de 6 meses.

E. Etambutol

Etambutol es bacteriostático y específico para micobacterias. *Etambutol* inhibe la transferasa de arabinósilo, una enzima importante para la síntesis de la pared celular micobacteriana. *Etambutol* se usa en combinación con *pirazinamida, isoniazida* y *rifampicina* en espera del cultivo y los datos de susceptibilidad. [Nota: *etambutol* puede descontinuarse si se determina que el aislado es susceptible a *isoniazida, rifampicina* y *pirazinamida*]. *Etambutol* se distribuye bien a lo largo del cuerpo. La penetración en el SNC es variable y es cuestionablemente adecuado para meningitis tuberculosa. Tanto el fármaco original como sus metabolitos hepáticos se excretan sobre todo en la orina. El efecto adverso más importante es la neuritis óptica, que resulta en disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para discriminar entre el rojo y el verde. El riesgo de neuritis óptica aumenta con mayores dosis y en pacientes con afección renal. La agudeza visual y la discriminación de color deben analizarse antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica en adelante. La excreción de ácido úrico disminuye con *etambutol* y debe tenerse cuidado en pacientes con gota.

En la figura 32-9 se resumen algunas de las características de los fármacos de primera línea.

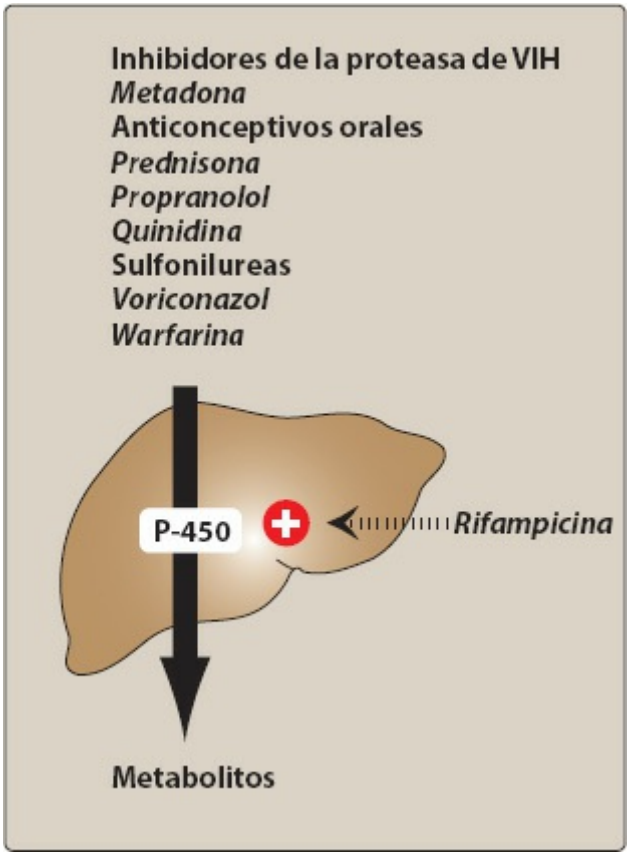


Figura 32-8

La rifampicina induce citocromo P450, que puede disminuir las vidas medias de los fármacos coadministrados que se metabolizan por este sistema.

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Etambutol	Neuritis óptica con visión borrosa, ceguera para colores rojo-verde	Establecer la agudeza visual y la visión de color de base; analizar cada mes.
Isoniazida	Elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, neuropatía periférica	Tomar las mediciones de las enzimas hepáticas iniciales; repetir si son anormales o si el paciente está en riesgo o está sintomático Interacción clínicamente significativa con *fenitoína* y *carbamazepina*.
Pirazinamida	Náusea, hepatitis, hiperuricemia, exantema, dolor articular, gota (rara)	Tomar mediciones de enzimas hepáticas y ácido úrico iniciales; repetir si son anormales o el paciente está en riesgo o es sintomático.
Rifampicina	Hepatitis, alteración GI, exantema, síndrome similar a gripe, interacción significativa con varios fármacos	Tomar mediciones de enzimas hepáticas y BH iniciales; repetir si son anormales o si el paciente está en riesgo o está asintomático. Advertir al paciente que la orina y las lágrimas pueden teñirse de color anaranjado-rojizo.

Figura 32-9

Algunas características de los fármacos de primera línea usados para tratar tuberculosis. BH = biometría hemática; GI = gastrointestinal.

F. Fármacos alternos de segunda línea

Estreptomicina, ácido para-aminosalicílico, capreomicina, cicloserina, etionamida, bedaquilina, fluoroquinolonas y macrólidos son fármacos de segunda línea para tuberculosis. En general, estos agentes son menos efectivos y más tóxicos que los agentes de primera línea. En la figura 32-10 se resumen algunas de las características de los fármacos de segunda línea.

1. **Estreptomicina:** *estreptomicina,* un antibiótico aminoglucósido (*véase* el capítulo 30), fue uno de los primeros agentes efectivos para tuberculosis. Esta acción parece ser mayor contra microorganismos extra-celulares. Las infecciones debidas a microorganismos resistentes a *estreptomicina* pueden tratarse con *kanamicina* o *amikacina,* ante los cuales los bacilos suelen permanecer susceptibles.
2. **Ácido para-aminosalicílico:** el *ácido para-aminosalicílico* funciona a través de la inhibición del ácido fólico. Si bien fueron reemplazados en gran media por *etambutol* para tuberculosis susceptible a fármacos, el *ácido para-aminosalicílico* sigue siendo un componente importante de muchos esquemas para tuberculosis resistente a múltiples fármacos.
3. **Capreomicina:** este es un polipéptido administrado por vía parenteral que inhibe la síntesis de proteínas de forma similar a los amino-glucósidos. *Capreomicina* se reserva sobre todo para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. La vigilancia cuidadosa de la función renal y la audición es necesario para minimizar la nefrotoxicidad y la ototoxicidad, respectivamente.
4. **Cicloserina:** *cicloserina* es un fármaco tuberculostático que tiene efec tividad

oral que altera la incorporación de D-alanina en la pared celular bacteriana. Se distribuye bien a lo largo de los líquidos corporales, lo que incluye el LCR. *Cicloserina* se excreta sobre todo sin cambios en la orina. Ocurre acumulación con insuficiencia renal. Los efectos adversos consisten en alteraciones del SNC (p. ej., letargo, dificultad para concentrarse, ansiedad y tendencias suicidas) y pueden ocurrir convulsiones.

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Fluoroquinolonas	Intolerancia GI, tendonitis, toxicidad del SNC, incluyendo efectos similares a cafeína	Monitorizar PFH, creatinina sérica /NUS, prolongación del intervalo QT. Evitar ingestión concomitante con antiácidos, multivitamínicos o fármacos que contengan cationes divalentes o trivalentes.
Aminoglucósidos, *capreomicina*	Nefrotoxicidad, ototoxicidad	No está disponible por vía oral. Monitorizar en busca de toxicidad vestibular, auditiva y renal.
Macrólidos	Intolerancia GI, acúfenos	Monitorizar PFH, creatinina sérica/NUS, prolongación del intervalo QT. Monitorizar en busca de interacciones farmacológicas debido a inhibición de CYP (excepto *azitromicina*).
Etionamida	Intolerancia GI, hepatotoxicidad, hipotiroidismo	Monitorizar LFT, TSH. Una mayoría de pacientes experimentan intolerancia GI. Es posible resistencia cruzada con *isoniazida*.
Ácido para-aminosalicílico	Intolerancia GI, hepatotoxicidad, hipotiroidismo	Monitorizar PFH, TSH. Los pacientes con deficiencia de G6PD están en mayor riesgo de anemia hemolítica.
Cicloserina	Toxicidad del SNC	Se requiere vigilancia estrecha para depresión, ansiedad, confusión, etc. Las convulsiones pueden exacerbarse en pacientes con epilepsia. Monitorizar creatinina sérica.

Figura 32-10

Algunas características de los fármacos de segunda línea usados para tratar tuberculosis. CYP = citocromo; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GI = gastrointestinal; NUS = nitrógeno ureico en sangre; PFH = pruebas de función hepática; SNC = sistema nervioso central; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

5. **Etionamida:** *etionamida* es un análogo estructural de *isoniazida* que también altera la síntesis de ácido micólico. El mecanismo de acción no es idéntico al de *isoniazida,* pero existe cierta superposición en los patrones de resistencia. *Etionamida* se distribuye ampliamente a lo largo del cuerpo, lo que incluye el LCR. El metabolismo es extenso, más probablemente en el hígado, para activar e inactivar metabolitos. Los efectos adversos que limitan su uso incluyen náusea, vómito y hepatotoxicidad. También se han informado hipotiroidismo, ginecomastia, alopecia, impotencia y efectos del sistema nervioso central.
6. **Fluoroquinolonas:** las fluoroquinolonas (*véase* el capítulo 31), en específico *moxifloxacina* y *levofloxacina,* tienen un lugar importante en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Algunas micobacterias no tuberculosas también son susceptibles.
7. **Macrólidos:** los macrólidos (*véase* el capítulo 30) *azitromicina* y *claritromicina* se incluyen en esquemas para varias infecciones por micobacterias no tuberculosas. *Azitromicina* puede preferirse para pacientes en mayor riesgo de interacciones farmacológicas, dado que *claritromicina* es tanto un sustrato como un inhibidor de las enzimas del citocromo P450.
8. **Bedaquilina:** *bedaquilina,* una diarilquinolina, es un inhibidor de la sintasa de

ATP. Está aprobada para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. *Bedaquilina* se administra por vía oral y tiene actividad contra muchos tipos de micobacterias. *Bedaquilina* tiene una advertencia de caja para prolongación QT y se recomienda monitorizar el electrocardiograma. También se han informado elevaciones en las enzimas hepáticas y la función hepática debe monitorizarse durante el tratamiento. Este agente se metaboliza mediante CYP3A4 y debe evitarse la administración con inductores CYP3A4 (p. ej., *rifampicina*).

III. FÁRMACOS PARA LEPRA

La lepra (o enfermedad de Hansen) es poco frecuente en Estados Unidos; sin embargo, a nivel mundial, es un problema mucho mayor (figura 32-11). La lepra puede tratarse de forma efectiva con *dapsona* y *rifampicina* (figura 32-12).

A. Dapsona

Dapsona tiene una relación estructural en relación con las sulfonamidas e inhibe de forma similar la dihidropteroato sintasa en la vía de la síntesis de folato. Es bacteriostático para *M. leprae* y pueden encontrarse cepas resistentes. *Dapsona* también se usa en el tratamiento de neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos. El fármaco se absorbe bien a partir de las vías gastrointestinales y se distribuye a lo largo del cuerpo, con concentraciones elevadas en la piel. El fármaco original pasa por acetilación hepática. Tanto los fármacos originales como los metabolitos se eliminan en la orina. Las reacciones adversas incluyen hemólisis (en especial en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), metahemoglobinemia y neuropatía periférica.

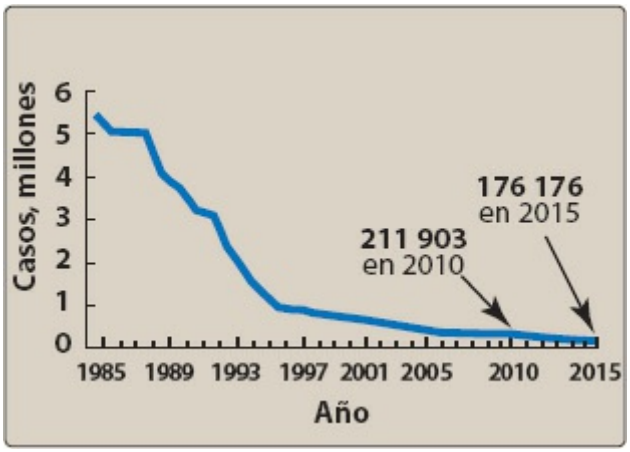


Figura 32-11

Prevalencia informada de lepra a nivel mundial.

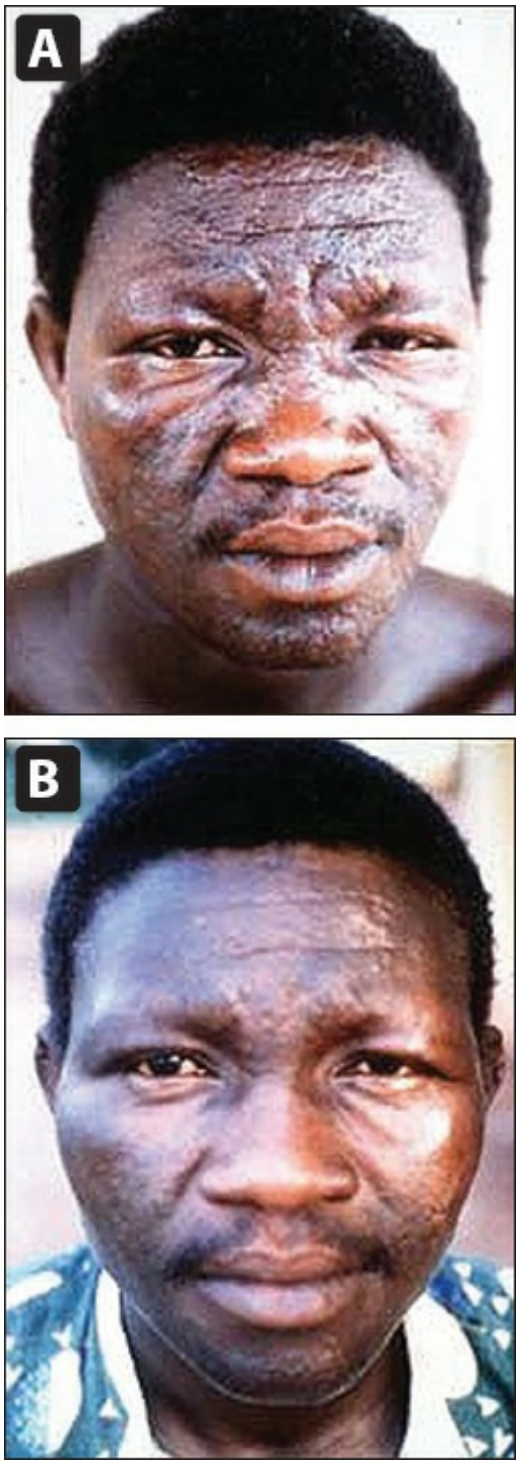


Figura 32-12

Paciente con lepra.

B. Clofazimina

Clofazimina es un tinte de fenazina. Su mecanismo de acción puede incluir la unión a ADN. Su mecanismo de acción puede incluir la unión a ADN, aunque se ha propuesto mecanismos alternativos. Sus propiedades reducción-oxidación (*redox*) pueden conducir a la generación de radicales de oxígeno citotóxico que son tóxicos a las bacterias. *Clofazimina* es bactericida a *M. leprae* y tiene actividad

potencialmente útil contra *M. tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas. El fármaco es recomendado por la Organización Mundial de la Salud como parte de un esquema más breve (9 a 12 meses) para tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Después de la absorción oral, *clofazimina* se acumula en los tejidos, permitiendo un tratamiento intermitente, pero no entra al SNC. Los pacientes suelen desarrollar una decoloración rosada a parda-negruzca de la piel y debe informárseles sobre esta situación con anticipación. Se han informado enteritis eosinofílica y de otras formas, que en ocasiones requiere cirugía. *Clofazimina* tiene cierta actividad antiinflamatoria y antiinmunitaria. Así, puede no desarrollarse eritema nodoso leproso con este fármaco.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

32.1 Una mujer de 22 años de edad usuaria de drogas intravenosas se ingresó al hospital con antecedentes de 4 semanas de tos y fiebre. Una radiografía torácica mostró infiltrado cavitario en el lóbulo superior izquierdo. Los cultivos de esputo arrojaron *M. tuberculosis* susceptible a todos los fármacos antimicobacterianos. El paciente recibió isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol autoadministrados. Dos semanas después de iniciar el tratamiento, la paciente está preocupada porque su orina tiene un "extraño color rojizo". ¿Qué fármaco es más probable que sea la causa?

A. Isoniazida

B. Rifampicina

C. Pirazinamida

D. Etambutol

Respuesta correcta = B. Rifampicina (así como rifabutina y rifapentina) y sus metabolitos pueden teñir la orina, heces, saliva, esputo, sudor y lágrimas de un color anaranjado-rojizo brillante. Debe indicársele a los pacientes que es un efecto adverso que no es dañino, pero que puede teñir la ropa y los lentes de contacto.

32.2 Un hombre de 32 años de edad ha estado recibiendo tratamiento estándar con cuatro fármacos para tuberculosis pulmonar activa durante los últimos 2 meses. No tiene otros trastornos comórbidos. En esta visita clínica regular, se queja de una sensación como "piquetes de agujas" en sus pies. ¿Qué fármaco es más probable que esté causando esto?

A. Isoniazida

B. Rifampicina

C. Pirazinamida

D. Etambutol

Respuesta correcta = A. El tratamiento estándar con cuatro medicamentos para la tuberculosis pulmonar activa incluye isoniazida. Ésta puede causar síntomas de neuropatía periférica que incluye parestesias, como "piquetes de aguja" y falta de sensibilidad.

32.3 Un hombre de 32 años de edad ha estado recibiendo tratamiento estándar con cuatro fármacos para tuberculosis pulmonar activa, se queja de una sensación como "piquetes de agujas" en sus pies. Se le diagnostica neuropatía periférica. ¿Qué vitamina debe incluirse en el esquema para este paciente para reducir el riesgo de neuropatía?

A. Niacina

B. Piridoxina

C. Tiamina

D. Ácido ascórbico

Respuesta correcta = B. La administración concurrente de piridoxina (vitamina B_6) previene las acciones neuropáticas de isoniazida. La deficiencia relativa de piridoxina parece deberse a la interferencia de isoniazida con su activación y potenciación de la excreción de piridoxina.

32.4 Un hombre de 23 años de edad comenzó tratamiento antimicobacteriano estándar con cuatro fármacos para tuberculosis activa. Tiene epilepsia, qué se controla con carbamazepina. No ha sufrido convulsiones en 5 años; sin embargo, al regresar a la clínica luego de 1 mes, informa haber presentado dos convulsiones desde la última visita. ¿Qué fármaco puede ser el motivo por el cual carbamazepina es menos efectiva?

A. Isoniazida

B. Rifampicina

C. Pirazinamida

D. Etambutol

Respuesta correcta = C. La Rifampicina es un potente inductor de las enzimas metabolizantes de fármacos dependientes del citocromo P450 y puede reducir la concentración de carbamazepina. Ninguno de los otros fármacos enlistados induce las encimas del citocromo P450.

32.5 Una mujer de 26 años con VIH se diagnosticó recientemente con tuberculosis activa. A la fecha, recibe un esquema estable para VIH que consiste de dos inhibidores de proteasa y dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. ¿Cuál es el esquema más apropiado para el tratamiento de su tuberculosis?

A. Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol

B. Rifabutina + isoniazida + pirazinamida + etambutol

C. Rifapentina + isoniazida + pirazinamida + etambutol

D. Rifampicina + moxifloxacina + pirazinamida + etambutol

Respuesta correcta = B. Rifabutina se recomienda en lugar de rifampicina en pacientes coinfectados con VIH, ya que es un inductor menos potente de las enzimas CYP que rifampicina. Sin embargo, rifabutina es un sustrato de CYP3A4 y pueden ocurrir interacciones “bidireccionales”. Esto es, otros medicamentos, como los inhibidores de proteasa, pueden afectar la concentración de rifabutina, lo que requiere el ajuste de la dosis de rifabutina o el uso de agentes para VIH alternativos.

32.6 Un hombre de 28 años de edad con tuberculosis resistente a múltiples fármacos está recibiendo los siguientes medicamentos para tratamiento: pirazinamida, etionamida, moxifloxacina, estreptomicina y ácido para-aminosalicílico. ¿Qué fármaco en este esquema requiere de vigilancia para prolongación de QT?

A. Pirazinamida

B. Etionamida

C. Moxifloxacina

D. Estreptomicina

Respuesta correcta = C. Si bien es rara, la prolongación del intervalo QT se relaciona con las fluoroquinolonas. La prolongación del intervalo QT se debe al bloqueo de los canales de potasio con compuerta de voltaje. De las quinolonas disponibles, moxifloxacina tiene el mayor riesgo. El riesgo puede minimizarse al evitar la coadministración con otros medicamentos, lo que puede prolongar el intervalo QT. Los otros agentes no se relacionan con prolongación de QT.

32.7 Un hombre de 46 años de edad con tuberculosis activa va a iniciar un esquema de cuatro fármacos de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El paciente informa que no padece otros trastornos, excepto gota. ¿Qué par de sus medicamentos antituberculosos tienen el potencial de empeorar su gota?

A. Rifampicina e isoniazida

B. Etambutol y pirazinamida

C. Rifampicina y etambutol

D. Isoniazida y etambutol

Respuesta correcta = B. Etambutol y especialmente pirazinamida pueden aumentar las concentraciones de ácido úrico y tienen el potencial de precipitar las crisis gotosas. La hiperuricemia inducida por pirazinamida y etambutol puede controlarse usando medicamentos antigotosos, como inhibidores de la oxidasa de xantina. Los síntomas de la gota deben monitorizarse de cerca.

32.8 Un hombre de 24 años de edad regresa a la clínica 1 mes después de empezar el tratamiento para tuberculosis. Está recibiendo isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Indica que se siente bien, pero ahora está experimentando dificultad para leer y siente que tal vez necesite lentes. ¿Qué fármaco puede estar causando esta declinación en su vista?

A. Isoniazida

B. Rifampicina

C. Pirazinamida

D. Ethambutol

Respuesta correcta = D. La neuritis óptica, que se manifiesta como una disminución en la agudeza visual o pérdida de la discriminación del color, es el efecto secundario más importante relacionado con etambutol. Las alteraciones visuales por lo general están relacionadas con la dosis y son más frecuentes en pacientes con disminución de la función renal. Son reversibles (semanas a meses) si etambutol se descontinúa a la brevedad.

32.9 Una mujer de 36 años de edad con tuberculosis resistente a múltiples fármacos se está tratando con los si guientes agentes: estreptomicina, cicloserina, pirazinamida, etionamida y ácido p-aminosalicílico. Su médico recientemente notó que parece estar confundida y ansiosa y tiene un ligero temblor. ¿Qué fármaco es más probable que esté contribuyendo a su estado actual?

A. Estreptomicina

B. Cicloserina

C. Pirazinamida

D. Etionamida

Respuesta correcta = B. Cicloserina penetra con facilidad el SNC y puede causar efectos adversos que involucran al sistema nervioso, lo que incluye psicosis, somnolencia, temblor, parestesia, agresión e ideación suicida, entre otros. Los pacientes deben vigilarse de forma continua en busca de estos signos y síntomas.

32.10 ¿Qué es correcto en relación con clofazimina para el tratamiento de la lepra?

A. Clofazimina no debe usarse en pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

B. La neuropatía periférica es uno de los efectos adversos más frecuentes que se observan con el fármaco.

C. Clofazimina puede causar decoloración de la piel con el tiempo.

D. El riesgo de eritema nodoso leproso aumenta en pacientes que reciben clofazimina.

Respuesta correcta = C. Clofazimina es un tinte de fenazina y causa bronceado de la piel (el color del pigmento cutáneo varía de rosa a pardo-negruzco), en especial en pacientes de piel clara. Esto ocurre en una mayoría de pacientes y por lo general no se considera dañino pero puede tomar varios meses a años en desaparecer después de descontinuar el medicamento.

Fármacos antimicóticos

33

Lindsey Childs-Kean

I. GENERALIDADES

Las enfermedades infecciosas causadas por hongos se llaman micosis y a menudo son de naturaleza crónica. Las infecciones micóticas pueden afectar solo la piel (las micosis cutáneas que se extienden hacia la epidermis) o pueden causar infecciones subcutáneas o sistémicas. A diferencia de las bacterias, los hongos son eucariotas, con paredes celulares rígidas compuestas sobre todo de quitina más que de peptidoglucano (un componente característico de la mayoría de las paredes celulares bacterianas). Además, la membrana celular micótica contiene ergosterol más que el colesterol que se encuentra en las membranas de mamíferos. Estas características estructurales son blancos útiles para agentes quimioterapéuticos contra micosis. Los hongos por lo general son resistentes a los antibióticos; a la inversa, las bacterias son resistentes a los agentes antimicóticos. La incidencia de micosis como candidemia ha estado al alza durante las últimas décadas. Esto se atribuye a un mayor número de pacientes con supresión inmunitaria crónica debido a trasplante de órganos, quimioterapia por cáncer o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Al mismo tiempo, se ha empezado a contar con nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las micosis. En la figura 33-1 se resumen los agentes clínicamente útiles para las micosis cutáneas y sistémicas. En la figura 33-2 se enlistan los microorganismos patógenos frecuentes para el reino de los hongos y en la figura 33-3 se proporciona una revisión general de los mecanismos de acción de varios agentes antimicóticos.

II. FÁRMACOS PARA INFECCIONES MICÓTICAS SUBCUTÁNEAS Y SISTÉMICAS

A. Anfotericina B

Anfotericina B es un antimicótico polieno que ocurre de forma natural producido por *Streptomyces nodosus*. A pesar de su potencial tóxico, *anfotericina B* sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de varias micosis que ponen en riesgo la vida.

1. **Mecanismo de acción:** *anfotericina B* se une a ergosterol en las membranas plasmáticas de las células micóticas. Ahí, forma poros (canales) que requieren de interacciones hidrófobas entre el segmento lipofílico del antimicótico

polieno y el esterol (figura 33-4). Los poros alteran la función de la membrana, permitiendo que electrólitos y moléculas pequeñas se fuguen de la célula, resultando en muerte celular.

Figura 33-1

Resumen de los fármacos antimicóticos.

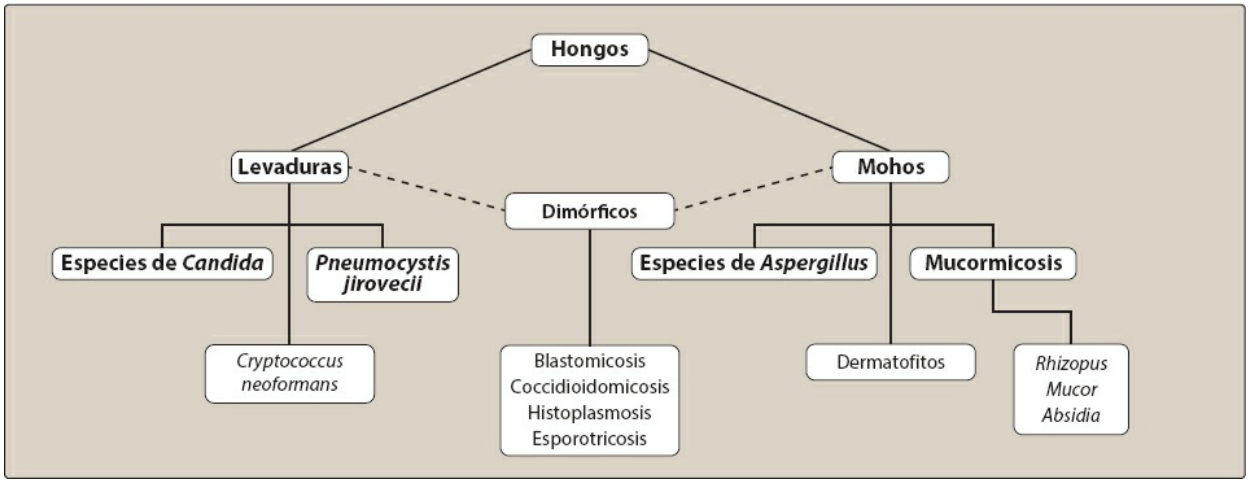


Figura 33-2

Microorganismos patógenos frecuentes del reino de los hongos.

2. **Espectro antimicótico:** *anfotericina B* es un fungicida o fungistático, dependiendo de los microorganismos y la concentración del fármaco. Es efectivo contra una amplia variedad de hongos, incluyendo *Candida albicans, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* y muchas cepas de *Aspergillus*. [Nota: *anfotericina B* también se usa en el tratamiento de la infección protozoaria leishmaniosis].

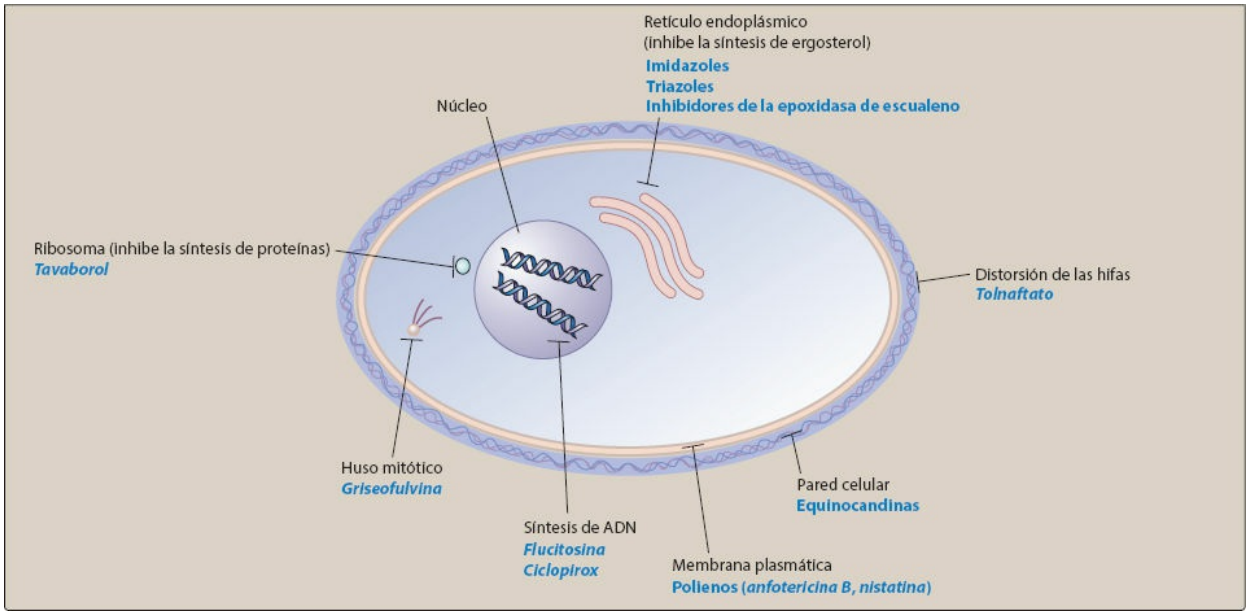


Figura 33-3

Blancos celulares de los fármacos antimicóticos.

3. **Resistencia:** la resistencia micótica a *anfotericina B*, aunque infrecuente, se relaciona con un menor contenido de ergosterol en la membrana del hongo.

4. **Farmacocinética:** *anfotericina B* se administra mediante infusión intravenosa (IV) lenta (figura 33-5). *Anfotericina B* es insoluble en agua y debe

coformularse con desoxicolato de sodio (convencional) o lípidos artificiales para formar liposomas. Las preparaciones liposómicas se relacionan con reducción en la toxicidad renal y de la infusión, pero son más costosas. *Anfotericina B* se une de forma extensa a las proteínas plasmáticas y se distribuye a lo largo del cuerpo. La inflamación favorece la penetración a varios líquidos corporales, pero poco fármaco se encuentra en el líquido cefalorraquídeo (LCR), humor vítreo, líquido peritoneal o líquido sinovial. Se excretan concentraciones bajas del fármaco y sus metabolitos sobre todo en la orina a lo largo de un periodo prolongado.

5. **Efectos adversos:** *anfotericina B* tiene un bajo índice terapéutico. Más adelante se delinean las manifestaciones tóxicas (figura 33-6).

   a. **Fiebre y escalofríos:** ocurren más a menudo 1 a 3 horas después de comenzar la administración IV pero suelen ceder con la administración repetida del fármaco. La medicación previa con un corticoesteroide o un antipirético ayuda a prevenir este problema.

   b. **Disfunción renal:** a pesar de las bajas concentraciones del fármaco excretadas en la orina, los pacientes pueden exhibir una disminución en la filtración glomerular y la función tubular renal. La creatinina sérica puede aumentar, debido a que la depuración de creatinina puede disminuir, y se pierden potasio y magnesio. La función renal suele regresar con la descontinuación del fármaco, pero es probable que haya daño residual a dosis elevadas. La azoemia se exacerba por otros fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, *ciclosporina* y *vancomicina*, aunque la hidratación adecuada puede disminuir su gravedad. La carga de sodio con infusiones de solución salina normal antes de la administración de la formulación convencional o el uso de los productos liposómicos de *anfotericina B* minimiza el riesgo de nefrotoxicidad.

   c. **Hipotensión:** puede ocurrir una caída similar a choque en la presión arterial acompañada por hipopotasemia, lo que requiere suplementación con potasio. Debe tenerse cuidado en pacientes que toman *digoxina* y otros fármacos que pueden causar fluctuaciones de potasio.

   d. **Tromboflebitis:** añadir *heparina* a la infusión puede aliviar este problema.

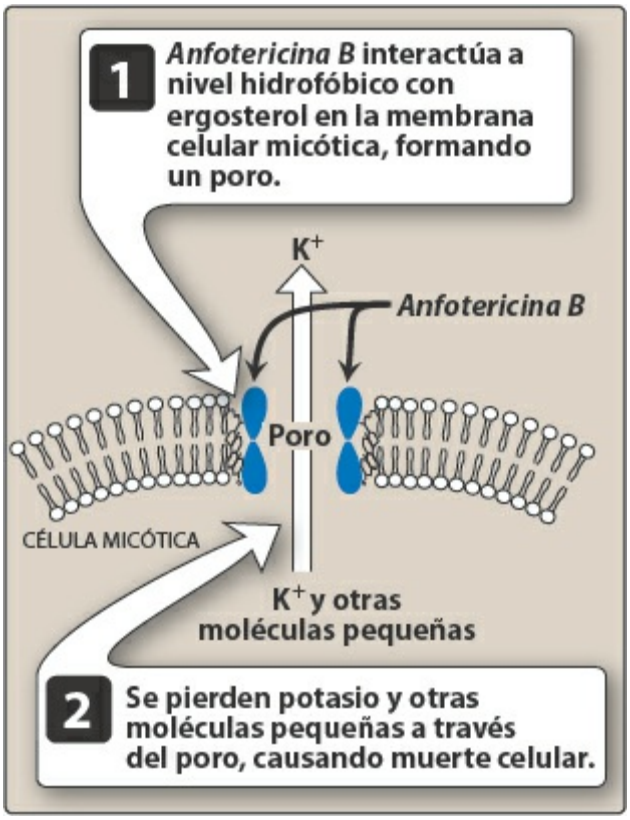


Figura 33-4

Modelo de un poro formado por *anfotericina B* en la bicapa lipídica de la membrana.

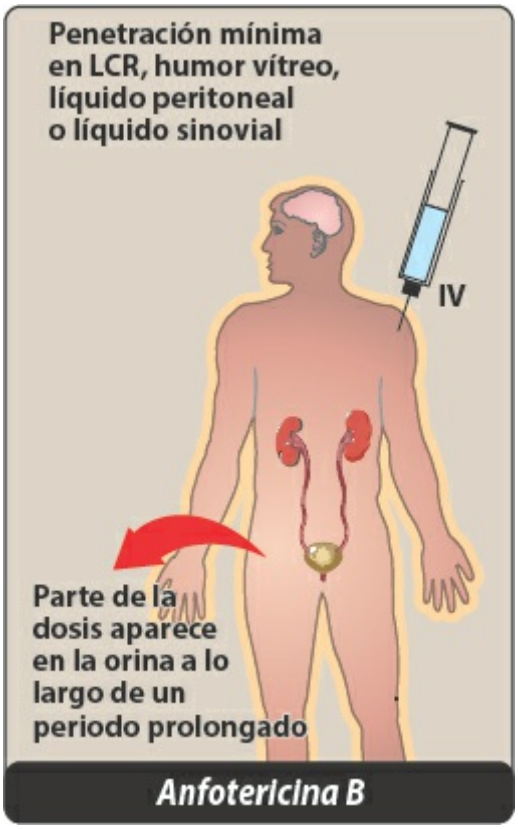


Figura 33-5

Administración y destino de anfotericina B. LCR = líquido cefalorraquídeo.

B. Antimicóticos antimetabolito

Flucitosina (5FC) es un antimetabolito sintético de primidina que a menudo se usa en combinación con otros agentes antimicóticos.

1. **Mecanismo de acción:** *5-FC* entra a la célula micótica a través de una permeasa específica de citosina, una enzima que no se encuentra en células de mamíferos. Se convierte de forma subsecuente a una serie de compuestos, lo que incluye *5-fluorouracilo (5-FU)* y 5-fluorodesoxiuridina 5′-monofosfato, que alteran el ácido nucleico y la síntesis de proteínas (figura 33-7). [Nota: *anfotericina B* aumenta la permeabilidad celular, permitiendo que más *5-FC* penetre la célula, lo que conduce a efectos sinérgicos].

2. **Espectros antimicóticos:** *5-FC* es fungistático. Es efectivo en combinación con *itraconazol* para tratar cromoblastomicosis. También se usa en combinación con *anfotericina B* para el tratamiento de las micosis sistémicas y para meningitis causadas por *C. neoformans* y *C. albicans*. *Flucitosina* también puede usarse para infecciones urinarias por *Candida* cuando *f luconazol* no es apropiado; sin embargo, puede ocurrir resistencia con el uso repetido.

3. **Resistencia:** puede ocurrir resistencia debido a menores concentraciones de cualquiera de las enzimas en la conversión de *5-FC* a *5-FU* y otros metabolitos. La emergencia de células micóticas resistentes es menor con una combinación de *5-FC* más un segundo agente antimicótico. Así, *5-FC* no se usa como un antimicótico solo.

4. **Farmacocinética:** *5-FC* se absorbe bien después de su administración oral. Se distribuye a lo largo del agua corporal y penetra bien en el LCR. *5-FU* es detectable en pacientes y es probablemente el resultado del metabolismo de *5-FC* por bacterias intestinales. La excreción tanto del fármaco original como de los metabolitos es a través de filtración glomerular, y la dosis debe ajustarse en pacientes con función renal comprometida.

5. **Efectos adversos:** *5-FC* causa neutropenia reversible, trombocitopenia y depresión de médula ósea relacionada con la dosis. Se ha observado disfunción hepática reversible con elevación de las de las transaminasas séricas. Es frecuente que ocurran náusea, vómito y diarrea y puede ocurrir enterocolitis grave.

C. Antimicóticos azólicos

Los antimicóticos azólicos están constituidos por dos clases diferentes de fármacos, imidazoles y triazoles. Aunque estos fármacos tienen mecanismos de acción y espectros de actividad similares, sus farmacocinéticas y usos terapéuticos varían de forma significativa. En general, los imidazoles se aplican por vía tópica para infecciones cutáneas, en tanto que los triazoles se administran por vía sistémica para el tratamiento o profilaxis de las micosis cutáneas y sistémicas. [Nota: los antimicóticos tipo imidazol se analizan en la sección sobre agentes para

infecciones micóticas cutáneas]. Los antimicóticos sistémicos tipo triazol incluyen *fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol* e *isavuconazol*.

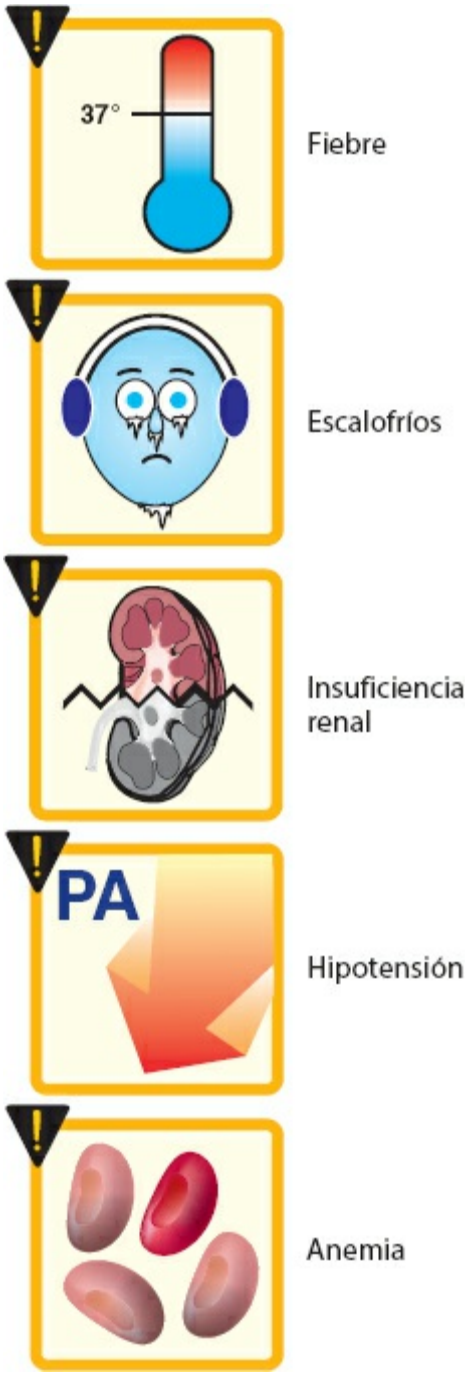


Figura 33-6

Efectos adversos de *anfotericina B*.

1. **Mecanismo de acción:** los azoles son predominantemente fungistáticos. Inhiben la 14-α demetilasa (una enzima del citocromo P450 [CYP450]), con lo que se bloquea la desmetilación de lanosterol a ergosterol (figura 33-8). La inhibición de la biosíntesis de ergosterol altera la estructura y la función de la membrana micótica, que, a su vez, inhibe el crecimiento celular micótico.

2. **Resistencia:** la resistencia a los antimicóticos azoles se está convirtiendo en un problema clínico significativo, en especial con el tratamiento prolongado que se requiere en los pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que tienen infección avanzada por VIH o trasplante de médula ósea. Los mecanismos de resistencia incluyen mutaciones del gen de 14-α desmetilasa que conducen a una disminución en la unión y eficacia de azol. Además, algunas cepas de hongos desarrollan bombas de eflujo que expulsan el fármaco al exterior de la célula o tienen ergosterol reducido en la pared celular.

3. **Interacciones farmacológicas:** todos los azoles inhiben la isoenzima hepática CYP450 3A4 en grados variables. Los pacientes con medicamentos concomitantes que son sustratos para esta isoenzima pueden tener mayores concentraciones y riesgo de toxicidad. Varios azoles, lo que incluye *itraconazol* y *voriconazol*, se metabolizan mediante CYP450 3A4 y otras isoenzimas CYP450. Por lo tanto, el uso concomitante de potentes inhibidores CYP450 (p. ej., *ritonavir*) e inductores (p. ej., *rifampicina, fenitoína*) puede conducir a un aumento de efectos adversos o fracaso clínico de estos azoles, respectivamente.

4. **Contraindicaciones:** los azoles se consideran teratógenos y deben evitarse en el embarazo a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos del feto.

D. Fluconazol

Fluconazol fue el primer agente antimicótico tipo triazol. Es el menos activo de todos los triazoles, con la mayoría de su espectro limitado a levaduras y algunos hongos dimórficos. No tiene una función en el tratamiento de la aspergilosis o cigomicosis. Es altamente activo contra *Cryptococcus neoformans* y ciertas especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Sin embargo, la resistencia es una preocupación con otras especies, lo que incluye *C. krusei* y *C. glabrata*. Fluconazol se usa para la profilaxis contra infecciones micóticas invasivas en receptores de trasplantes de médula ósea. Es el fármaco de elección para *Cryptococcus neoformans* después de tratamiento de inducción con *anfotericina B* y *flucitosina* y se usa para el tratamiento de candidemia y coccidioidomicosis. *Fluconazol* es efectivo contra la mayoría de las formas de candidiasis mucocutánea. Se usa con frecuencia como tratamiento oral de dosis única para candidiasis vulvovaginal. *Fluconazol* está disponible en formulaciones de dosis oral e IV. Se absorbe bien después de la administración oral y se distribuye ampliamente a los tejidos y líquidos corporales. La mayoría del fármaco se excreta sin cambios a través de la orina y las dosis deben reducirse en pacientes con disfunción renal. Los efectos adversos más frecuentes con *fluconazol* son náusea, vómito, cefalea y exantemas cutáneos.

E. Itraconazol

Itraconazol es un triazol sintético que tiene un amplio espectro antimicótico en comparación con *fluconazol. Itraconazol* es un fármaco de elección para el tratamiento de blastomicosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis e histoplasmosis. Se usa rara vez para el tratamiento de infecciones debidas a especies de *Candida* y *Aspergillus* debido a la disponibilidad de agentes más

efectivos. *Itraconazol* está disponible como cápsula, tableta o solución oral. La cápsula y la tableta deben tomarse con alimentos e idealmente una bebida ácida, para aumentar la absorción. En contraste, la solución debe tomarse con el estómago vacío, ya que los alimentos reducen la absorción. El fármaco se distribuye bien en la mayoría de los tejidos, incluyendo hueso y tejidos adiposos. *Itraconazol* se metaboliza extensamente por el hígado y el fármaco y los metabolitos inactivos se excretan en la orina y en las heces. Los efectos adversos incluyen náusea, vómito, exantema (en especial en pacientes inmunocomprometidos), hipopotasemia, hipertensión, edema y cefalea. También puede ocurrir toxicidad hepática, en particular cuando se administra con otros fármacos hepatotóxicos. *Itraconazol* tiene un efecto inotrópico negativo y deben evitarse en pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como insuficiencia cardiaca.

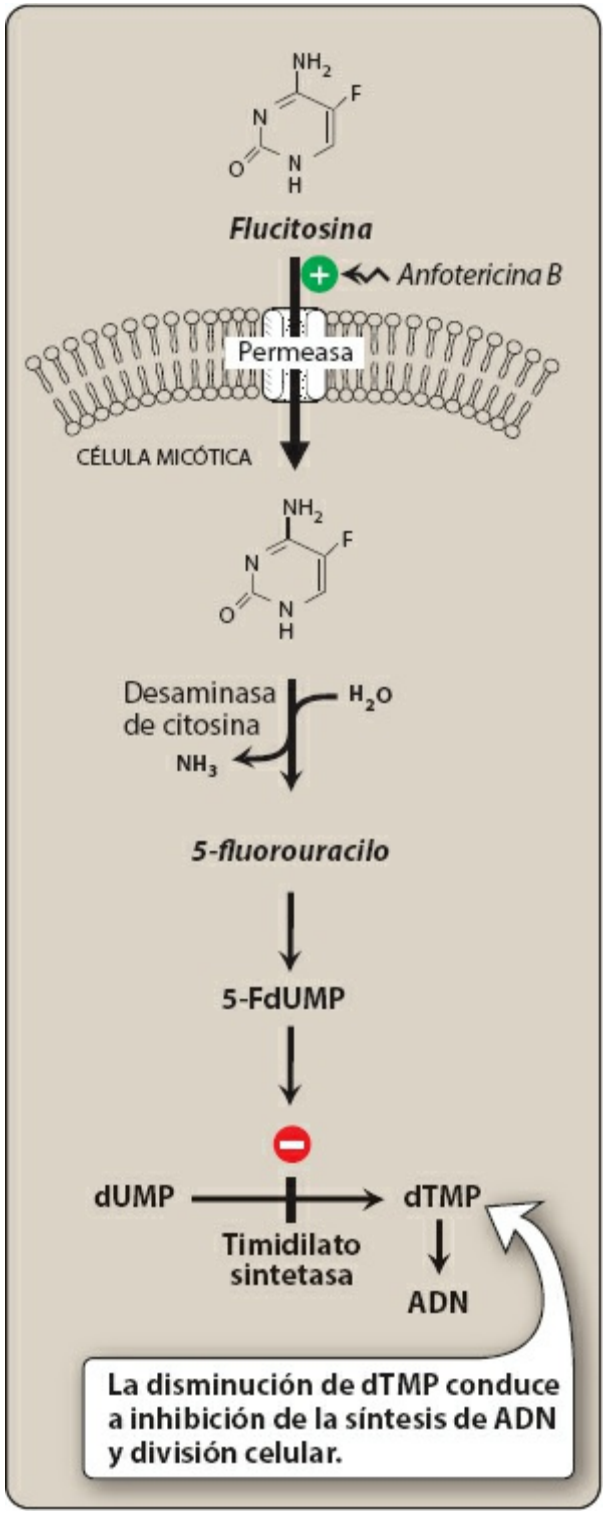


Figura 33-7

Modo de acción de *flucitosina*. 5-fluorodesoxiuridina = 5′-monofosfato; dTMP = desoxitimidina 5′-monofosfato.

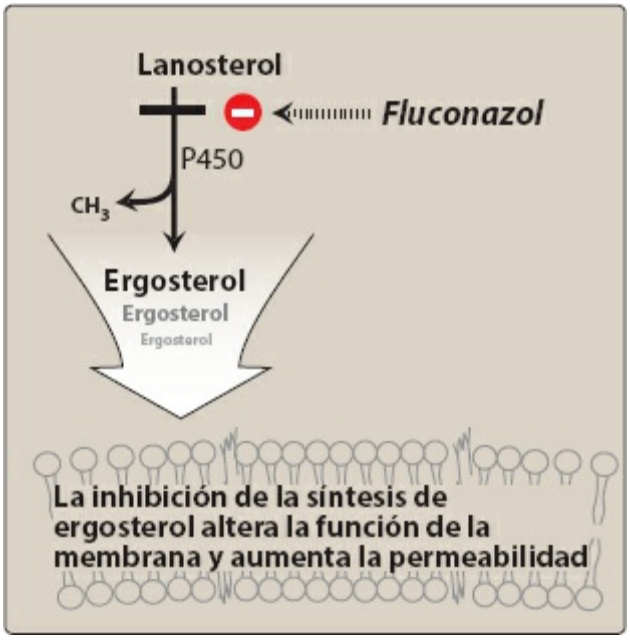


Figura 33-8

Modo de acción de los antimicóticos azólicos.

F. Posaconazol

Posaconazol, un triazol sintético, es un antimicótico de amplio espectro estructuralmente similar a *itraconazol.* Esta disponible como una suspensión oral, tableta oral o formulación IV. *Posaconazol* suele usarse para el tratamiento y profilaxis de infecciones por *Candida* y *Aspergillus* en pacientes con inmunocompromiso grave. Debido a su amplio espectro de actividad, *posaconazol* se usa en el tratamiento de las infecciones micóticas invasivas causadas por *Scedosporium* y *Zygomycetes*. El fármaco tiene una baja biodisponibilidad y debe administrarse con alimentos. A diferencia de los azoles, *posaconazol* no se metaboliza por CYP450, pero se elimina a través de glucuronidación. Los fármacos que aumentan el pH gástrico (p, ej., inhibidores de la bomba de protones) pueden disminuir la absorción de *posaconazol* oral y deben evitarse de ser posible. Debido a su inhibición potente de CYP450 3A4, el uso concomitante de *posaconazol* con un número de agentes (p. ej., alcaloides de la ergotamina, *atorvastatina*, *citalopram* y *risperidona*) está contraindicado.

G. Voriconazol

Voriconazol, un triazol sintético relacionado con *fluconazol*, es un agente antimicótico de amplio espectro que está disponible tanto en forma de dosis IV como oral. *Voriconazol* ha reemplazado a *anfotericina B* como el fármaco de elección para aspergilosis invasiva. También está aprobado para el tratamiento de la candidiasis invasiva, así como infecciones graves causadas por especies de *Scedosporium* y *Fusarium*. *Voriconazol* tiene una elevada biodisponibilidad oral y penetra bien en los tejidos. Se metaboliza de forma extensa por las isoenzimas de CYP450 2C19, 2C9 y 3A4 y los metabolitos se excretan principalmente a través de la orina. Los inhibidores e inductores de estas isoenzimas pueden impactar las

concentraciones de *voriconazol*, lo que conduce a toxicidad o fracaso clínico, respectivamente. *Voriconazol* presenta una cinética no lineal, que puede verse afectada por interacciones farmacológicas y variabilidad farmacogenética, en particular polimorfismos CYP450 2C19. Las concentraciones elevadas se han relacionado con alucinaciones visuales y auditivas y una mayor incidencia de hepatotoxicidad. *Voriconazol* también es un inhibidor de las isoenzimas CYP450 2C19, 2C9 y 3A4. Los fármacos que son sustratos de estas isoenzimas se ven impactados por *voriconazol* (figura 33-9). Debido a interacciones significativas, el uso de *voriconazol* está contraindicado con muchos fármacos (p. ej., *rifampicina, rifabutina, carbamazepina* y *hierba de San Juan*).

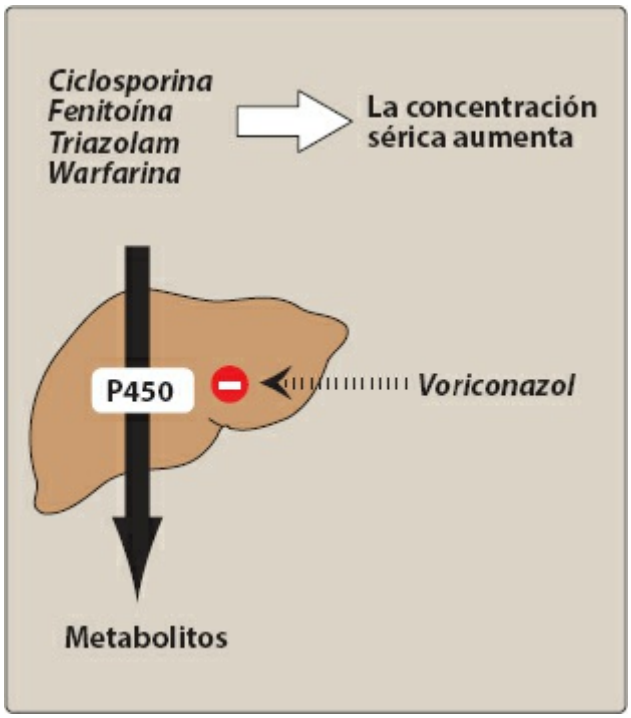


Figura 33-9

Al inhibir el citocromo P450, voriconazol puede potenciar las toxicidades de otros fármacos.

H. Isavuconazol

Isavuconazol es un agente antimicótico de amplio espectro, que está disponible como el profármaco *isavuconazonio* en formas de dosificación oral e IV. *Isavuconazonio* se hidroliza rápidamente por esterasas en la sangre a *isavuconazol. Isavuconazol* tiene un espectro de actividad similar a *voriconazol* y está aprobado para aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva. *Isavuconazonio* tiene alta biodisponibilidad después de la administración oral y se distribuye bien en los tejidos. El fármaco se metaboliza por CYP450 3A4/5 y uridina difosfato-glucuronosiltransferasas. La coadministración de *isavuconazol* con inhibidores e inductores de CYP450 3A4 potentes está contraindicado. *Isavuconazol* también es inhibidor de la isoenzima CYP450 3A4, con lo que aumentan las concentraciones de fármacos que son sustratos de CYP450 3A4. Algunos efectos adversos frecuentes son náusea, vómito, diarrea e hipopotasemia.

Las figuras 33-10 y 33-11 resumen los agentes antimicóticos azólicos.

I. Equinocandinas

Las equinocandinas interfieren con la síntesis de la pared celular micótica al inhibir a síntesis de β(1,3)-D-glucano, lo que conduce a lisis y muerte celular. *Caspofungina, micafungina* y *anidulafungina* están disponibles para administración IV una vez al día. *Micafungina* es la única equinocandina que no requiere de una dosis de carga. Las equinocandinas tienen una potente actividad contra *Aspergillus* y la mayoría de las especies de *Candida*, incluyendo aquellas especies resistentes a azoles. Sin embargo, tienen actividad mínima contra otros hongos. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, exantema, náusea y flebitis en el sitio de infusión. Deben administrarse mediante infusión IV lenta, debido a que pueden causar una reacción tipo histamina (rubor) cuando se infunden con rapidez.

	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	ISAVUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
ESPECTRO DE ACTIVIDAD	+	++	+++	+++	++++
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	Oral, IV	Oral	Oral, IV	Oral, IV	Oral, IV
BIODISPONIBILIDAD ORAL (%)	95	55 (solución)	98	96	Variable
CONCENTRACIONES FARMACOLÓGICAS AFECTADAS POR LOS ALIMENTOS O EL pH GÁSTRICO	No	Sí	No	No	Sí
UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	10	99	99	58	99
PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	Renal	CYP3A4 hepática	CYP3A4, UGT hepática	CYP2C19, 2C9, 3A4 hepática	Glucuronidación hepática
ENZIMAS DEL CITOCROMO P450 INHIBIDAS	CYP3A4, 2C9, 2C19	CYP3A4, 2C9	CYP3A4	CYP2C19, 2C9, 3A4	CYP3A4
VIDA MEDIA ($t_{1/2}$)	25 h	30-40 h	130 h	Dependiente de la dosis	20-66 h
PENETRACIÓN EN LCR	Sí	No	Sí	Sí	Sí
EXCRECIÓN RENAL DEL FÁRMACO ACTIVO (%)	> 90	< 2	45	< 2	< 2
MTF RECOMENDADO (RACIONAL)	No	Sí (eficacia)	Desconocido (no se han determinado aún las concentraciones terapéuticas)	Sí (eficacia y seguridad)	Sí (eficacia)

Figura 33-10

Resumen de antimicóticos triazólicos. LCR = líquido cefalorraquídeo; MTF = monitorización terapéutico del fármaco.

FÁRMACO EN INTERACCIÓN	FÁRMACO AZÓLICO	EFECTO SOBRE LA EXPOSICIÓN FARMACOLÓGICA	PRINCIPAL CONSECUENCIA CLÍNICA DE LA INTERACCIÓN
Amiodarona, dronedarona, citalopram, pimozida, quinidina	*Isavuconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol**	↑ Exposición a fármacos con interacción	Prolongación del intervalo QT con riesgo de *torsades de pointes*
Carbamazepina	*Isavuconazol, voriconazol*	↓ Exposición a *voriconazol*	Fracaso del tratamiento con *voriconazol*
Efavirenz	*Isavuconazol, voriconazol*	↓ Exposición a *voriconazol*	Fracaso del tratamiento con *voriconazol*
		↑ Exposición a *efavirenz*	Riesgo de toxicidad por *efavirenz*
Alcaloides de la ergotamina	*Isavuconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol**	↑ Exposición a alcaloide de la ergotamina	Ergotismo
Lovastatina, simvastatina	*Itraconazol, voriconazol, posaconazol*	↑ Exposición a inhibidor de la reductasa HMGCoA	Riesgo de rabdomiólisis
Midazolam, triazolam	*Isavuconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol*	↑ Exposición a benzodiazepinas	Somnolencia
Fenitoína	*Isavuconazol, voriconazol, posaconazol*	↓ Exposición a *voriconazol, posaconazol*	Fracaso del tratamiento
		↑ Exposición a *fenitoína*	Nistagmo, ataxia
Rifabutina	*Isavuconazol, voriconazol, posaconazol*	↓ Exposición a *voriconazol*	Fracaso del tratamiento con *voriconazol*
		↑ Exposición a *rifabutina*	Uveítis
Rifampicina	*Isavuconazol, voriconazol, posaconazol*	↓ Exposición a *voriconazol*	Fracaso del tratamiento con *voriconazol*
Dosis elevadas de *ritonavir* (400 mg dos veces al día)	*Isavuconazol, voriconazol*	↓ Exposición a *voriconazol*	Fracaso del tratamiento con *voriconazol*
Vincristina, vinblastina	*Isavuconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol*	↑ Exposición a alcaloides de la vinca	Neurotoxicidad
Sirolimús	*Isavuconazol, voriconazol, posaconazol*	↑ Exposición a *sirolimús*	Riesgo de toxicidad con *sirolimús*

Figura 33-11

Interacciones farmacológicas importantes o que ponen en riesgo la vida por fármacos azólicos. ↑ indica aumento; ↓ indica disminución. *En que se ha informado una interacción para un triazol, la contraindicación se ha extendido para todos los demás.

1. **Caspofungina:** *caspofungina* es una opción de primera línea para pacientes con candidiasis invasiva, lo que incluye candidemia y tiene una opción de segunda línea para aspergilosis invasiva en pacientes en quienes ha fracasado o no toleran *anfotericina B* o un azol. La dosis de *caspofungina* debe ajustarse con disfunción hepática moderada. La administración concomitante de *caspofungina* con inductores de la enzima CYP450 (p. ej., *rifampicina*) puede requerir un aumento en la dosis de *caspofungina. Caspofungina* no debe coadministrarse con *ciclosporina* debido a la elevada incidencia de transaminasas hepáticas elevadas con uso concurrente.
2. **Micafungina y anidulafungina:** *micafungina* y *anidulafungina* son opciones de primera línea para el tratamiento de candidiasis invasiva, incluyendo candidemia. *Micafungina* también está indicada para la profilaxis de las infecciones por *Candida* invasiva en pacientes que están sometiéndose a trasplante de células madre hematopoyéticas. Estos agentes no son substratos

para las enzimas CYP450 y no tienen interacciones farmacológicas relacionadas.

III. FÁRMACOS PARA INFECCIONES MICÓTICAS CUTÁNEAS

Los hongos similares a mohos que causan infecciones cutáneas se conocen como dermatofitos o tiña. Las infecciones por tiña se clasifican por el sitio afectado (p.ej., tiña podálica, que se refiera a una infección de los pies). Las dermatomicosis frecuentes, como las infecciones por tiña que aparecen como anillos o parches rojos redondos con centros claros, se denomina en inglés "ringworm", lo que es un término erróneo, debido a que la enfermedad es causada por un hongo, no por un gusano ("worm"). Los tres diferentes hongos que causan la mayoría de las infecciones cutáneas son *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*. Los fármacos usados en el tratamiento de las micosis cutáneas se enlistan en la figura 33-1.

A. Inhibidores de la epoxidasa de escualeno

Estos agentes actúan al inhibir la epoxidasa de escualeno, con lo que bloquean la biosíntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular micótica (figura 33-12). La acumulación de cantidades tóxicas de escualeno resulta en un aumento de la permeabilidad de membrana y muerte de células micóticas.

1. **Terbinafina:** *terbinafina* oral es el fármaco de elección para tratar las onicomicosis por dermatofitos (infecciones por hongos de las uñas). Es mejor tolerada, requiere una duración de tratamiento más breve y es más efectiva que ya sea *itraconazol* o *griseofulvina* para *Trichophyton.* El tratamiento es prolongado (por lo general alrededor de 3 meses) pero considerablemente más breve que con *griseofulvina. Terbinafina* oral también puede usarse para la tiña de la cabeza (infección del cuerpo cabelludo). [Nota: se requiere de tratamiento antimicótico oral (*griseofulvina, terbinafina, itraconazol*) para la tiña de la cabeza. Los antimicóticos tópicos son ineficaces]. *Terbinafina* tópica (crema, gel o solución a 1%) se usa para tratar la tiña del pie, la tiña del cuerpo, la tiña crural (infección de la ingle o "prurito del atleta") y tiña versicolor debido a *Malassezia furfur*. La duración del tratamiento suele ser 1 semana.

   a. **Espectro antimicótico:** *terbinafina* tiene actividad contra *Trichophyton*. También puede ser efectiva contra *Candida, Epidermophyton* y *Scopulariopsis*, pero la eficacia para tratar infecciones clínicas debido a estos patógenos no se ha establecido.

   b. **Farmacocinética:** *terbinafina* está disponible para administración tópica y oral. La biodisponibilidad después de administración oral es de solo 40% debido a metabolismo de primer paso. *Terbinafina* tiene una fuerte unión a proteínas y se deposita en la piel, uñas y tejido adiposo. Una vida media terminal prolongada de 200 a 400 horas puede reflejar la liberación lenta de estos tejidos. *Terbinafina* oral se metaboliza extensamente por varias isoenzimas CYP450 y se excreta sobre todo a través de la orina (figura 33-13). El fármaco debe evitarse en pacientes con afección renal moderada a

grave o con disfunción hepática. *Terbinafina* es un inhibidor de la isoenzima CYP450 2D6 y su uso concomitante con substratos de CYP450 2D6 puede resultar en un mayor riesgo de efectos adversos con estos agentes.

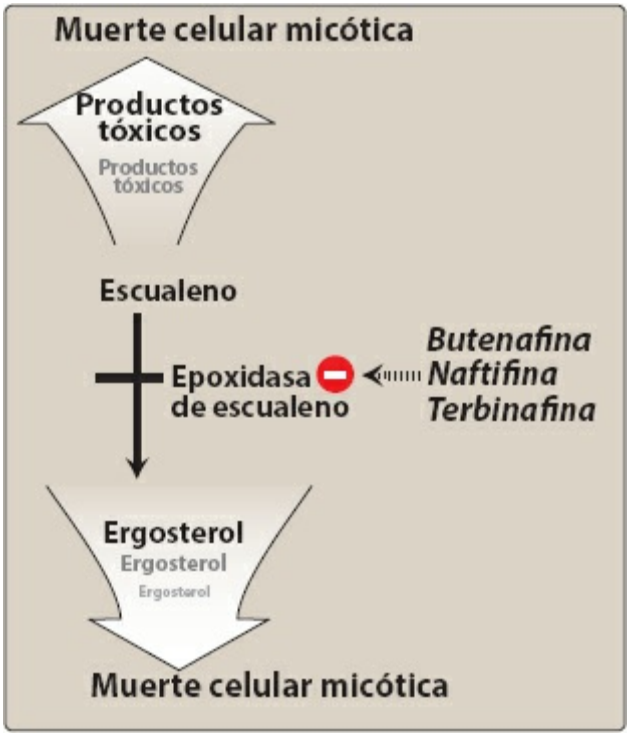


Figura 33-12

Modo de acción de los inhibidores de epoxidasa de escualeno.

c. Efectos adversos: los efectos adversos frecuentes incluyen diarrea, dispepsia, náusea, cefalea y exantema. Se han informado alteraciones del gusto y la vista, así como elevaciones en las transaminasas hepáticas séricas.

2. **Naftifina:** *naftifina* tiene actividad contra *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*. La crema y el gel de *naftifina* se usan para el tratamiento tópico de la tiña del cuerpo y la tiña del pie. La duración del tratamiento suele ser de 2 a 4 semanas.

3. **Butenafina:** *butenafina* tiene actividad contra *Trichophyton rubrum, Epidermophyton* y *Malassezia.* Al igual que *naftifina*, se usa crema de *butenafina* para el tratamiento tópico de las infecciones por tiña.

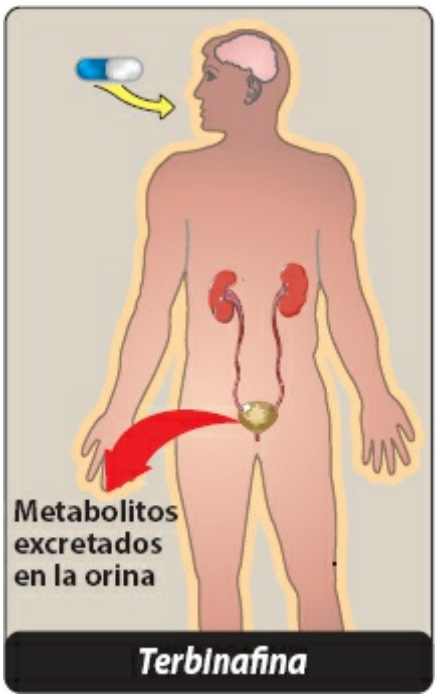


Figura 33-13

Administración y destino de *terbinafina*.

B. Griseofulvina

Griseofulvina causa la alteración del huso mitótico y la inhibición de la mitosis del hongo (figura 33-14). Se ha reemplazado en gran medida por *terbinafina* oral para el tratamiento de las onicomicosis, aunque aún se utiliza para dermatofitosis del cuero cabelludo y el pelo. *Griseofulvina* es fungistática y requiere de una duración prolongada del tratamiento (p. ej., 6 a 12 meses para onicomicosis). La duración del tratamiento depende de la velocidad de reemplazo de la piel y las uñas sanas. Las preparaciones cristalinas ultrafinas se absorben de forma adecuada desde las vías gastrointestinales y la absorción se incrementa con alimentos ricos en grasa. El fármaco se concentra en la piel, pelo, uñas y tejido adiposo. *Griseofulvina* induce la actividad de CYP450 hepático, que aumenta la velocidad del metabolismo de una variedad de fármacos, lo que incluye anticoagulantes. El uso de *griseofulvina* está contraindicado en el embarazo y en pacientes con porfiria.

C. Nistatina

Nistatina es un antimicótico polieno y su estructura, química, mecanismo de acción y perfil de resistencia semejan los de *anfotericina B*. Se usa para el tratamiento de las infecciones orales y cutáneas por *Candida*. El fármaco se absorbe muy poco a partir de las vías gastrointestinales y no se usa a nivel parenteral debido a toxicidad sistémica (efectos adversos agudos relacionados con la infusión y nefrotoxicidad). Se administra como un agente oral (“enjuagar y tragar” o “enjuagar y escupir”) para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea (algodoncillo), intravaginal para la candidiasis vulvovaginal o a nivel tópico para la candidiasis cutánea.

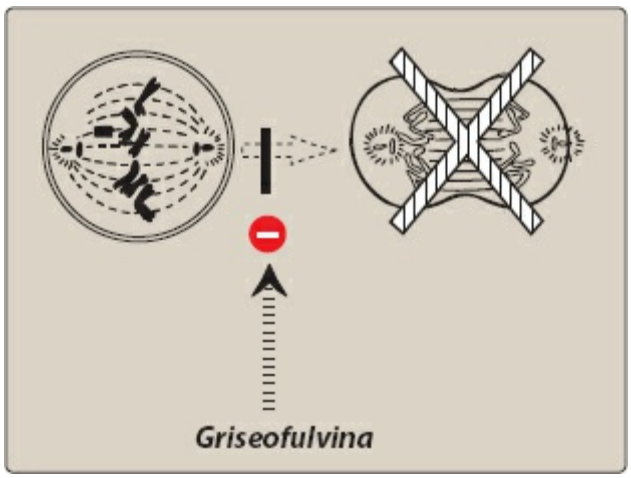


Figura 33-14

Inhibición de la mitosis por *griseofulvina*.

D. Imidazoles

Los imidazoles son derivados azoles, que a la fecha incluyen *butoconazol, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol* y *tioconazol*. Como clase de agentes tópicos, tienen una actividad bastante amplia contra *Epidermophyton, Microsporum*, *Trichophyton, Candida* y *Malassezia*, dependiendo del agente. Los imidazoles tópicos tienen una variedad de usos, lo que incluye tiña del cuerpo, tiña inguinal, tiña del pie y candidiasis orofaríngea y vulvovaginal. Su uso tópico se relaciona con dermatitis por contacto, irritación vulvar y edema. *Clotrimazol* también está disponible como trocisco (pastilla para chupar) y *miconazol* está disponible como tableta bucal para el tratamiento del algodoncillo. *Ketoconazol* oral rara vez se usa a la fecha debido al riesgo de lesiones hepáticas graves, insuficiencia suprarrenal e interacciones farmacológicas adversas.

E. Efinaconazol

Efinaconazol es un antimicótico triazólico tópico aprobado para el tratamiento de la onicomicosis de las uñas del pie causadas por *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. La duración del tratamiento es de 48 semanas. También ha mostrado actividad contra *Candida albicans.*

F. Ciclopirox

Ciclopirox, un antimicótico tipo piridina, inhibe el transporte de elementos esenciales en la célula micótica, alterando la síntesis de ADN, ARN y proteínas. *Ciclopirox* tienen actividad contra *Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, Candida* y *Malassezia*. Está disponible en una variedad de formulaciones. El champú de *ciclopirox* se usa para el tratamiento de la dermatitis seborreica. La tiña del pie, la tiña del cuerpo, la tiña inguinal, la candidiasis cutánea y la tiña versicolor pueden tratarse con crema, gel o suspensión. La onicomicosis puede tratarse con una formulación en barniz de uñas.

G. Tavaborol

Tavaborol inhibe la aminoacilsintetasa de ácido ribonucleico de transferencia, previniendo la síntesis de proteínas micóticas. *Tavaborol* tiene actividad contra *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes* y *Candida albicans*. Se ha aprobado una solución tópica para el tratamiento de la onicomicosis de las uñas del pie, que requiere 48 semanas de tratamiento.

H. Tolnaftato

Tolnaftato, un tiocarbamato tópico, distorsiona las hifas y embota el crecimiento de las micelas en el hongo susceptible. *Tolnaftato* tiene actividad contra *Epidermophyton, Microsporum* y *Malassezia furfur*. [Nota: *tolnaftato* no es efectivo contra *Candida*]. *Tolnaftato* se usa para tratar la tiña del pie, la tiña inguinal y la tiña corporal. Está disponible como una solución, una crema y un polvo.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

33.1 ¿Cuál agente antimicótico tiene MÁS probabilidades de causar insuficiencia renal?

A. Fluconazol

B. Anfotericina B

C. Itraconazol

D. Posaconazol

Respuesta correcta = B. Anfotericina B es la mejor opción debido a que suele relacionarse nefrotoxicidad con este medicamento. Aunque la dosis de fluconazol debe ajustarse para insuficiencia renal, no se relaciona con causar nefrotoxicidad. Itraconazol y posaconazol se metabolizan por el hígado y no se relacionan con nefrotoxicidad.

33.2 Una mujer de 55 años de edad se presenta al hospital con disnea, fiebre y malestar. Tiene antecedentes de cáncer mamario y está recibiendo quimioterapia. Su radiografía torácica muestra neumonía y los cultivos respiratorios son positivos para *Aspergillus fumigatus*. ¿Cuál es la opción MÁS apropiada para el tratamiento?

A. Voriconazol

B. Fluconazol

C. Flucitosina

D. Ketoconazol

Respuesta correcta = A. Voriconazol es el fármaco de elección para aspergilosis. Los estudios han encontrado que es superior a otros esquemas, incluyendo anfotericina B. Fluconazol, flucitosina y ketoconazol no tienen actividad *in vitro* confiable y por lo tanto no se recomiendan.

33.3 ¿Qué agente antimicótico debe evitarse en pacientes con evidencia de disfunción ventricular?

A. Micafungina

B. Itraconazol

C. Terbinafina

D. Posaconazol

Respuesta correcta = B. Hay una advertencia de caja negra que previene contra el uso de itraconazol en

pacientes con evidencia de disfunción ventricular, lo que incluye pacientes con insuficiencia cardiaca.

33.4 Una mujer de 56 años de edad con diabetes se queja de engrosamiento de la uña del dedo gordo del pie derecho y un cambio de color (amarillo). El podólogo diagnostica a la paciente con onicomicosis de la uña del pie. ¿Cuál es la opción más apropiada para tratar esta infección?

A. Terbinafina

B. Micafungina

C. Itraconazol

D. Griseofulvina

Respuesta correcta = A. Terbinafina se tolera mejor, requiere una duración de tratamiento más breve y es más efectiva que ya sea itraconazol o griseofulvina. Micafungina no tienen actividad para este tipo de infección.

33.5 Un hombre de 44 años de edad se presenta a la clínica con fiebre y escalofríos, cefaleas y disnea. Informa que estuvo explorando una cueva hace unas 5 semanas. Se le diagnostica histoplasmosis pulmonar aguda leve/ moderada. ¿Cuál es la opción más apropiada para tratar esta infección?

A. Micafungina

B. Itraconazol

C. Terbinafina

D. Griseofulvina

Respuesta correcta = B. Itraconazol es el tratamiento de elección en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda leve/moderada que han tenido síntomas por más de 1 mes. Micafungina, terbinafina y griseofulvina no tienen actividad para este tipo de infección.

33.6 Una mujer de 32 años de edad positiva a VIH es ingresada al hospital con confusión y mareo importantes. No ha estado cumpliendo con sus medicamentos para el VIH desde hace varios meses. Se le diagnostica meningitis causada por *Cryptococcus neoformans*. ¿Cuál es la opción más apropiada para tratar la infección en esta paciente?

A. Anidulafungina sola

B. Anfotericina B más flucitosina

C. Flucitosina sola

D. Isavuconazol más anidulafungina

Respuesta correcta = B. El tratamiento de elección para la terapéutica inicial de la meningitis criptocócica es la combinación de anfotericina B y flucitosina. Flucitosina no debe administrarse sola debido al rápido desarrollo de resistencia. Anidulafungina no tiene actividad contra este tipo de infección. Isavuconazol no se ha estudiado para el tratamiento de la meningitis criptococócica.

33.7 Una mujer de 22 años de edad informa una descarga vaginal similar a queso cottage y disuria ligera durante 1 semana. La paciente se diagnostica con candidiasis vulvovaginal. Solicita un esquema de tratamiento tan breve como sea posible debido a sus horarios tan complicados. ¿Qué antimicótico es la mejor opción?

A. Fluconazol oral

B. Miconazol tópico

C. Terbinafina oral

D. Efinaconazol tópico

Respuesta correcta = A. Fluconazol oral puede administrarse como dosis única para la candidiasis vulvovaginal. Miconazol tópico requiere múltiples días de tratamiento. Terbinafina y efinaconazol no se usan en clínica para la candidiasis vulvovaginal.

33.8 ¿Qué fármaco está relativamente libre de interacciones fármaco-fármaco?

A. Voriconazol

B. Itraconazol

C. Micafungina

D. Terbinafina

Respuesta correcta = C. Las equinocandinas (incluyendo micafungina) no se metabolizan por el sistema de la enzima CYP450, por lo que tienen muy pocas interacciones fármaco-fármaco. Voriconazol, itraconazol y terbinafina se meta-bolizan todos ellos por el sistema de la enzima CYP450, por lo que tienen interacciones fármaco-fármaco significativas.

33.9 ¿Qué fármaco funciona al crear poros/canales en la membrana celular micótica?

A. Fluconazol

B. Anidulafungina

C. Anfotericina B

D. Flucitosina

Respuesta correcta = C. Anfotericina B crea poros/canales en la membrana celular micótica. Fluconazol funciona al inhibir la conversión de lanosterol a ergosterol. Anidulafungina inhibe la síntesis de β-D-glucano. Flucitosina altera la síntesis de ácido nucleico y proteínas.

33.10 ¿Qué fármaco requiere de una dosis de carga?

A. Caspofungina

B. Micafungina

C. Anfotericina B liposómica

D. Tavaborol

Respuesta correcta = A. Caspofungina es el único fármaco de la lista que requiere de una dosis de carga antes de iniciar la dosis de mantenimiento.

Fármacos antivirales

34

Elizabeth Sherman

I. GENERALIDADES

Los virus son parásitos intracelulares obligados. Carecen tanto de una pared como de una membrana celulares y no realizan procesos metabólicos. Los virus usan gran parte de la maquinaria metabólica del hospedador y pocos fármacos son lo bastante selectivos para prevenir la replicación viral sin lesionar las células infectadas del hospedador. El tratamiento para las enfermedades virales se complica adicionalmente por el hecho de que los síntomas clínicos aparecen ya avanzada la enfermedad, en un momento en que la mayoría de las partículas virales se han replicado. En esta etapa de infección viral, la administración de fármacos que bloquean la replicación viral tiene una efectividad limitada en muchos casos. Sin embargo, unos cuantos grupos virales responden a los fármacos antivirales disponibles y algunos agentes antivirales son útiles como agentes profilácticos. Estos agentes se analizan en este capítulo. Para ayudar a la revisión de estos fármacos, se agrupan de acuerdo con el tipo de infección viral a la que se dirigen (figura 34-1).

II. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

Las infecciones virales de las vías respiratorias para las cuales existe tratamiento incluyen influenza A y B y virus sincitial respiratorio (VSR). [Nota: la inmunización contra la influenza es el abordaje preferido. Sin embargo, se usan agentes antivirales cuando los pacientes son alérgicos a la vacuna o cuando ocurre un brote].

A. Inhibidores de la neuraminidasa

Los inhibidores de la neuraminidasa *oseltamivir* y *zanamivir* son efectivos contra los virus de la influenza tanto tipo A como tipo B. No interfieren con la respuesta inmunitaria a la vacuna de la influenza. Si se administran antes de la exposición, los inhibidores de la neuraminidasa previenen la infección y cuando se administran en un plazo de 24 a 48 horas después del inicio de los síntomas, disminuyen modestamente la intensidad y duración de los síntomas.

PARA INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS

Amantadina SOLO GENÉRICO
Oseltamivir TAMIFLU
Ribavirina VIRAZOLE
Rimantadina FLUMADINE
Zanamivir RELENZA

PARA INFECCIONES VIRALES HEPÁTICAS: HEPATITIS B

Adefovir HEPSERA
Entecavir BARACLUDE
Lamivudina EPIVIR-HBV
Peginterferón alfa-2a PEGASYS
Tenofovir alafenamida VEMLIDY
Tenofovir disoproxilo fumarato VIREAD

PARA INFECCIONES VIRALES HEPÁTICAS: HEPATITIS C

Daclatasvir DAKLINZA
Elbasvir/grazoprevir ZEPATIER
Glecaprevir/pibrentasvir MAVYRET
Ledipasvir/sofosbuvir HARVONI
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir TECHNIVIE
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir VIEKIRA
Ribavirina MODERIBA, REBETOL
Sofosbuvir SOVALDI
Sofosbuvir/velpatasvir EPCLUSA
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir VOSEVI

PARA INFECCIONES POR HERPESVIRUS Y CITOMEGALOVIRUS

Aciclovir ZOVIRAX
Cidofovir SOLO GENÉRICO
Famciclovir SOLO GENÉRICO
Foscarnet FOSCAVIR
Ganciclovir CYTOVENE
Penciclovir DENAVIR
Trifluridina VIROPTIC
Valaciclovir VALTREX
Valganciclovir VALCYTE

PARA VIH: INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS Y NUCLEOTÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Abacavir ZIAGEN
Didanosina VIDEX
Emtricitabina EMTRIVA
Lamivudina EPIVIR
Estavudina ZERIT
Tenofovir disoproxilo fumarato VIREAD
Zidovudina RETROVIR

PARA VIH: INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Delavirdina RESCRIPTOR
Efavirenz SUSTIVA
Etravirina INTELENCE
Nevirapina VIRAMUNE
Rilpivirina EDURANT

PARA VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Atazanavir REYATAZ
Darunavir PREZISTA
Fosamprenavir LEXIVA
Indinavir CRIXIVAN
Lopinavir/ritonavir KALETRA
Nelfinavir VIRACEPT
Saquinavir INVIRASE
Tipranavir APTIVUS

PARA VIH: INHIBIDORES DE ENTRADA

Enfuvirtida FUZEON
Maraviroc SELZENTRY

PARA VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

*Bictegravir**
Dolutegravir TIVICAY
*Elvitegravir**
Raltegravir ISENTRESS

PARA VIH: POTENCIADORES FARMACOCINÉTICOS

Cobicistat TYBOST
Ritonavir NORVIR

PARA VIH: COMBINACIONES DE DOSIS FIJA

Abacavir + lamivudina EPZICOM
Abacavir + lamivudina + dolutegravir TRIUMEQ
Abacavir + zidovudina + lamivudina TRIZIVIR
Bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina BIKTARVY
Efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato ATRIPLA
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir alafenamida + emtricitabina GENVOYA
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxilo fumarato + emtricitabina STRIBILD
Emtricitabina + tenofovir alafenamida DESCOVY
Emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato TRUVADA
Rilpivirina + tenofovir alafenamida + emtricitabina ODEFSEY
Rilpivirina + tenofovir disoproxilo fumarato + emtricitabina COMPLERA
Zidovudina + lamivudina COMBIVIR

Figura 34-1

Resumen de fármacos antivirales. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
*Parte de una combinación a dosis fija. (*La figura continúa en la página siguiente*)

1. **Mecanismo de acción:** los virus de la influenza emplean una neuraminidasa específica que se inserta en la membrana celular del hospedador con la finalidad de liberar viriones recién formados. Esta enzima es esencial para el ciclo vital del virus. *Oseltamivir* y *zanamivir* inhiben de forma selectiva la neuraminidasa, con lo que previenen la liberación de nuevos viriones y su diseminación de una célula a otra.
2. **Farmacocinética:** *oseltamivir* es un profármaco con actividad oral que se hidroliza con rapidez por el hígado a su forma activa. *Zanamivir* no tiene actividad oral y se administra mediante inhalación. Ambos fármacos se eliminan sin cambio en la orina (figura 34-2).
3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes de *oseltamivir* son molestias gastrointestinales y náusea, que pueden aliviarse al tomar el fármaco con alimentos. Ocurre irritación de las vías respiratorias con *zanamivir*. Debe usarse con precaución en individuos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que puede ocurrir broncoespasmo.
4. **Resistencia:** se han identificado mutaciones de la enzima neuraminidasa en adultos tratados con cualquiera de los inhibidores de la neuraminidasa. Sin embargo, estos mutantes suelen ser menos infecciosos y virulentos que el tipo silvestre.

B. Antivirales adamantanos

El espectro terapéutico de los derivados de adamantano, *amantadina* y *rimantadina*, se limita a las infecciones por influenza A. Debido a la resistencia generalizada, los adamantanos no se recomiendan en Estados Unidos para el tratamiento o la profilaxis de la influenza A.

C. Ribavirina

Ribavirina, un análogo de guanosina sintético, es efectivo contra un amplio espectro de virus de ARN y ADN. Por ejemplo, *ribavirina* se usa en el tratamiento de los lactantes y niños pequeños inmunosuprimidos con infecciones graves por VSR. *Ribavirina* también es efectiva en las infecciones crónicas con hepatitis C cuando se usa en combinación con otros antivirales de acción directa.

1. **Mecanismo de acción:** *rivabirina* inhibe la replicación de los virus de ARN y ADN. El fármaco se fosforila primero a los derivados 5′fosfato. El producto principal trifosfato de *ribavirina* ejerce su acción antiviral al inhibir la formación de trifosfato de guanosina, previniendo el recubrimiento del ARN mensajero (ARNm) viral y bloqueando la polimerasa de ARN dependiente de ARN.
2. **Farmacocinética:** *ribavirina* es efectiva por vía oral y por inhalación. Se usa un

aerosol en el tratamiento de la infección por VSR. La absorción aumenta si el fármaco se toma con una comida grasosa. El fármaco y sus metabolitos se eliminan en la orina (figura 34-3).

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos de *ribavirina* incluyen anemia transitoria dependiente de la dosis. También se ha informado bilirrubina elevada. El aerosol puede ser más seguro, aunque la función respiratoria en lactantes puede deteriorase rápidamente después de iniciar el tratamiento con aerosol. Por lo tanto, la monitorización es esencial. *Ribavirina* está contraindicado en el embarazo (figura 34-4).

III. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VIRALES HEPÁTICAS

Los virus de la hepatitis identificados en la actualidad (A, B, C, D y E) tienen cada uno su patogénesis, que implican de forma específica la replicación en los hepatocitos y su destrucción. De este grupo, la hepatitis B (un virus ADN) y la hepatitis C (un virus ARN) son las causas más frecuentes de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (figura 34-5) y son las únicas infecciones virales hepáticas para las que hay tratamiento disponible en la actualidad. [Nota: la hepatitis A es una infección que se encuentra con frecuencia causada por la ingestión oral del virus, pero no es una enfermedad crónica]. La hepatitis B crónica puede tratarse con *peginterferón-α-2a*, que se inyecta por vía subcutánea una vez a la semana. El tratamiento oral para el virus de la hepatitis B crónica incluye *lamivudina, adefovir, entecavir* y *tenofovir* (*véase* la sección VIII para *tenofovir*). El tratamiento preferido para el virus de la hepatitis C (VHC) crónica es una combinación de antivirales de acción directa, cuya selección se basa en el genotipo de la hepatitis C. En ciertos casos, se añade *ribavirina* al esquema de antivirales de acción directa para potenciar la respuesta virológica. Con la introducción de nuevos antivirales de acción directa, ya no se acostumbra usar *interferón α pegilado* en el VHC y no se recomienda en las guías actuales debido a su eficacia inferior y mala tolerabilidad.

Figura 34-2

Administración y destino de *oseltamivir* y *zanamivir*.

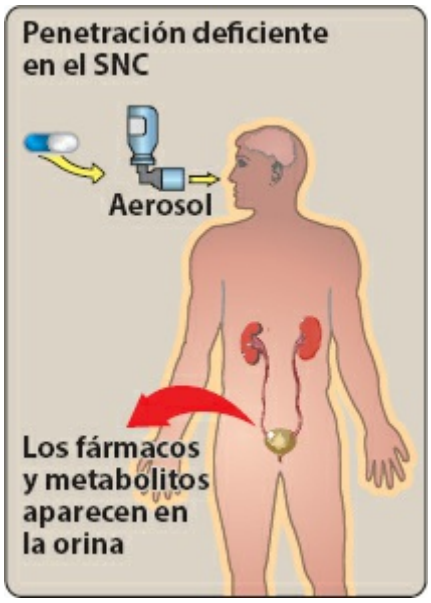


Figura 34-3

Administración y destino de *ribavirina*.

IV. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

A. Interferones

Los interferones son una familia de glucoproteínas inducibles que ocurren naturalmente e interfieren con la capacidad de los virus de infectar las células. Los

interferones se sintetizan mediante tecnología de ADN recombinante. Existen al menos tres tipos de interferones, α, β y γ (figura 34-6). En las formulaciones "pegiladas", bis-monometoxi polietilenglicol se ha unido de forma covalente a *interferón-α* para aumentar el tamaño de la molécula. El mayor tamaño de la molécula retrasa la absorción del lugar de inyección, prolonga la duración de acción del fármaco y también disminuye su depuración.

1. **Mecanismo de acción:** el mecanismo antiviral se entiende de forma parcial. Al parecer implica la inducción de las enzimas de las células hospedadoras que inhiben la traducción de ARN viral, lo que a la larga conduce a la degradación del ARNm y ARNt virales.
2. **Usos terapéuticos:** *peginterferón alfa-2a* está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por VHB. También está indicado para el tratamiento del VHC en combinación con otros agentes, aunque su uso es infrecuente debido a la disponibilidad de agentes más efectivos.

Figura 34-4

Ribavirina causa efectos teratógenos.

3. **Efectos adversos:** estos incluyen síntomas similares a gripe, como fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y alteraciones GI. La fatiga y la depresión mental son frecuentes. Las principales toxicidades limitantes de la dosis son supresión de la médula ósea, fatiga y pérdida de peso profundas, neurotoxicidad caracterizada por somnolencia y alteraciones conductuales, trastornos autoinmunitarios como tiroiditis y, en casos raros, problemas cardiovasculares como insuficiencia cardiaca.

B. Lamivudina

Este análogo de citosina es un inhibidor tanto del virus de la hepatitis B (VHB) como de las transcriptasas inversas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Lamivudina* debe ser fosforilada por las enzimas celulares del hospedador a la forma de trifosfato (activa). Este compuesto inhibe de forma competitiva la polimerasa de ADN dependiente de ARN del virus de hepatitis B. Al igual que con muchos análogos nucleotídicos, la vida media intracelular del trifosfato es muchas horas más larga que su vida media plasmática. La tasa de resistencia del VHB es

elevada después del tratamiento a largo plazo con *lamivudina* y por lo tanto ya no se recomienda *lamivudina* en las guías actuales para hepatitis B.

C. Adefovir

Adefovir es un análogo nucleotídico que es fosforilado por cinasas celulares a difosfato de adefovir, que se incorpora entonces al ADN viral. Esto conduce a la terminación del alargamiento de la cadena y previene la replicación del VHB. *Adefovir* se administra una vez al día y se excreta por vía renal a través de filtración glomerular y secreción tubular. Al igual que con otros agentes, la descontinuación de *adefovir* puede resultar en una exacerbación intensa de la hepatitis. Puede ocurrir nefrotoxicidad con su uso crónico y debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal existente. *Adefovir* ya no se recomienda en las guías actuales de hepatitis B debido a su menor eficacia en comparación con otros agentes.

D. Entecavir

Entecavir es un análogo del nucleósido guanosina para el tratamiento de la infección por el VHB. Después de la fosforilación intracelular al trifosfato, compite con el sustrato natural, trifosfato de desoxiguanosina, para transcriptasa inversa viral. *Entecavir* es efectivo contra cepas resistentes a *lamivudina* del VHB y se dosifica una vez al día. El fármaco se excreta de forma primaria sin cambios en la orina y se requieren ajustes a la dosis en la disfunción renal. El uso concomitante de fármacos con toxicidad renal debe evitarse.

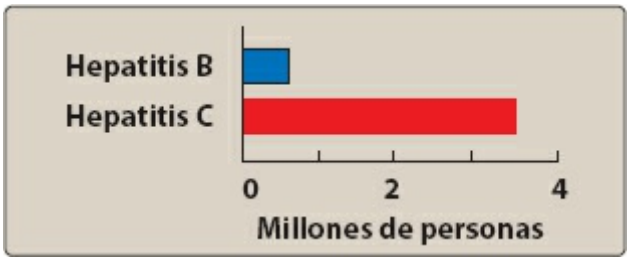


Figura 34-5

La prevalencia de la hepatitis B y C crónica en Estados Unidos.

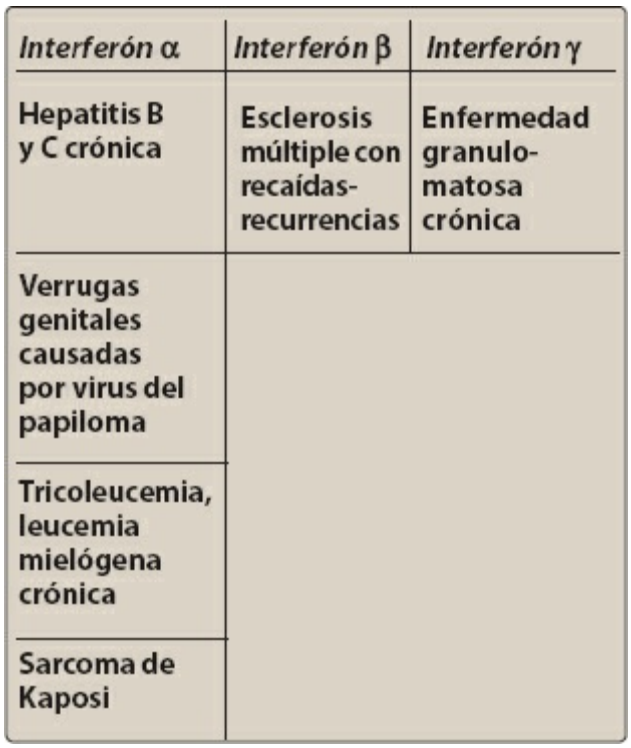


Figura 34-6

Algunas indicaciones aprobadas para *interferón*.

V. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) entra al hepatocito después de su interacción con factores de entrada celular. Una vez dentro de la célula, se libera un genoma viral de la nucleocápside y una poliproteína de VHC se traduce usando el sitio de entrada del ribosoma interno. La poliproteína se escinde entonces por las proteasas celulares y virales para arrogar proteínas estructurales y no estructurales. Las proteínas centrales NS3 y NS5A forman el complejo de replicación en las gotículas lipídicas y sirven como las matrices sobre las que la polimerasa de ARN replique el genoma viral, que se empaca entonces en glucoproteínas de envoltura antes de la secreción no citolítica de los viriones maduros. Están disponibles varios agentes antivirales de acción directa que se dirigen a la proteasa de NS3/NS4A, polimerasa NS5B y NS5A que participan en la replicación y ensamblaje del virus de la hepatitis C.

NOMBRE(S) GENÉRICO(S)	MARCA(S) COMERCIAL(ES)	GENOTIPOS DE VHC APROBADOS
Elbasvir/grazoprevir	Zepatier	1, 4
Glecaprevir/pibrentasvir	Mavyret	1, 2, 3, 4, 5, 6
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Technivie	4
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir	Viekira Pak, Viekira XR	1
Sofosbuvir + daclatasvir	Sovaldi + Daklinza	1, 3
Sofosbuvir/ledipasvir	Harvoni	1, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir	Epclusa	1, 2, 3, 4, 5, 6
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Vosevi	1, 2, 3, 4, 5, 6

Figura 34-7

Combinaciones de agentes antivirales de acción directa para tratamiento del virus de la hepatitis C. VHC = virus de la hepatitis C.

El tratamiento de combinación con antivirales de acción directa es necesario para optimizar las tasas de respuesta del tratamiento para VHC. Las combinaciones actuales emplean múltiples antivirales de acción directa que se dirigen a las diferentes etapas del ciclo vital del VHC al mismo tiempo (figura 34-7). Con el tratamiento en combinación, estos agentes son capaces de suprimir de forma colectiva tanto las poblaciones virales de tipo silvestre como las resistentes a fármacos. Ciertas combinaciones pueden tener una eficacia diferente con base en el genotipo de VHC. Se anticipa que estén disponibles agentes adicionales en el futuro cercano. Para un resumen de las guías y esquemas actuales recomendados en escenarios específicos, *véase* www.hcvguidelines.org.

A. Inhibidores de la proteasa NS3/NS4A

La proteasa de serina viral NS3/NS4A es crucial para procesar la poliproteína única codificada por ARN de VHC en proteínas con actividad individual, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Sin estas proteínas de serina, no ocurre replicación de ARN y el ciclo vital del VHC se altera de forma efectiva. *Paritaprevir* (que requiere *ritonavir, grazoprevir, voxilaprevir* y *glecaprevir* son antivirales de acción directa que inhiben la proteasa de serina NS3/NS4A como su mecanismo primario de acción. [Nota: los inhibidores de proteasa de VHC a menudo tienen el sufijo "previr"]. Estos fármacos tienen una menor barrera a la resistencia que otros agentes, como *sofosbuvir.* El uso de los inhibidores de la proteasa del VHC presenta un potencial significativo para interacciones fármaco-fármaco debido a su metabolismo por las enzimas CYP3A. Los efectos adversos de los inhibidores de proteasa NS3/NS4A incluyen exantema, prurito, náusea, fatiga y anemia.

B. Inhibidores de la polimerasa NS5B

NS5B es la única polimerasa de ARN responsable de la replicación del VHC y se procesa con otras proteínas del VHC en un polipéptido individual por la proteasa de serina NS3/NS4A viral. Hay dos tipos de inhibidores de la polimerasa de ARN NS5B: análogos nucleosídicos/nucleotídicos que compiten por el sitio activo de la enzima y análogos no nucleosídicos que se dirigen a sitios alostéricos. *Sofosbuvir* es a la fecha el único inhibidor de la polimerasa nucleotídico NS5B para el tratamiento de la infección por VHC y *dasabuvir* es el único análogo no nucleosídico. [Nota: los inhibidores NS5B a menudo terminan en "buvir"]. Los inhibidores de la polimerasa NS5B son bien tolerados con pocos efectos adversos.

C. Inhibidores del complejo de replicación NS5A

NS5A es una proteína viral que es esencial para la replicación y ensamblaje de ARN de VHC. Su función en la replicación parece ser la formación de una red membranosa a lo largo de la proteína viral NS4B y esta red proporciona una plataforma para replicación. Los inhibidores NS5A disponibles en la actualidad incluyen *ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir, pibrentasvir* y *daclatasvir.*

[Nota: los inhibidores de NS5A a menudo terminan en "asvir"]. Con la excepción de *daclatasvir*, estos agentes están todos coformulados con otros antivirales de acción directa (*véase* la figura 34-7). Los inhibidores de NS5A tienen una variedad de interacciones farmacológicas clínicamente significativas debido a su metabolismo por isoenzimas CYP450 hepáticas e inhibición de la P-glucoproteína (P-gp). Por ejemplo, *daclatasvir* se metaboliza extensamente por las enzimas CYP3A4 hepáticas y el fármaco está contraindicado en combinación con inductores CYP3A4 fuertes debido al potencial de una eficacia reducida. Además, la dosis de *daclatasvir* debe disminuirse cuando se administra con inhibidores CYP3A4 fuertes y aumentarse cuando se coadministra con inductores CYP3A4 moderados. La absorción de *ledipasvir* se reduce cuando aumenta el pH gástrico. Los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones deben ya sea suspender estos agentes durante el tratamiento para VHC con *ledipasvir* o tomar el inhibidor de la bomba de protones con esquemas que contengan *ledipasvir* bajo condiciones de ayuno para asegurar que el pH gástrico esté en su punto más bajo al momento de la administración del fármaco.

D. Ribavirina

Ribavirina está aprobada para el tratamiento del VHC crónico cuando se usa en combinación con *interferón* estándar o *pegilado* o con antivirales de acción directa. *Ribavirina*, un análogo de guanosina, mejora la depuración viral, disminuye las tasas de recaída y mejora las tasas de respuesta virológica sostenida cuando se usa en combinación con otros agentes. La adición de *ribavirina* a los esquemas basados en antivirales de acción directa se basa en genotipo/subtipo de VHC, estado de cirrosis, estado mutacional y antecedentes de tratamiento. A pesar de su uso en pacientes con VHC por más de 20 años, el o los mecanismos precisos por los cuales *ribavirina* mejora los resultados se desconocen. *Ribavirina* sigue siendo un componente importante del tratamiento para VHC, incluso en la edad del tratamiento con antivirales de acción directa. No se sabe si el uso de *ribavirina* será necesario con futuros antivirales de acción directa. La dosis de *ribavirina* siempre se basa en el peso y se administra en dos dosis diarias divididas con alimentos.

VI. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CON VIRUS DEL HERPES

Los virus del herpes se relacionan con un amplio espectro de enfermedades, por ejemplo, fuegos labiales, encefalitis viral e infecciones genitales. Los fármacos que son efectivos contra estos virus ejercen sus acciones durante la fase aguda de las infecciones virales y carecen de efecto durante la fase latente.

A. Aciclovir

Aciclovir es el agente terapéutico antiherpético prototípico. El virus del herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, virus de varicela zóster (VVZ) y algunas infecciones mediadas por virus de Epstein-Barr son sensibles a *aciclovir*. Es el tratamiento de

elección en la encefalitis por VHS. El uso más frecuente de *aciclovir* es en el tratamiento de las infecciones por herpes genital. También se administra de forma profiláctica a pacientes seropositivos antes de trasplante de médula ósea y después de trasplante cardiaco para proteger a estos individuos de infecciones herpéticas.

1. **Mecanismo de acción:** *aciclovir*, un análogo de guanosina, se monofosforila en la célula por la enzima codificada por herpesvirus timidina cinasa (figura 34-8). Por lo tanto, las células infectadas con virus son más susceptibles. El análogo de monofosfato se convierte a las formas di y trifosfato por las cinasas de las células hospedadoras. Trifosfato de aciclovir compite con trifosfato de desoxiguanosina como un sustrato para la polimerasa de ADN viral y en sí mismo se incorpora en el ADN viral, causando terminación prematura de la cadena de ácido desoxirribonucleico.

2. **Farmacocinética:** *aciclovir* se administra por las vías intravenosa (IV), oral o tópica. [Nota: la eficacia de las aplicaciones tópicas es cuestionable]. El fármaco se distribuye bien a lo largo del cuerpo, incluyendo el líquido cefalorraquídeo (LCR). *Aciclovir* se metaboliza parcialmente a un producto inactivo. La excreción hacia la orina ocurre tanto por filtración glomerular como por secreción tubular (figura 34-9). *Aciclovir* se acumula en pacientes con insuficiencia renal. El valiléster *valaciclovir* tiene mayor biodisponibilidad oral que *aciclovir*. Este éster se hidroliza rápidamente a *aciclovir* y alcanza concentraciones de este comparables a las de *aciclovir* después de la administración intravenosa.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos del tratamiento con *aciclovir* dependen de la vía de administración. Por ejemplo, puede ocurrir irritación local por su aplicación tópica; pueden resultar cefalea, diarrea, náusea y vómito después de su administración oral. Puede ocurrir disfunción renal transitoria a mayores dosis o en un paciente deshidratado que recibe el fármaco por vía intravenosa.

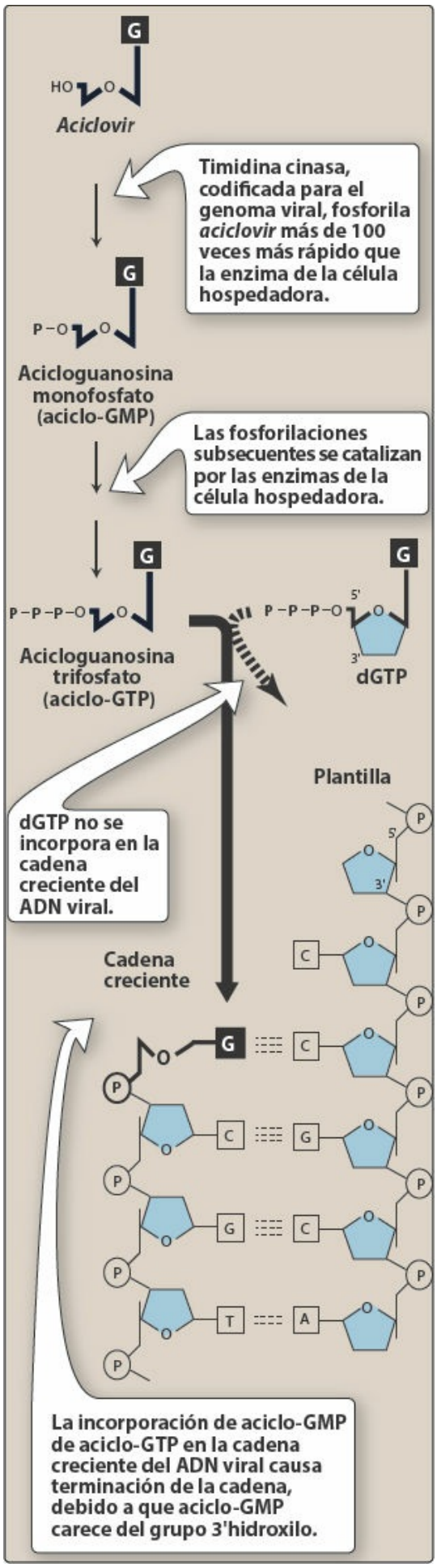

G
HO
O
Aciclovir
Timidina cinasa, codificada para el genoma viral, fosforila *aciclovir* más de 100 veces más rápido que la enzima de la célula hospedadora.
G
P–O
O
Acicloguanosina monofosfato (aciclo-GMP)
Las fosforilaciones subsecuentes se catalizan por las enzimas de la célula hospedadora.
G
P–P–P–O
O
Acicloguanosina trifosfato (aciclo-GTP)
G
P–P–P–O
5'
O
3'
dGTP
Plantilla
dGTP no se incorpora en la cadena creciente del ADN viral.
Cadena creciente
P
5'
O
3'
C
G
T
A
La incorporación de aciclo-GMP de aciclo-GTP en la cadena creciente del ADN viral causa terminación de la cadena, debido a que aciclo-GMP carece del grupo 3'hidroxilo.

Figura 34-8

Incorporación de *aciclovir* al ADN viral replicante, que causa terminación de la cadena. dGTP = trifosfato de desoxiguanosina.

4. **Resistencia:** se han encontrado timidina cinasa alterada o deficiente y polimerasas de ADN en algunas cepas virales resistentes y se aíslan más a menudo de pacientes inmunocomprometidos. Ocurre resistencia cruzada a otros agentes en esta familia.

B. Cidofovir

Cidofovir está indicado para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con sida. [Nota: CMV es un miembro de la familia de herpesvirus.] *Cidofovir* es un análogo nucleótido de citosina, cuya fosforilación no depende de enzimas virales o celulares. Inhibe la síntesis de ADN viral. La eliminación lenta del metabolito intracelular activo permite intervalos de dosificación prolongados y elimina el acceso venoso permanente necesario para el tratamiento con *ganciclovir*. *Cidofovir* se administra por vía intravenosa. *Cidofovir* produce toxicidad renal significativa (figura 34-10) y está contraindicado en pacientes con afección renal preexistente y aquellos que toman fármacos nefrotóxicos. También ocurren neutropenia y acidosis metabólica. Se coadministran *probenecid* oral y solución salina normal IV con *cidofovir* para reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Desde la introducción del tratamiento antirretroviral altamente activo, la prevalencia de infecciones por CMV en hospedadores inmunocomprometidos ha declinado de forma marcada, al igual que la importancia de *cidofovir* en el tratamiento de estos pacientes.

C. Foscarnet

A diferencia de la mayoría de los agentes antivirales, *foscarnet* no es un análogo de purina o piramidina. En lugar de ello, es un derivado pirofosfato y no requiere activación por cinasas virales (o celulares). *Foscarnet* está aprobado para retinitis por CMV en hospedadores inmunocomprometidos y para infecciones por VHS resistentes a *aciclovir*. *Foscarnet* funciona al inhibir de forma reversible las polimerasas de ADN y ARN virales, con lo que interfiere con la síntesis de ADN y ARN virales. La mutación de la estructura de polimerasa es responsable por los virus resistentes. *Foscarnet* tiene una mala absorción por vía oral y debe inyectarse por vía intravenosa. También debe administrarse con frecuencia para evitar recaídas cuando las concentraciones plasmáticas caen. Se dispersa a lo largo del cuerpo y más de 10% entra en la matriz ósea, a partir de la cual se dispersa lentamente. El fármaco original se elimina mediante filtración glomerular y secreción tubular (figura 34-11). Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad, anemia, náusea y fiebre. Debido a quelación con cationes divalentes, también se observan hipopotasemia e hipomagnesemia. Además, se han informado hipopotasemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, convulsiones y arritmias.

D. Ganciclovir

Ganciclovir es un análogo de *aciclovir* que tiene mayor actividad contra CMV. Se usa para el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos y para profilaxis de CMV en pacientes de trasplante.

1. **Mecanismo de acción:** al igual que *aciclovir, ganciclovir* es activado mediante la conversión al trifosfato nucleósido por enzimas virales y celulares. El nucleótido inhibe la polimerasa de ADN viral y puede incorporarse en el ADN resultando en una terminación de cadena.

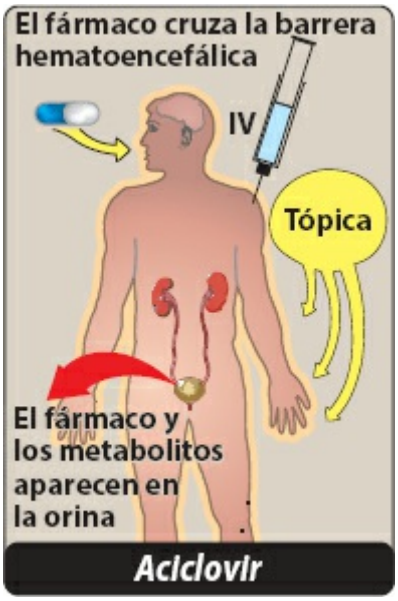


Figura 34-9

Administración y destino de *aciclovir*. IV = intravenoso.

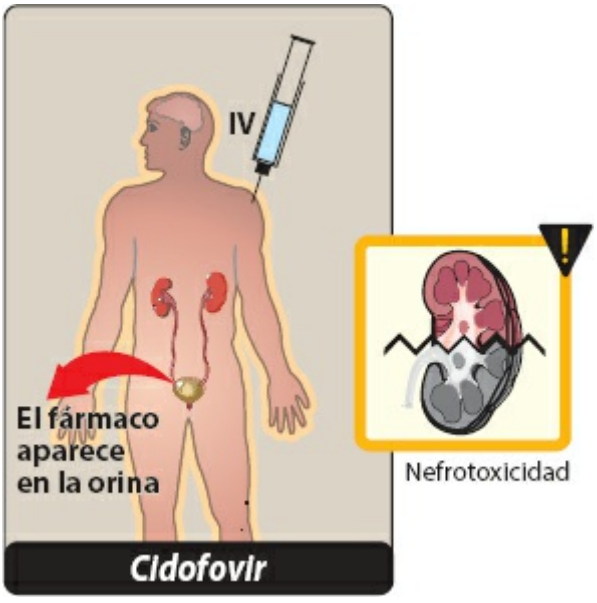


Figura 34-10

Administración, destino y toxicidad de *cidofovir*. IV = intravenoso.

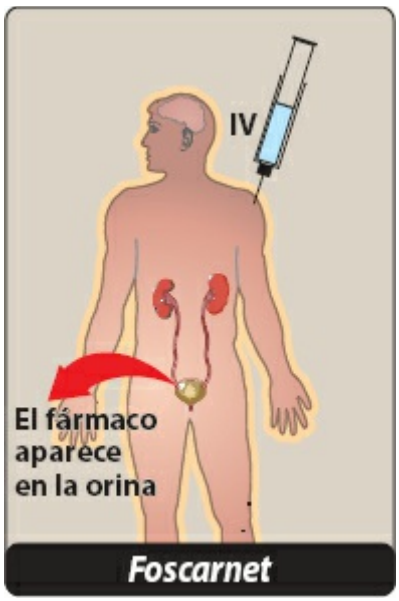


Figura 34-11

Administración y destino de *foscarnet*.

2. **Farmacocinética:** *ganciclovir* se administra por vía IV y se distribuye a lo largo del cuerpo, lo que incluye LCR. La excreción en la orina ocurre a través de filtración glomerular y secreción tubular (figura 34-12). Al igual que *aciclovir, ganciclovir* se acumula en pacientes con insuficiencia renal. *Valganciclovir*, un fármaco oral, es el éster valil de *ganciclovir.* Al igual que *valaciclovir, valganciclovir* tiene una alta biodisponibilidad oral, debido a hidrólisis rápida en el intestino y el hígado después de la administración oral conduce a concentraciones elevadas de *ganciclovir*.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos incluyen neutropenia grave dependiente de la dosis. *Ganciclovir* es carcinógeno además de teratógeno y se acompaña de una advertencia de caja para su uso en el embarazo.

4. **Resistencia:** se han detectado cepas resistentes de CMV que tienen menores concentraciones de trifosfato de ganciclovir.

E. Penciclovir y famciclovir

Penciclovir es un derivado de nucleósido de guanosina acíclico que tiene actividad contra VHS-1, VHS-2 y VVZ. *Penciclovir* se administra por vía tópica (figura 34-13). Se monofosforila por timidinacinasa viral y las enzimas celulares forman trifosfato de nucleosidasa, que inhibe la polimerasa de ADN de VHS. Trifosfato de penciclovir tiene una vida media intracelular mucho más prolongada que trifosfato de aciclovir. *Penciclovir* se absorbe de forma insignificante con su aplicación tópica y es bien tolerado. *Famciclovir*, otro análogo acíclico de 2'desoxiguanosina, es un profármaco que se metaboliza a *penciclovir* activo. El espectro antiviral es similar al de *ganciclovir* y se ha aprobado para el tratamiento del herpes zóster agudo, infección genital por VHS y herpes labial recurrente. El fármaco tiene efectividad oral (figura 34-13). Los efectos adversos incluyen

cefalea y náusea.

F. Trifluridina

Trifluridina es un análogo del nucleósido de pirimidina fluorinado que tiene una estructura similar a timidina. Una vez que se convierte a trifosfato, se cree que el agente inhibe la incorporación de trifosfato de timidina al ADN viral y, en menor grado, conduce a la síntesis del ADN defectuoso que hace que el virus sea incapaz de replicarse. *Trifluridina* tiene actividad contra VHS-1, VHS-2 y virus de vacuna. Está indicado para el tratamiento de la queratoconjuntivitis por VHS y queratitis epitelial recurrente. Debido a que la forma de trifosfato de *trifluridina* también puede incorporar cierto grado de ADN celular, el fármaco es demasiado tóxico para su uso sistémico. Por lo tanto, el uso de *trifluridina* se restringe a una preparación oftálmica tópica. Su vida media breve requiere que el fármaco se aplique con frecuencia. Los efectos adversos incluyen una irritación transitoria del ojo y edema palpebral (del párpado).

En la figura 34-14 se resumen algunos agentes antivirales selectos.

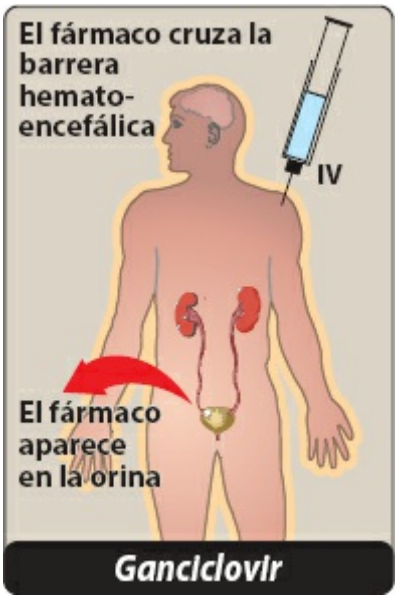


Figura 34-12

Administración y destino de *ganciclovir*.

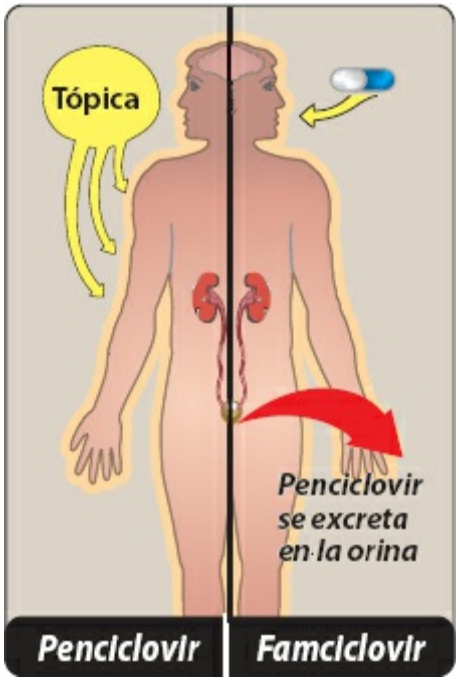


Figura 34-13

Administración y destino de *penciclovir* y *famciclovir*.

Fármaco antiviral	Mecanismo de acción	Virus o enfermedades afectadas
Aciclovir	Se metaboliza a trifosfato de aciclovir, que inhibe la polimerasa de ADN viral	Herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus
Amantadina	Bloque del canal iónico de la proteína M2 y su capacidad para modular el pH intracelular	Influenza A
Cidofovir	Inhibición de la polimerasa del ADN viral	Citomegalovirus; indicado solo para retinitis inducida por virus
Famciclovir	Igual que *penciclovir*	Herpes simple, varicela zóster
Foscarnet	Inhibición de la polimerasa y la transcriptasa inversa del ADN viral en el sitio de unión de pirofosfato	Citomegalovirus, herpes simple resistente a *aciclovir*, varicela zóster resistente a *aciclovir*
Ganciclovir	Inhibe la polimerasa de ADN viral	Citomegalovirus
Interferón α	Inducción de las enzimas celulares que interfieren con la síntesis de proteína viral	Hepatitis B y C, herpesvirus humano 8, virus del papiloma, sarcoma de Kaposi, tricoleucemia, leucemia mielógena crónica
Lamivudina	Inhibición de la polimerasa y la transcriptasa inversa del ADN viral	Hepatitis B (casos crónicos), virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
Oseltamivir	Inhibición de la neuraminidasa viral	Influenza A y B
Penciclovir	Metabolizado a trifosfato de penciclovir, que inhibe la polimerasa del ADN viral	Herpes simple
Ribavirina	Interferencia con ARN mensajero viral	Fiebre de Lassa, hantavirus (síndrome renal con fiebre hemorrágica), hepatitis C (en combinación con agentes antivirales de acción directa). VSR en niños y lactantes
Rimantadina	Bloqueo del canal iónico de proteína M2 y su capacidad para modular el pH intracelular	Influenza A
Valaciclovir	Igual que *aciclovir*	Herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus
Zanamivir	Inhibición de neuraminidasa viral	Influenza A y B

Figura 34-14

Resumen de agentes antivirales selectos. VSR = virus sincitial respiratorio

VII. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Antes de la aprobación de *zidovudina* en 1987, el tratamiento de las infecciones por VIH se enfocaba en disminuir la ocurrencia de infecciones oportunistas que causaban un alto grado de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sida. Hoy en día se entiende el ciclo vital del virus (figura 34-15) y se usa una combinación de fármacos para suprimir la replicación del VIH y restaurar el número de células CD4 y la inmunocompetencia del hospedador. Este esquema de múltiples fármacos suele denominarse como tratamiento antirretroviral, o (TAR) (figura 34-16). Hay cinco clases de fármacos antirretrovirales, cada una de las cuales se dirige a uno de los cuatros procesos virales. Estas clases de fármacos son inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), inhibidores de proteasa, inhibidores de entrada e inhibidores de integrasa. También hay dos potenciadores farmacocinéticos, también conocidos como "intensificadores", que carecen de actividad anti-VIH en sí mismos, pues más bien sirven para aumentar las concentraciones farmacológicas de agentes antirretrovirales administrados de forma concomitante y permiten una dosificación menos frecuente y menos variaciones de las concentraciones farmacológicas. El tratamiento inicial para VIH consiste de una combinación de dos INTI con un inhibidor de la integrasa, un INNTI o un inhibidor de la proteasa intensificado. La selección de la combinación apropiada se basa en 1) evitación del uso de dos agentes del mismo análogo nucleosídico; 2) evitación de toxicidades superpuestas y características genotípicas y fenotípicas de los virus; 3) factores del paciente, como síntomas de la enfermedad y enfermedades concurrentes; 4) impacto de interacciones farmacológicas; y 5) facilidad de cumplir con el esquema. Los objetivos del tratamiento son suprimir de forma máxima y duradera la replicación del ARN del VIH, restaurar y conservar la función inmunológica, reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con VIH y mejorar la calidad de vida.

VIII. INTI PARA TRATAR LA INFECCIÓN POR VIH

A. Revisión general de los INTI

Los INTI fueron los primeros agentes disponibles para tratar la infección por VIH y, a la fecha, el uso de dos de estos agentes es la base de la mayoría de los esquemas antirretrovirales iniciales. Los agentes disponibles incluyen *zidovudina, lamivudina, emtricitabina, tenofovir, didanosina, estavudina* y *abacavir.* Los INTI usados con mayor frecuencia son *tenofovir, abacavir, emtricitabina* y *lamivudina* y estos agentes son partes recomendadas de los esquemas iniciales para la mayoría de los pacientes con VIH. *Tenofovir disoproxilo fumarato* en combinación con *emtricitabina* también puede usarse para la profilaxis previa a la exposición en individuos en riesgo elevado de adquirir el virus de la inmunodeficiencia humana.

1. Mecanismo de acción: estos agentes son inhibidores de la transcriptasa inversa

del VIH. Los INTI son análogos de los ribósidos nativos (nucleósidos o nucleótidos que contienen ribosa), todos los cuales carecen de un grupo 3′hidroxilo. Una vez que entran en las células, se fosforilan por enzimas celulares al análogo trifosfato correspondiente, que se incorpora de forma preferencial al ADN viral por transcriptasa inversa (TI). Debido a que el grupo 3'hidroxi no está presente, no puede formarse un enlace 3′5′-fosfodiéster entre un trifosfato de nucleósido entrante y la cadena de ADN en crecimiento, con lo que termina el alargamiento de la cadena de ADN. Las afinidades de los fármacos para muchas de las polimerasas de ADN de la célula del hospedador son menores que para la transcriptasa inversa del VIH, aunque la polimerasa γ del ADN mitocondrial parece ser susceptible a concentraciones terapéuticas.

2. Farmacocinética: todos los INTI se administran por vía oral. [Nota: *zidovudina* también está disponible como una formulación intravenosa]. *Tenofovir* está disponible en dos diferentes formas de sales como *tenofovir disoproxilo fumarato* (TDF) y *tenofovir alafenamida* (TAF); ambos profármacos de *tenofovir*. El profármaco *tenofovir* se convierte por enzimas celulares linfoides a difosfato de tenofovir, que es la forma activa del fármaco y un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH. TAF alcanza una actividad anti-VIH mejorada a dosis menores que TDF, lo que resulta en un aumento de cinco a siete veces el difosfato intracelular en la célula linfoide y en menores concentraciones de *tenofovir* circulante en plasma. Debido a ello, TAF tiene menos efectos adversos (insuficiencia renal y pérdida de densidad mineral ósea) que TDF. Los INTI se excretan sobre todo por vía renal y todos requieren un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal excepto *abacavir*, que se metaboliza por la deshidrogenasa de alcohol y la glucuroniltransferasa.

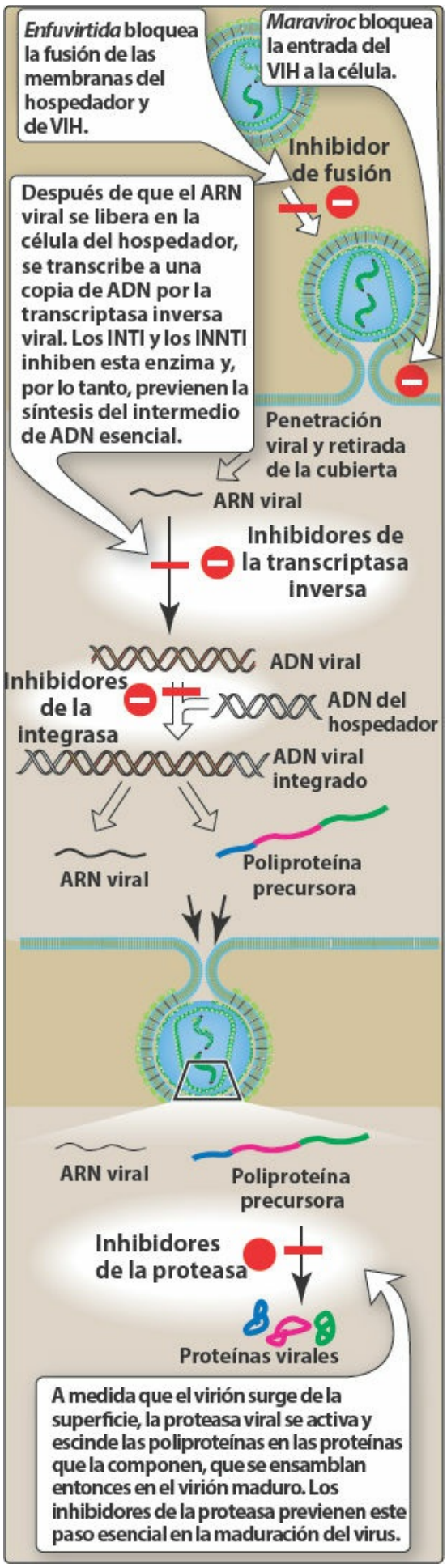

Enfuvirtida bloquea la fusión de las membranas del hospedador y de VIH.
Maraviroc bloquea la entrada del VIH a la célula.
Inhibidor de fusión
Después de que el ARN viral se libera en la célula del hospedador, se transcribe a una copia de ADN por la transcriptasa inversa viral. Los INTI y los INNTI inhiben esta enzima y, por lo tanto, previenen la síntesis del intermedio de ADN esencial.
Penetración viral y retirada de la cubierta
ARN viral
Inhibidores de la transcriptasa inversa
ADN viral
Inhibidores de la integrasa
ADN del hospedador
ADN viral integrado
ARN viral
Poliproteína precursora
ARN viral
Poliproteína precursora
Inhibidores de la proteasa
Proteínas virales
A medida que el virión surge de la superficie, la proteasa viral se activa y escinde las poliproteínas en las proteínas que la componen, que se ensamblan entonces en el virión maduro. Los inhibidores de la proteasa previenen este paso esencial en la maduración del virus.

Figura 34-15

Fármacos usados para prevenir que el VIH se replique. INTI = inhibidor nucleosídico y nucleotídico de la transcriptasa inversa; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa.

3. **Efectos adversos:** se cree que muchas toxicidades de los INTI se deben a la inhibición de la polimerasa del ADN mitocondrial en ciertos tejidos. Como regla general, los didesoxinucleósidos, como *didanosina* y *estavudina*, tienen una mayor afinidad por la polimerasa de ADN mitocondrial, lo que conduce a toxicidades como neuropatía periférica, pancreatitis y lipoatrofia. Debido a estas toxicidades mitocondriales, *didanosina* y *estavudina* rara vez se usan en los esquemas antirretrovirales actuales. Cuando se administra más de uno de estos agentes, se debe tener cuidado de evitar las toxicidades superpuestas. Todos los INTI se han relacionado con toxicidad hepática potencialmente letal caracterizada por acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis. *Abacavir* se relaciona con una reacción de hipersensibilidad, que afecta a aproximadamente 5% de los pacientes y suele caracterizarse por fiebre por fármacos, más un exantema, síntomas gastrointestinales, malestar o dificultad respiratoria (figura 34-17). Los individuos sensibilizados *nunca* deben volverse a exponer a *abacavir* debido a las reacciones de aparición rápida que pueden llevar a la muerte. Se cuenta con una prueba genética (HLA-B*5701) para la detección de pacientes con el potencial de esta reacción. En la figura 34-18 se muestran algunas reacciones adversas que suelen observarse con los análogos nucleosídicos.
4. **Interacciones farmacológicas:** debido a la excreción renal de los inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa, no hay muchas interacciones farmacológicas que se encuentren con estos agentes excepto por *zidovudina* y *tenofovir*.
5. **Resistencia:** la resistencia a los INTI está bien caracterizada y el patrón de resistencia más frecuente es una mutación en el codón de transcriptasa inversa viral 184, que confiere un grado elevado de resistencia a *lamivudina* y *emtricitabina* pero, de forma más importante, restaura la sensibilidad a *zidovudina* y *tenofovir*. Debido a que ocurren resistencia cruzada y antagonismo entre los agentes de la misma clase de análogos (timidina, citosina, guanosina y adenosina), el uso concomitante de agentes con el mismo objetivo análogo está contraindicado (p. ej., *zidovudina* y *estavudina* son ambos análogos de timidina y no deben usarse en conjunto).

Figura 34-16

Tratamiento antirretroviral para la terapéutica del VIH. [Nota: *elvitegravir* está coformulado con *cobicistat. Cobicistat* inhibe el metabolismo de *elvitegravir*, con lo que aumenta su concentración en el plasma].

IX. INNTI PARA TRATAR INFECCIÓN POR VIH

Estos agentes son inhibidores altamente selectivos, no competitivos, de la transcriptasa inversa del VIH. Se unen a la transcriptasa inversa del VIH en un sitio hidrófobo alostérico adyacente al sitio activo, lo que induce un cambio conformacional que resulta en inhibición de la enzima. No requieren activación por enzimas celulares. Estos fármacos tienen características comunes que incluyen resistencia cruzada con otros inhibidores de este tipo, interacciones farmacológicas y una incidencia elevada de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema. Los INNTI incluyen *nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravina* y *rilpivirina. Efavirenz* (figura 34-19) y *rilpivirina* se recomiendan en los esquemas antirretrovirales iniciales en ciertas situaciones clínicas. Por ejemplo, *efavirenz* es seguro para usarse en pacientes coinfectados con tuberculosis debido a su menor potencial de interacciones farmacológicas con rifamicinas y *rilpivirina* tiene el tamaño más pequeño de tableta, haciéndola ideal para pacientes con dificultades para tragar. *Etravirina* es un INNTI de segunda generación activo contra muchas cepas de VIH que son resistentes a los agentes de este tipo de primera generación; su uso se limita a pacientes que ya han recibido tratamiento para VIH y son resistentes a múltiples fármacos que tienen evidencia de replicación viral en curso. *Delaviridina* y *nevirapina* rara vez se usan debido a toxicidades o eficacia antiviral inferior.

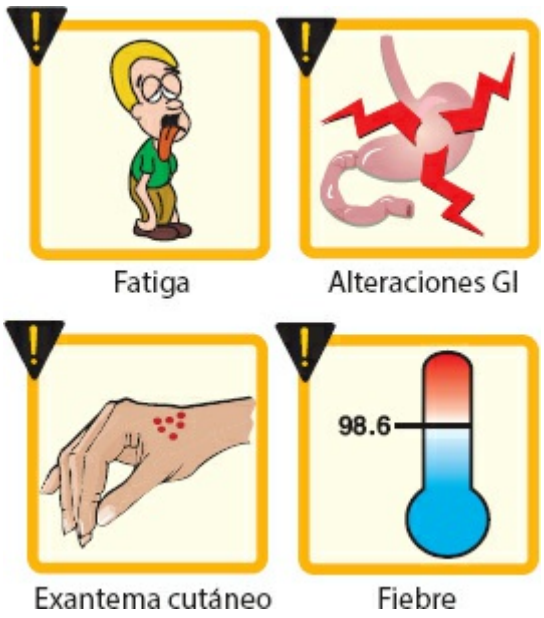


Figura 34-17

Reacciones de hipersensibilidad a *abacavir*.

X. INHIBIDORES DE PROTEASA USADOS PARA TRATAR INFECCIÓN POR VIH

Los inhibidores de la proteasa de VIH han alterado significativamente el curso de esta devastadora enfermedad viral. Poco después de su introducción, el número de muertes en Estados Unidos debido a sida disminuyó y sigue en declive (figura 34-20). Los inhibidores de proteasa disponibles incluyen *atazanavir, darunavir,*

fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y *tipranavir*. Sin embargo, las guías actuales de VIH solo enlistan unos cuantos seleccionados (p. ej., *atazanavir* o *darunavir*) debido a un mejor perfil de efectos adversos, eficacia virológica y facilidad de dosificación. Debido a su alta barrera genética a la resistencia, los inhibidores de proteasa se recomiendan en los esquemas iniciales en ciertas situaciones clínicas (p. ej., pacientes con cumplimiento incierto o cuando no se cuenta aún con los resultados de las pruebas de resistencia).

A. Generalidades

Estos potentes agentes tienen varias cualidades comunes que caracterizan su farmacología.

1. **Mecanismo de acción:** los fármacos en este grupo son inhibidores reversibles de la aspartilproteasa de VIH (retropepsina), que es la enzima viral responsable de la degradación de la poliproteína viral en una variedad de enzimas esenciales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y varias proteínas estructurales. La inhibición previene la maduración de las partículas virales y resulta en la producción de viriones no infecciosos.

2. **Farmacocinética:** las comidas ricas en grasa aumentan de forma sustancial la biodisponibilidad de algunos inhibidores de la proteasa, como *nelfinavir* y *saquinavir*, en tanto que la biodisponibilidad de *indinavir* disminuye y otros esencialmente no están afectados. Los inhibidores de la proteasa de VIH están todos unidos de forma sustancial a las proteínas plasmáticas. Estos agentes son substratos para la isoenzima CYP3A4, e inhibidores de la proteasa individuales también se metabolizan por otras isoenzimas CYP450. El metabolismo es extenso y se excreta muy poco fármaco sin cambio en la orina.

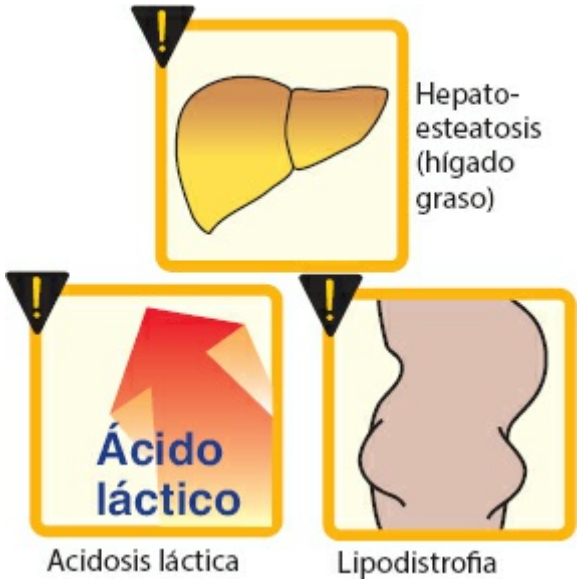


Figura 34-18

Algunas reacciones adversas de los análogos nucleosídicos.

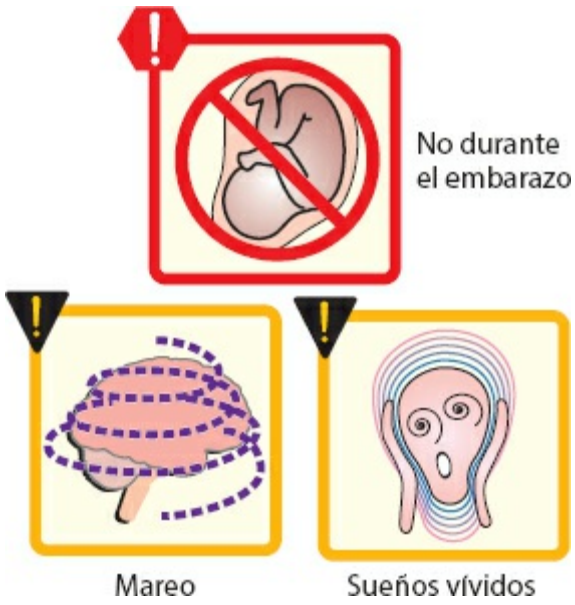


Figura 34-19

Reacciones adversas de *efavirenz*.

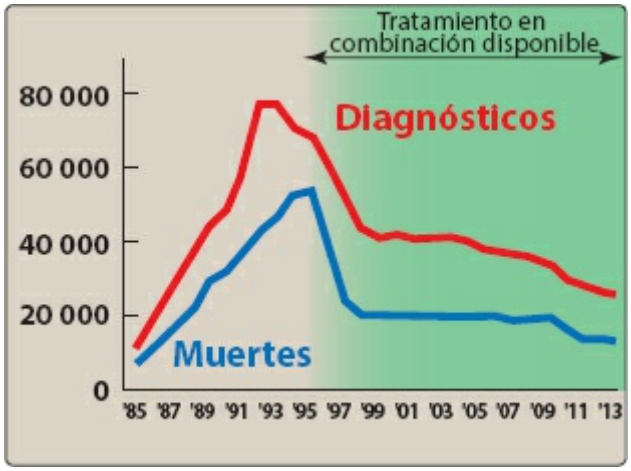


Figura 34-20

Número estimado de casos de sida y muertes debidas a sida en Estados Unidos. El fondo *verde* indica los años en que el tratamiento antirretroviral en combinación se volvió de uso común.

3. **Efectos adversos:** los inhibidores de la proteasa suelen causar náusea, vómito y diarrea (figura 34-21). También ocurren alteraciones en la glucosa y metabolismo de los lípidos, lo que incluye diabetes, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La administración crónica resulta en redistribución de la grasa, lo que incluye pérdida de grasa de las extremidades, acumulación de grasa en el abdomen y la base del cuello ("giba de búfalo"; figura 34-22) y aumento de las mamas. Estos cambios físicos pueden indicar a otros que el individuo está infectado con virus de la inmunodeficiencia humana.

4. **Interacciones farmacológicas:** las interaccione farmacológicas son un problema frecuente con los inhibidores de la proteasa, debido a que son sustratos y también son inhibidores potentes de las isoenzimas CYP450. Los

fármacos que dependen del metabolismo para su terminación de acción pueden acumularse a concentraciones tóxicas. Algunos ejemplos de interacciones potencialmente peligrosas con los inhibidores de la proteasa incluyen rabdomiólisis por *simvastatina* o *lovastatina*, sedación excesiva por *midazolam* o *triazolam* y depresión respiratoria por *fentanilo* (figura 34-23). Otras interacciones farmacológicas que requieren una modificación de la dosis y uso prudente incluyen *warfarina*, *sildenafilo* y *fenitoína* (figura 34-24). Además, los inductores de las isoenzimas CYP450 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del inhibidor de proteasa a concentraciones subóptimas, lo que contribuye a fracasos del tratamiento. Así, los fármacos como *rifampicina* y *hierba de San* Juan también están contraindicados con inhibidores de la proteasa.

5. **Resistencia:** ocurre resistencia como una acumulación de mutaciones escalonadas del gen de proteasa. Las mutaciones iniciales resultan en una menor capacidad del virus para replicarse, pero a medida que las mutaciones se acumulan, emergen los viriones con concentraciones elevadas de resistencia a los inhibidores de proteasa. Las concentraciones subóptimas de inhibidores de proteasa resultan en la aparición más rápida de las cepas resistentes.

B. Atazanavir

Atazanavir se absorbe bien después de su administración oral. Debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción y la biodisponibilidad. *Atazanavir* requiere un ambiente ácido para la absorción. Así, *atazanavir* no potenciado está contraindicado con el uso actual de los inhibidores de la bomba de protones y su administración debe espaciarse de los bloqueadores H_2 y los antiácidos. *Atazanavir* puede potenciarse con *ritonavir* o *cobicistat.* El fármaco tiene una unión estrecha a proteínas y pasa por metabolismo extenso por las isoenzimas CYP3A4. Se excreta sobre todo en la bilis. Tiene una vida media de unas 7 horas, pero puede administrarse una vez al día. *Atazanavir* es un inhibidor competitivo de la glucuroniltransferasa y se sabe que la hiperbilirrubinemia benigna y la ictericia son efectos adversos. Además, el fármaco puede prolongar el intervalo PR en el electrocardiograma. *Atazanavir* exhibe un menor riesgo de hiperlipidemia en comparación con otros inhibidores de la proteasa.

Figura 34-21

Algunos efectos adversos de los inhibidores de proteasa del VIH.

Figura 34-22

Acumulación de la grasa en la base del cuello en un paciente que recibe un inhibidor de proteasa.

C. Darunavir

Darunavir se coadministra con *cobicistat* o una dosis baja de *ritonavir*. *Darunavir* está aprobado para el tratamiento inicial en pacientes infectados con VIH que no han recibido tratamiento previo, así como para el tratamiento de pacientes que ya han recibido fármacos pero tienen VIH resistente a otros inhibidores de la proteasa. *Darunavir* debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción. La vida de eliminación es de 15 horas cuando se combina con *ritonavir*. *Darunavir* se metaboliza extensamente por las enzimas CYP3A y también es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4. Los efectos adversos son similares a los de otros inhibidores de la proteasa. Además, el tratamiento con *darunavir* se ha relacionado con exantema.

Se presenta un resumen de los inhibidores de la proteasa en la figura 34-25.

XI. INHIBIDORES DE LA ENTRADA

A. Enfuvirtida

Enfuvirtida es un inhibidor de fusión. Para que el VIH logre acceder a la célula del hospedador, debe fusionar su membrana con la de la célula del hospedador. Esto se logra con cambios en la conformación de la glucoproteína de transmembrana viral gp41, que ocurre cuando el VIH se une a la superficie de la célula del

hospedador. *Enfuvirtida* es un polipéptido que se une a gp41, lo que previene el cambio conformacional. *Enfuvirtida*, en combinación con otros agentes antivirales, está indicada para el tratamiento de pacientes que ya han recibido medicamentos con evidencia de replicación viral a pesar de la farmacoterapia antirretroviral en curso. Al ser un péptido, debe administrarse por vía subcutánea. La mayoría de los efectos adversos se relacionan con la inyección, lo que incluye dolor, eritema, induración y nódulos, que ocurren en casi todos los pacientes. *Enfuvirtida* debe reconstituirse antes de su administración.

B. Maraviroc

Maraviroc es un inhibidor de la entrada que bloquea el correceptor CCR5 que trabaja con gp41 para facilitar la entrada del VIH a través de la membrana y al interior de la célula. El VIH puede expresar preferencia ya sea por el correceptor CCR5 o el correceptor CXCR4 o ambos (dual trópico). Antes de usar *maraviroc*, se requiere una prueba para determinar tropismo viral para distinguir si la cepa del VIH usa el correceptor CCR5, el correceptor CSCR4 o su dual trópico. Solo cepas de VIH que usan CCR5 para acceder a la célula pueden tratarse exitosamente con *maraviroc.* El fármaco se absorbe bien después de su administración oral. *Maraviroc* se metaboliza sobre todo por la isoenzima hepática CYP3A y la dosis debe reducirse cuando se administra con la mayoría de los inhibidores de la proteasa o inhibidores cYP450 fuertes. A la inversa, debe aumentarse en pacientes que reciben *efavirenz, etravirina* o inductores CYP450 potentes. *Maraviroc* generalmente se tolera bien. El fármaco se ha relacionado con hepatotoxicidad grave, que puede ir precedida por fiebre o exantema. Se recomienda la vigilancia de la función hepática.

Figura 34-23

Fármacos que no deben coadministrarse con ningún inhibidor de la proteasa.

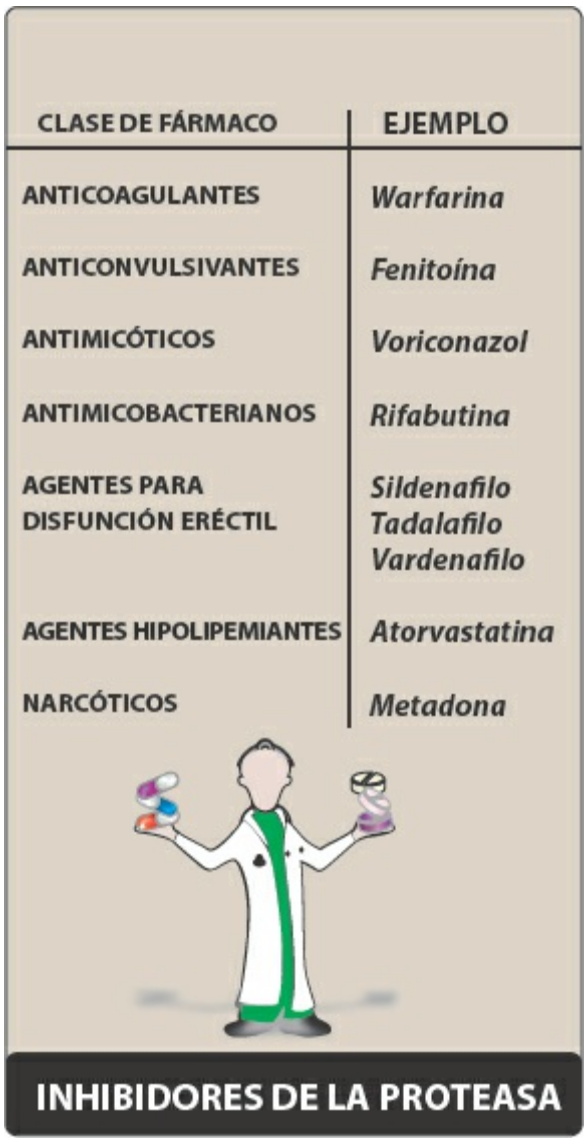


Figura 34-24

Fármacos que requieren modificaciones de la dosis o uso cauteloso con cualquier inhibidor de la proteasa.

XII. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y bictegravir son inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa, a menudo conocidos como inhibidores de la integrasa. Estos agentes funcionan al inhibir la inserción de ADN proviral en el genoma de la célula del hospedador. El sitio activo de la enzima integrasa se une al ADN de la célula del hospedador e incluye dos cationes de metal divalentes que sirven como objetivos de quelación para los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa. Como resultado, cuando está presente uno de estos agentes, el sitio activo de la enzima se ocupa y el proceso de integración se detiene. La vida media de *elvitegravir* es de 3 horas cuando se administra solo, pero aumenta a aproximadamente 9 horas cuando se refuerza con *cobicistat.* El refuerzo farmacocinético de *elvitegravir* permite la dosificación una vez al día con alimentos. Los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa por lo general se toleran

bien y los efectos adversos que se informan con mayor frecuencia son náusea y diarrea. Es importante indicar que los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa están sujetos a interacciones por quelación con antiácidos, lo que resulta en reducciones significativas en la biodisponibilidad. Por lo tanto, las dosis de inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa deben separarse de los antiácidos y otros cationes polivalentes por varias horas. Ocurre resistencia a los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa con mutaciones de un solo punto dentro del gen de integrasa. Puede ocurrir resistencia cruzada entre *raltegravir* y *elvitegravir*, aunque *dolutegravir* tiene resistencia cruzada limitada a otros inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa.

XIII. POTENCIADORES FARMACOCINÉTICOS

A. Ritonavir

Ritonavir ya no se usa como un inhibidor de la proteasa único, sino más bien como un promotor farmacocinético o "potenciador" de otros inhibidores de la proteasa. *Ritonavir* es un potente inhibidor de CYP3A y la administración concomitante de *ritonavir* a dosis bajas aumenta la biodisponibilidad del segundo inhibidor de la proteasa, lo que a menudo permite intervalos de dosificación más prolongados. Las concentraciones $C_{mín}$ más elevadas del inhibidor de la proteasa "potenciado" también ayudan a prevenir el desarrollo de resistencia de VIH. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa "potenciados" se recomiendan para usarse en esquemas de VIH iniciales en ciertas situaciones clínicas. El metabolismo de CYP3A4 y CYP2D6 y la excreción biliar son los métodos de eliminación primarios. *Ritonavir* tiene una vida media de 3 a 5 horas. Aunque *ritonavir* es sobre todo un inhibidor de las isoenzimas CYP450, también puede inducir varias isoenzimas CYP450 y se han identificado numerosas interacciones farmacológicas.

B. Cobicistat

Cobicistat es un promotor farmacocinético o fármaco potenciador usado en tratamientos de combinación para VIH. Este agente inhibe las isoenzimas CYP3A y se usa para promover la biodisponibilidad de los inhibidores de la proteasa *atazanavir* y *darunavir* y el inhibidor de la integrasa *elvitegravir*. Debido a que *cobicistat* inhibe CYP3A, CYP2D6 y el transportador P-gp, existen numerosas interacciones farmacológicas. *Cobicistat* también puede causar elevaciones en la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción de creatinina tubular.

FÁRMACO	PRINCIPALES TOXICIDADES Y PREOCUPACIONES
Atazanavir	Náusea, molestias abdominales, exantema cutáneo, hiperbilirrubinemia
Darunavir	Náusea, molestias abdominales, cefalea, exantema cutáneo
Fosamprenavir	Náusea, diarrea, vómito, parestesia oral y perioral, y exantema
Indinavir	Hiperbilirrubinemia benigna, nefrolitiasis; tomar 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos; puede tomarse con leche descremada o un alimento bajo en grasa; beber > 1.5 L de líquido al día
Lopinavir	Gastrointestinal, hiperlipidemia, resistencia insulínica
Nelfinavir	Diarrea, náusea, flatulencia, exantema
Ritonavir	Diarrea, náusea, distorsión del sabor, vómito, anemia, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de los triglicéridos. Las cápsulas requieren refrigeración, las tabletas no. Tomar con los alimentos; la leche con chocolate mejora el sabor
Saquinavir	Diarrea, náusea, molestias abdominales, concentraciones elevadas de transaminasa. Tomar con un alimento con alto contenido en grasa o en un lapso de 2 horas de una comida completa
Tipranavir	Náusea, vómito, diarrea, exantema, hepatotoxicidad grave, hemorragia intracraneal

Figura 34-25

Resumen de los inhibidores de la proteasa. [Nota: *lopinavir* se coformula con *ritonavir*. *Ritonavir* inhibe el metabolismo de *lopinavir*, con lo que se aumenta su concentración en plasma].

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

34.1 Un hombre de 30 años de edad con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se esta tratando con un esquema antirretroviral. Después de 4 semanas de iniciar el tratamiento, se presenta a la sala de urgencias quejándose de fiebre, exantema y alteraciones gastrointestinales. Su prueba de HLA-B*5701 es positiva. ¿Cuál es el fármaco que sea más probable que esté causando sus síntomas?

A. Zidovudina

B. Abacavir

C. Efavirenz

D. Darunavir

Respuesta correcta = B. La reacción de hipersensibilidad a abacavir se caracteriza por fiebre, exantema y alteración gastrointestinal. El paciente debe suspender el tratamiento y no debe volver a exponerse a abacavir.

34.2 Un hombre de 75 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se diagnostica con sospecha de influenza con base en quejas de síntomas tipo gripe que comenzaron hace 24 horas. ¿Qué agente es más apropiado para iniciar el tratamiento de la influenza?

A. Oseltamivir

B. Zanamivir

C. Rimantadina

D. Amantadina

Respuesta correcta = A. Oseltamivir es la mejor opción debido a que se administra por vía oral y no se relaciona con resistencia. Zanamivir se administra mediante inhalación y no se recomienda para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente. Se han desarrollado tasas elevadas de resistencia a adamantanos (amantadina, rimantadina) y estos fármacos rara vez se indican.

34.3 Una mujer de 24 años de edad es diagnosticada con infección genital por virus del herpes simple. ¿Qué agente está indicado para usarse en este diagnóstico?

A. Valaciclovir

B. Cidofovir

C. Ganciclovir

D. Zanamivir

Respuesta correcta = A. Valaciclovir, famciclovir, penciclovir y aciclovir están todos indicados para la infección por virus del herpes simple. Cidofovir y ganciclovir se usan para la retinitis por CMV. Zanamivir no está indicado para influenza.

34.4 Una mujer que está siendo tratada para hepatitis B crónica desarrolla nefrotoxicidad durante el tratamiento. ¿Qué medicamento es más probable que se incluya en su tratamiento para VHB?

A. Entecavir

B. Ribavirina

C. Lamivudina

D. Adefovir

Respuesta correcta = D. La nefrotoxicidad se observa más a menudo con adefovir en el tratamiento del VHB. Este efecto adverso es poco frecuente con lamivudina y entecavir. Ribavirina se usa para el tratamiento de la infección por hepatitis C (no VHB).

34.5 ¿Qué clase de antivirales de acción directa para hepatitis C funciona al inhibir la formación de la red membranosa que proporciona una plataforma para la replicación viral?

A. Inhibidores de la proteasa NS3/NS4A

B. Inhibidores de la polimerasa NS5B

C. Inhibidores del complejo de replicación NS5A

D. Interferones

Respuesta correcta = C. Los inhibidores NS5A funcionan para inhibir la formación de proteínas que forman una red membranosa, que sirve como una plataforma para la replicación viral. Los inhibidores de la proteasa NS3/NS4A previenen el procesamiento de la poliproteína codificada por el ARN de VHC en las proteínas individualmente activas. Los inhibidores de la polimerasa NS5B actúan en la polimerasa de ARN responsable de la replicación del VHC. El mecanismo de los interferones no se ha definido por completo.

34.6 ¿Qué clase de fármacos antirretrovirales se quelan con cationes polivalentes y, como tales, su administración debe separarse de los antiácidos durante varias horas?

A. Inhibidores de la integrasa

B. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

C. Inhibidores de la proteasa

D. Inhibidores de la entrada

Respuesta correcta = A. Los inhibidores de la integrasa se unen a otros iones con carga positiva, lo que los hace inefectivos. Como tales, se recomienda la separación de las dosis de estos agentes de los antiácidos que contienen aluminio, magnesio y calcio.

34.7 Un hombre de 62 años de edad con infección por virus de la inmunodeficiencia humana se está tratando con un esquema antirretroviral que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y ha logrado una concentración indetectable sostenida de ARN de VIH. El prescriptor quisiera cambiar su tratamiento a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida. ¿Qué información debe proporcionar el médico prescriptor al paciente que resume mejor la ventaja de tenofovir/alafenamida frente a tenofovir disoproxilo fumarato?

A. Retirar las restricciones de alimentos.

B. Menos interacciones farmacológicas.

C. Dosificación dos veces al día.

D. Mejor perfil de seguridad renal y ósea.

Respuesta correcta = D. Tenofovir alafenamida proporciona el mismo fármaco activo que tenofovir disoproxilo fumarato, pero con una menor incidencia de los efectos adversos renales y óseos. Ambas combinaciones que contienen tenofovir se dosifican una vez al día y deben tomarse con alimentos. No se espera ningún cambio en las interacciones farmacológicas, debido a que tenofovir alafenamida es un profármaco que, al igual que TDF, se metaboliza a tenofovir.

34.8 Una mujer de 37 años de edad con enfermedad por reflujo gastroesofágico e infección de hepatitis C crónica genotipo 1a se está preparando para comenzar tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir. ¿Cuál es la información más apropiada para la paciente en relación con el uso de un inhibidor de la bomba de protones durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir?

A. La absorción de ledipasvir aumenta al aumentar el pH.

B. Puede administrarse un inhibidor de la bomba de protones con seguridad junto con ledipasvir/sofosbuvir sin consideración con la hora de ingestión de la dosis o la ingesta de alimentos.

C. El paciente debe dejar de usar ya sea el inhibidor de la bomba de protones o tomarlo con

ledipasvir/sofosbuvir bajo condiciones de ayuno.

D. La absorción de ledipasvir no se ve afectada por el pH gástrico.

Respuesta correcta = C. La absorción de ledipasvir se reduce cuando el pH gástrico aumenta. Los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones deben suspender estos agentes durante el tratamiento para VHC con ledipasvir o tomar el inhibidor de la bomba de protones con ledipasvir/ sofosbuvir bajo condiciones de ayuno para asegurar que el pH gástrico esté en su punto más bajo del día al momento de la administración del fármaco.

34.9 ¿Qué antirretroviral es un inhibidor de entrada administrado por vía oral?

A. Maraviroc

B. Enfuvirtida

C. Rilpivirina

D. Raltegravir

Respuesta correcta = A. Maraviroc es el único inhibidor de entrada administrado por vía oral por la infección por VIH. Enfuvirtida es un inhibidor de entrada (inhibidor de fusión), pero es inyectado. Rilpivirina es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) y raltegravir es un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa para la infección por VIH.

34.10 ¿Qué fármaco es un promotor farmacocinético usado para potenciar las concentraciones de algunos inhibidores de proteasa de VIH y elvitegravir?

A. Cobicistat

B. Dolutegravir

C. Entecavir

D. Tenofovir

Respuesta correcta = A. Cobicistat es un potenciador farmacocinético usado para promover las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasa de VIH atazanavir, darunavir y el inhibidor de integrasa elvitegravir. Al igual que elvitegravir, dolutegravir es un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa. Entecavir es un análogo nucleosídico de la guanosina para el tratamiento de la infección por VHB. Tenofovir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa usado en el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis B.

Fármacos anticancerosos

35

Kourtney LaPlant y Paige May

I. GENERALIDADES

Se estima que más de 25% de la población en Estados Unidos enfrentará un diagnóstico de cáncer durante su vida, con más de 1.6 millones de nuevos pacientes con cáncer diagnosticados cada año. Menos de la cuarta parte de estos pacientes se curarán solo con cirugía, radiación local o ambas. La mayoría del resto recibirá quimioterapia sistémica en algún momento durante su enfermedad. Una fracción reducida (alrededor de 10%) de los pacientes con cáncer con determinadas neoplasias seleccionadas, la quimioterapia resultará en curación o remisión prolongada. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la farmacoterapia solo producirá una regresión de la enfermedad y las complicaciones o recaídas a la larga pueden llevar a la muerte. Así, la tasa de supervivencia general a 5 años para pacientes con cáncer es de alrededor de 68%, lo que coloca al cáncer en segundo lugar solo después de la enfermedad cardiovascular como una causa de mortalidad. En la figura 35-1 se proporciona una lista de los agentes anticáncer que se analizan en este capítulo.

II. PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA PARA EL CÁNCER

La quimioterapia para el cáncer se empeña en causar un evento citotóxico letal o apoptosis en las células cancerosas que detenga la progresión del crecimiento tumoral. El ataque por lo general se dirige al ADN o contra sitios metabólicos esenciales para la replicación celular, por ejemplo, la disponibilidad de purinas y pirimidinas, que son las bases para la síntesis de ADN y ARN (figura 35-2). Idealmente, los fármacos anticancerosos solo deben interferir con los procesos celulares que son únicos a las células neoplásicas. Lamentablemente, la mayoría de los fármacos anticancerosos tradicionales no reconocen de forma específica las células neoplásicas sino que, más bien, afectan todo tipo de célula proliferadora, tanto normal como anormal. Por lo tanto, la mayoría de los agentes tumorales tienen una curva de dosis-respuesta muy inclinada tanto para efectos terapéuticos como tóxicos. Se están desarrollando agentes más nuevos que toman un abordaje diferente al tratamiento del cáncer al bloquear los puntos de verificación y permitir que el propio sistema inmunitario del paciente ataque a las células cancerosas. Si bien esta estrategia está resultando ser bastante promisoria, los efectos adversos también son una preocupación y se presentan como toxicidad autoinmunitaria, en comparación con el perfil mielosupresor con los agentes quimioterapéuticos tradicionales.

A. Estrategias de tratamiento

1. **Objetivos de tratamiento:** el objetivo final de la quimioterapia es la curación (es decir, supervivencia libre de enfermedad a largo plazo). La curación verdadera requiere la erradicación de cada célula neoplásica. Si no se logra la curación, entonces el objetivo pasa al control de la enfermedad (prevenir que el cáncer crezca o se extienda) para extender la supervivencia y mantener la calidad de vida. Así, el individuo mantiene una existencia "cercana a lo normal", tratando el cáncer como una enfermedad crónica. En cualquier caso, la carga celular neoplásica se reduce al inicio (citorreducción), ya sea con cirugía o con radiación o ambas, seguidas por quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento que utiliza modificadores biológicos o una combinación de estas modalidades de tratamiento (figura 35-3). En las etapas avanzadas del cáncer, la probabilidad de controlar el proceso son bajas y el objetivo es paliativo (aliviar los síntomas y evitar toxicidades que pongan en riesgo la vida). Esto significa que los fármacos quimioterapéuticos pueden usarse para aliviar los síntomas causados por el cáncer y mejorar la calidad de vida, a pesar de que los fármacos tal vez no extiendan la supervivencia. El objetivo del tratamiento siempre debe tenerse presente, ya que a menudo influye sobre las decisiones terapéuticas. En la figura 35-4 se ilustra la forma en que los objetivos del tratamiento pueden ser dinámicos.

ANTIMETABOLITOS

Azacitidina VIDAZA
Capecitabina XELODA
Cladribina SOLO GENÉRICO
Citarabina DEPOCYT
Fludarabina SOLO GENÉRICO
5-Fluorouracilo ADRUCIL
Gemcitabina GEMZAR
6-Mercaptopurina PURINETHOL
Metotrexato (MTX) TREXALL
Pemetrexed ALIMTA
Pralatrexato FOLOTYN

ANTIBIÓTICOS

Bleomicina SOLO GENÉRICO
Daunorrubicina CERUBIDINE
Doxorrubicina ADRIAMYCIN, DOXIL
Epirrubicina ELLENCE
Idarrubicina IDAMYCIN
Mitoxantrona SOLO GENÉRICO

AGENTES ALQUILANTES

Busulfán MYLERAN
Carmustina BICNU
Clorambucilo LEUKERAN
Ciclofosfamida CYTOXAN
Dacarbazina SOLO GENÉRICO
Ifosfamida IFEX
Lomustina GLEOSTINE
Melfalán ALKERAN
Temozolomida TEMODAR

INHIBIDORES DE MICROTÚBULOS

Docetaxel TAXOTERE
Paclitaxel TAXOL
Vinblastina SOLO GENÉRICO
Vincristina VINCASAR PFS
Vinorelbina NAVELBINE

HORMONAS ESTEROIDES Y SUS ANTAGONISTAS

Anastrozol ARIMIDEX
Bicalutamida CASODEX
Enzalutamida XTANDI
Exemestano AROMASIN
Flutamida SOLO GENÉRICO
Fulvestrant FASLODEX
Goserelina ZOLADEX
Letrozol FEMARA
Leuprolida LUPRON
Nilutamida NILANDRON
Raloxifeno EVISTA
Tamoxifeno SOLO GENÉRICO
Triptorelina TRELSTAR

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Bevacizumab AVASTIN
Cetuximab ERBITUX
Daratumumab DARZALEX
Panitumumab VECTIBIX
Ramucirumab CYRAMZA
Rituximab RITUXAN
Trastuzumab HERCEPTIN

INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Afatinib GILOTRIF
Dabrafenib TAFINLAR
Dasatinib SPRYCEL
Erlotinib TARCEVA
Ibrutinib IMBRUVICA
Idelalisib ZYDELIG
Imatinib GLEEVEC
Nilotinib TASIGNA
Osimertinib TAGRISSO
Pazopanib VOTRIENT
Sorafenib NEXAVAR
Sunitinib SUTENT
Trametinib MEKINIST
Vemurafenib ZELBORAF

OTROS

Abiraterona ZYTIGA
Bortezomib VELCADE
Carboplatino SOLO GENÉRICO
Carfilzomib KYPROLIS
Cisplatino PLATINOL
Etopósido TOPOSAR
Ixazomib NINLARO
Lenalidomida REVLIMID
Nivolumab OPDIVO
Oxaliplatino ELOXATIN
Pembrolizumab KEYTRUDA
Pomalidomida POMALYST
Talidomida THALOMID
Topotecán HYCAMTIN

Figura 35-1

Resumen de agentes quimioterapéuticos.

2. **Indicaciones para tratamiento:** la quimioterapia en ocasiones se usa cuando las neoplasias son diseminadas y no son compatibles con la cirugía. La quimioterapia también puede usarse como un tratamiento suplementario para atacar las micrometástasis después del tratamiento con cirugía y radiación, en cuyo caso se denomina quimioterapia coadyuvante. La quimioterapia que se administra antes del procedimiento quirúrgico en un intento de reducir el cáncer se denomina quimioterapia neocoadyuvante y la quimioterapia que se administra en menores dosis para ayudar a la remisión prolongada se conoce como quimioterapia de mantenimiento.
3. **Susceptibilidad del tumor y ciclo de crecimiento:** la fracción de células tumorales que estén en el ciclo replicativo ("fracción de crecimiento") influye sobre la susceptibilidad a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Las células de división rápida por lo general son más sensibles a la quimioterapia, en tanto que las células que proliferan lentamente son menos sensibles a la quimioterapia. En general, las células que no se dividen (aquellas en la fase G_0; figura 35-5) por lo general sobreviven a los efectos tóxicos de muchos agentes quimioterapéuticos.
    a. **Especificidad de los fármacos para el ciclo celular:** tanto las células normales como las células tumorales pasan por ciclos de crecimiento (figura 35-5). Sin embargo, el número de células que están en varias etapas del ciclo pueden diferir en los tejidos normales y neoplásicos. Se dice que los agentes quimioterapéuticos que solo son efectivos contra células en replicación (es decir, aquellas células que se están dividiendo) son específicos del ciclo celular (figura 35-5), en tanto que otros agentes no son específicos del ciclo celular. Aunque los fármacos que no son específicos por lo general tienen mayor toxicidad en las células en ciclo, también son útiles contra tumores que tienen un bajo porcentaje de células en replicación.
    b. **Velocidad de crecimiento del tumor:** la velocidad de crecimiento de la mayoría de los tumores sólidos es rápida al inicio, pero la velocidad de crecimiento suele disminuir a medida que aumenta de tamaño el tumor (*véase* la figura 35-3). Esto se debe a la deficiencia de nutrientes y oxígeno causada por la vascularización inadecuada y la falta de circulación sanguínea. La carga tumoral puede reducirse mediante cirugía, radiación o el uso de fármacos no específicos del ciclo celular que promuevan a las células restantes en proliferación activa, lo que aumenta la susceptibilidad a agentes quimioterapéuticos específicos del ciclo celular.

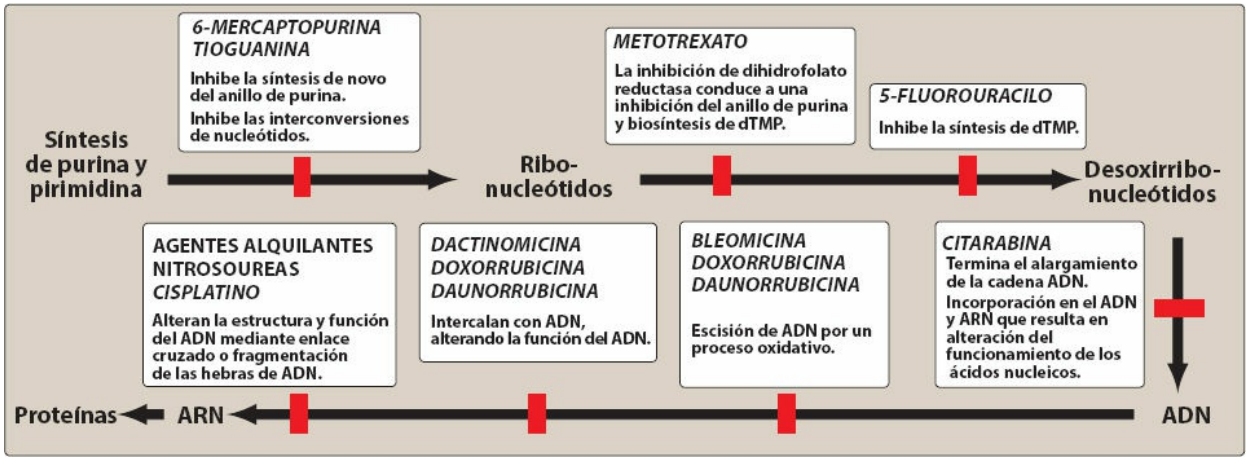


Figura 35-2

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que afectan el ARN y el ADN. dTMP = desoxitimidina monofosfato.

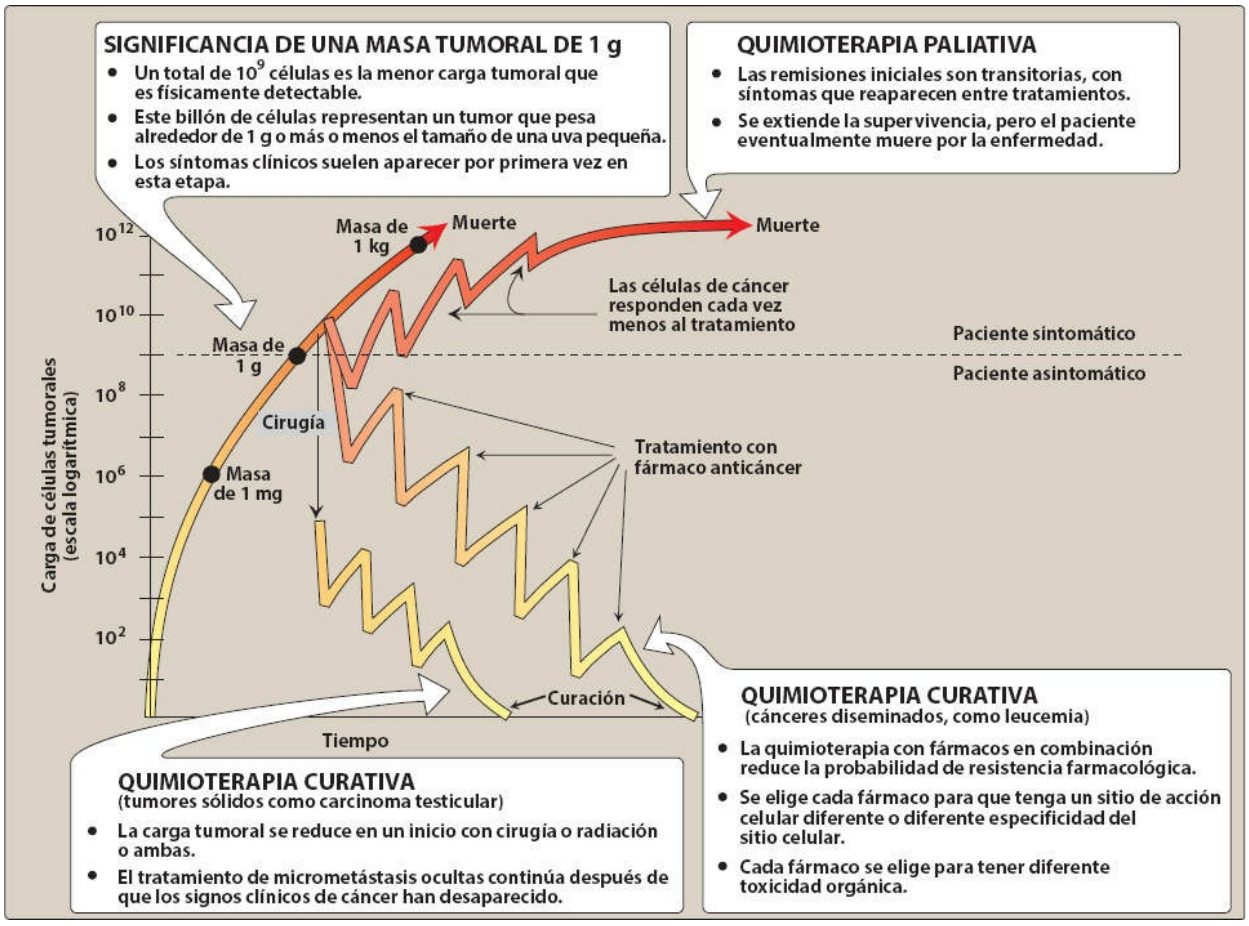


Figura 35-3

Efectos de varios tratamientos sobre la carga celular del cáncer en un paciente hipotético.

B. Esquemas de tratamiento y programación

Las dosis farmacológicas por lo general se calculan con base en el área de superficie corporal, en un esfuerzo por individualizar la dosificación a cada paciente.

1. **Fenómeno de logaritmo de destrucción:** la destrucción de las células cancerosas por agentes quimioterapéuticos sigue una cinética de primer orden (es decir, una dosis determinada de un fármaco destruye una fracción constante de células). El término "logaritmo de destrucción" se usa para describir este fenómeno. Por ejemplo, por lo general se establece un diagnóstico de leucemia cuando hay alrededor de 10^9 células leucémicas (totales). En consecuencia, si el tratamiento conduce a una eliminación de 99.999%, entonces quedan 0.001% de 10^9 células (o 10^4 células). Esto se define como una reducción logarítmica de 5 (reducción de 10^5 células). En este punto, el paciente se encuentra asintomático y se dice que el paciente está en remisión (*véase* la figura 35-3). Para la mayoría de las infecciones bacterianas, una reducción de 5-log (100 000 veces) en el número de microorganismos resulta en curación debido a que el sistema inmunitario puede destruir las células bacterianas restantes. Sin embargo, las células tumorales no se eliminan con tanta facilidad y se requiere un tratamiento adicional para erradicar por completo la población de células leucémicas.
2. **Santuarios farmacológicos:** las células leucémicas u otras tumorales encuentran santuarios en los tejidos como el sistema nervioso central (SNC), en que las limitaciones de transporte previenen la entrada de ciertos agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, un paciente puede requerir irradiación del eje craneoespinal o administración intratecal de los fármacos para eliminar las células leucémicas en ese lugar. De forma similar, los fármacos pueden ser incapaces de penetrar en ciertas áreas de los tumores sólidos.
3. **Protocolos de tratamientos:** la quimioterapia de combinación tiene más éxito que el tratamiento con un solo fármaco en la mayoría de los cánceres para los que la quimioterapia es efectiva.
    a. **Quimioterapia de combinación:** los agentes citotóxicos con diferentes toxicidades, y con diferentes sitios moleculares y mecanismos de acción, suelen combinarse a dosis totales. Esto resulta en mayores tasas de respuesta, debido a efectos citotóxicos aditivos o potenciados y toxicidades del hospedador que no se superponen. En contraste, los agentes con toxicidades similares que limitan la dosis, como mielosupresión, nefrotoxicidad o cardiotoxicidad, pueden combinarse con seguridad solo al reducir las dosis de cada uno.
    b. **Ventajas de las combinaciones:** las ventajas de la quimioterapia en combinación son que 1) proporciona eliminación celular máxima dentro del rango de toxicidad tolerado, 2) es efectiva contra un rango más amplio de líneas celulares en la población tumoral heterogénea y 3) puede retrasar o prevenir el desarrollo de líneas celulares resistentes.
    c. **Protocolos de tratamiento:** se han desarrollado muchos protocolos para el tratamiento del cáncer y cada uno es aplicable a un estado neoplásico particular. Suelen identificarse por acrónimos. Por ejemplo, un esquema frecuente llamado R-CHOP, usado para el tratamiento del linfoma no

Hodgkin, consiste de ***r***ituximab, **c**iclofosfamida, **h**idroxidaunorrubincina (doxirrubicina), ***O****ncovin (vincristina) y* ***p****rednisona.* El tratamiento se programa de forma intermitente para permitir la recuperación o el rescate del sistema inmunitario, que también está afectado por los agentes quimioterapéuticos, con lo que se reduce el riesgo de una infección grave.

Figura 35-4

Objetivos del tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

C. Resistencia y toxicidad con quimioterapia

Los fármacos para cáncer son toxinas que presentan una amenaza letal a las células. Por lo tanto, no es sorprendente que las células hayan evolucionado para presentar elaborados mecanismos de defensa para protegerse a sí mismas de las toxinas químicas, lo que incluye a los agentes quimioterapéuticos.

1. **Resistencia:** algunas células neoplásicas (p. ej., melanoma) son inherentemente resistentes a la mayoría de los fármacos anticancerosos. Otros tipos de tumores pueden adquirir resistencia a los efectos citotóxicos del fármaco por mutación, en especial después de la administración prolongada de dosis subóptimas. El desarrollo de resistencia farmacológica se minimiza con tratamiento a corto plazo, intensivo e intermitente con fármacos de combinación. Las combinaciones de fármacos también son efectivas contra un rango más amplio de células resistentes en la población del tumor.

2. **Resistencia a múltiples fármacos:** la selección escalonada de un gen amplificado que codifica para una proteína transmembrana (P-glucoproteína para glucoproteína de "permeabilidad"; figura 35-6) es responsable de la resistencia a múltiples fármacos. Esta resistencia se debe al bombeo dependiente de adenosina trifosfato de los fármacos al exterior de la célula en presencia de P-glucoproteína. También ocurre resistencia cruzada después del uso de agentes sin relación estructural. Por ejemplo, las células que son resistentes a los efectos citotóxicos de los alcaloides de la Vinca también son resistentes a *dactinomicina* y a los antibióticos de antraciclina, así como a *colchicina* y viceversa. Estos fármacos son todos sustancias que ocurren de forma natural, cada uno de los cuales tiene un anillo aromático hidrófobo y una carga positiva a un pH neutral. [Nota: P-glucoproteína se expresa normalmente

a concentraciones bajas en la mayoría de los tipos celulares, pero se encuentran concentraciones elevadas en el riñón, el hígado, el páncreas, el intestino delgado, el colon y las glándulas suprarrenales. Se ha sugerido que la presencia de P-glucoproteína puede explicar la resistencia intrínseca a los quimioterapéuticos observada con los adenocarcinomas]. Ciertos fármacos a concentraciones elevadas (p. ej., *verapamilo*) pueden inhibir la bomba y, por lo tanto, interferir con el eflujo del agente anticáncer. Sin embargo, estos fármacos son indeseables debido a sus propias acciones farmacológicas adversas. A nivel farmacológico, se están buscando bloqueadores inertes de la bomba.

3. **Toxicidad:** el tratamiento dirigido a eliminar las células cancerosas que se dividen con rapidez también afecta a las células normales que están pasando por proliferación rápida (p. ej., células de la mucosa bucal, médula ósea, mucosa gastrointestinal y folículos pilosos), contribuyen a las manifestaciones tóxicas de la quimioterapia.

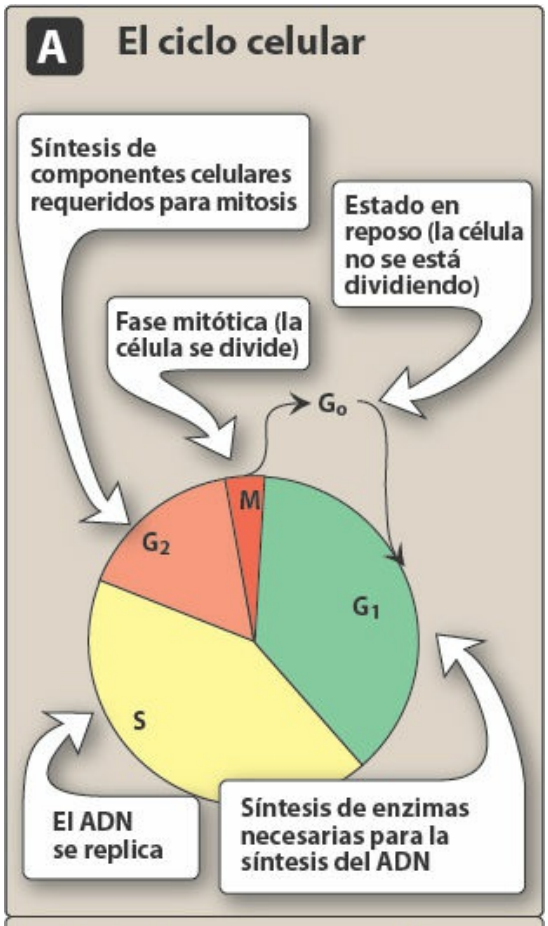

A
El ciclo celular
Síntesis de componentes celulares requeridos para mitosis
Estado en reposo (la célula no se está dividiendo)
Fase mitótica (la célula se divide)
G_0
M
G_2
G_1
S
El ADN se replica
Síntesis de enzimas necesarias para la síntesis del ADN
B
Fármacos específicos del ciclo celular
Antimetabolitos
Bleomicina
Etopósido
Alcaloides de la Vinca
Efectivos para neoplasias de fracción de alto crecimiento, como cánceres hematológicos
C
Fármacos inespecíficos de ciclo celular
Agentes alquilantes
Antibióticos
Cisplatino
Nitrosureas
Efectivos para los procesos malignos con una fracción de bajo crecimiento, como los tumores sólidos, así como para los procesos malignos con una fracción de alto crecimiento

Figura 35-5

Efectos de los agentes quimioterapéuticos sobre el ciclo de crecimiento de las células de los mamíferos.

a. Efectos adversos frecuentes: la mayoría de los agentes quimioterapéuticos tienen un índice terapéutico estrecho. Ocurren vómito intenso, estomatitis, supresión de la médula ósea y alopecia en grados variables durante el tratamiento con la mayoría de los agentes antineoplásicos. El vómito con frecuencia se controla mediante la administración de fármacos antieméticos. Algunas toxicidades, como mielosupresión que predispone a infección, son comunes a muchos agentes quimioterapéuticos (figura 35-7), en tanto que otras reacciones adversas se limitan a agentes específicos, como toxicidad vesical con *ciclofosfamida*, cardiotoxicidad con *doxorrubicina* y fibrosis pulmonar con *bleomicina.* La duración de los efectos adversos varía ampliamente. Por ejemplo, la alopecia es transitoria, pero las toxicidades cardiacas, pulmonares y vesicales pueden ser irreversibles.

b. Minimizar los efectos adversos: algunas reacciones tóxicas pueden aminorarse mediante intervenciones, como el uso de fármacos citoprotectores, perfusión local del tumor (p. ej., un sarcoma del brazo), extracción de un poco de la médula del paciente antes del tratamiento intensivo con su reimplantación posterior o hidratación intensiva y diuresis para prevenir toxicidades vesicales. La anemia megaloblástica que ocurre con *metotrexato* puede contrarrestarse de forma efectiva al administrar *ácido folínico (leucovorina).* Con la disponibilidad de factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, la neutropenia relacionada con el tratamiento del cáncer por muchos fármacos puede revertirse de forma parcial.

4. **Tumores inducidos por el tratamiento:** debido a que muchos agentes antineoplásicos son mutágenos, pueden surgir neoplasias (p. ej., leucemia no linfocítica aguda) 10 o más años después de que se ha curado el cáncer original. [Nota: las neoplasias inducidas por el tratamiento son un problema especialmente después del tratamiento con agentes alquilantes]. La mayoría de los tumores que se desarrollan a partir de agentes quimioterapéuticos para cáncer responden bien a las estrategias de tratamiento.

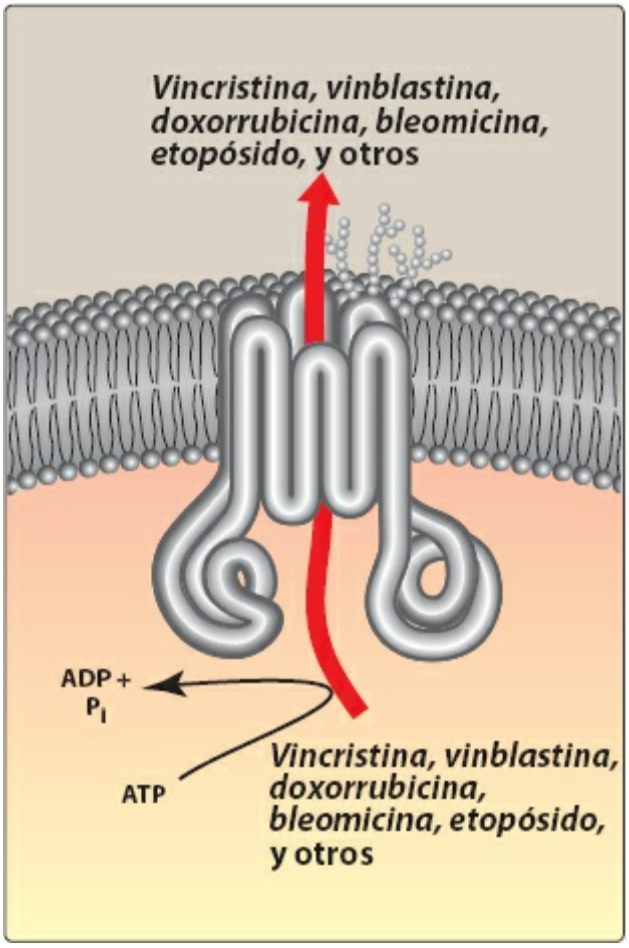


Figura 35-6

Las seis asas que atraviesan la membrana de la P-glucoproteína forman un canal central para el bombeo de los fármacos y su salida de la célula dependiente de ATP.

III. ANTIMETABOLITOS

Los antimetabolitos tienen una relación estructural con compuestos normales que existen dentro de la célula (figura 35-8). Por lo general interfieren con la disponibilidad de los precursores nucleótidos de purina o pirimidina normales, ya sea al inhibir su síntesis o al competir con ellos en la síntesis de ADN o ARN. Sus efectos citotóxicos máximos son en la fase S y, por lo tanto, son específicos del ciclo celular.

A. Metotrexato, pemetrexed y pralatrexato

La vitamina ácido fólico desempeña un papel central en una variedad de reacciones metabólicas que incluyen la transferencia de unidades de un carbono y es esencial para la replicación celular. El ácido fólico se obtiene sobre todo de fuentes alimentarias y de lo producido por la flora intestinal. *Metotrexato (MTX), pemetrexed* y *pralatrexato* son agentes antifolato.

1. **Mecanismo de acción:** *MTX* tiene relación estructural con el ácido fólico y actúa como un antagonista de la vitamina al inhibir la dihidrofolato reductasa (DHFR) de mamíferos, la enzima que convierte el ácido fólico a su forma

activa de coenzima, el ácido tetrahidrofólico (FH_4) (figura 35-9). La inhibición de DHFR solo puede revertirse por un exceso de 1 000 veces el sustrato natural, dihidrofolato (FH_2) o al administrar *leucovorina*, que deriva la enzima bloqueada y reabastece las reservas de folato (figura 35-9). [Nota: *leucovorina* o *ácido folínico* es la forma que transporta el grupo N^5-formilo de FH_4.] *MTX* es específico para la fase S del ciclo celular. *Pemetrexed* es un antimetabolito similar en mecanismo a *metotrexato.* Sin embargo, además de inhibir DHFR, también inhibe la timidilato sintasa y otras enzimas que participan en el metabolismo de folato y la síntesis de ADN. *Pralatrexato* es un antimetabolito que también inhibe DHFR.

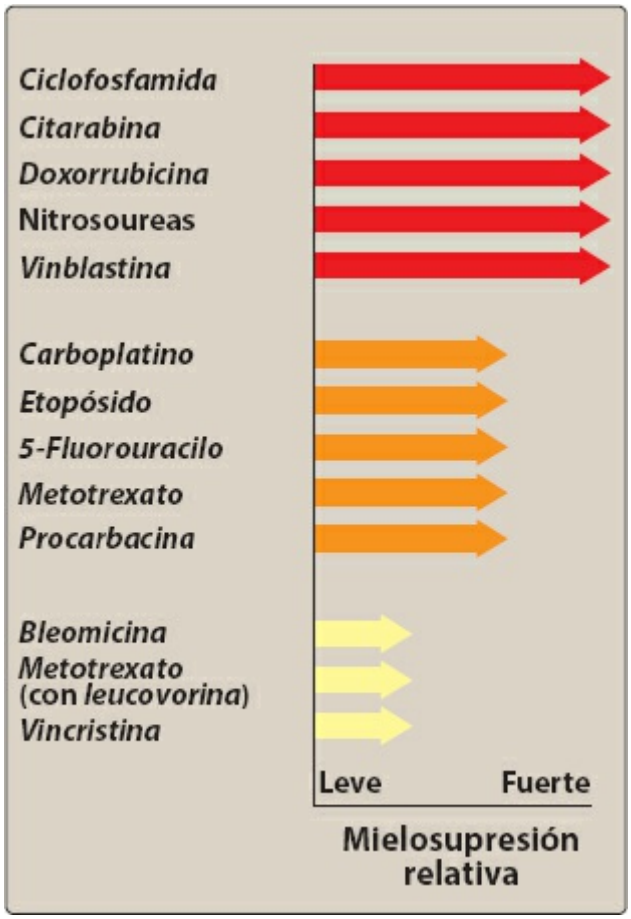


Figura 35-7

Comparación del potencial mielosupresor de los fármacos quimioterapéuticos.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Metotrexato	IV/PO/ IM/IT	N/V/D, estomatitis, exantema, alopecia, mielosupresión, en dosis altas: daño renal IT: toxicidades neurológicas	*Omeprazol, ácido fólico, warfarina*, AINE, penicilinas, cefalosporinas	BH; función renal, hepática; concentraciones de *metotrexato* (después de infusión a dosis altas)	Algunos efectos adversos pueden prevenirse o revertirse con la administración de *leucovorina*. Ajustar la dosis en afección renal
6-Mercaptopurina (6-MP)	PO	N/V/D, mielosupresión, anorexia, hepatotoxicidad (ictericia)	*Warfarina, alopurinol, SMZ/TMP*	BH; función renal, hepática	Reducir la dosis de 6-MP en 50-75% cuando se usa con *alopurinol* para prevenir toxicidad
Fludarabina	IV	N/V/D, mielosupresión, exantema, inmunosupresión, fiebre, edema, toxicidad neurológica	*Citarabina, ciclofosfamida, cisplatino, mitoxantrona, pentostatina*	BH; función renal, hepática; síndrome de lisis tumoral	La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones oportunistas. Ajustar la dosis en afección renal
Cladribina	IV/SC	Neutropenia, inmunosupresión, fiebre, N/V, teratógena, neuropatía periférica		BH; función renal; síndrome de lisis tumoral	La inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones oportunistas
5-fluorouracilo (5-FU)	IV	D, alopecia, mucositis grave, mielosupresión (bolo), "síndrome de mano pie" (infusión continua), vasoespasmo coronario	*Metotrexato* (análogos de antifolato)	BH; función renal, hepática; D	"Síndrome de mano-pie"/eritrodisestesia palmoplantar es una descamación eritematosa de las palmas de las manos y las plantas de los pies
Capecitabina	PO	D, mucositis, mielosupresión, "síndrome mano-pie", dolor torácico	*Warfarina, fenitoína*	BH; función renal, hepática; D	Debe tomarse en un lapso de 30 min después de una comida; mantener la piel bien hidratada
Citarabina	IV/IT	N/V/D, mielosupresión, hepatotoxicidad, toxicidad neurológica, conjuntivitis (dosis alta)	*Digoxina*, agentes alquilantes, *metotrexato*	BH; función renal, hepática; toxicidad del SNC	Administrar gotas oculares con esteroides con dosis altas para prevenir conjuntivitis
Azacitidina	IV/SC	Mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia); N/V, estreñimiento, hipopotasemia, toxicidad renal		BH; función hepática y renal	La estabilidad del fármaco preparado (IV) es de solo 60 minutos
Gemcitabina	IV	Mielosupresión (trombocitopenia), N/V, alopecia, exantema, síndrome similar a gripe	Potente radiosensibilizador	BH; función hepática, exantema	

Figura 35-8

Resumen de antimetabolitos. AINE = antiinflamatorio no esteroide; BH = biometría hemática; D = diarrea; IM = intramuscular; IT = intratecal; IV = intravenoso; N = náusea; PO = oral; SC = subcutáneo; SMZ/TMP = sulfametoxazol/ trimetoprim; SNC = sistema nervioso central; V = vómito.

2. Usos terapéuticos: *MTX*, por lo general en combinación con otros fármacos, es efectivo contra la leucemia linfocítica aguda, el linfoma de Burkitt en niños, el cáncer mamario, el cáncer vesical y los carcinomas de la cabeza y el cuello. Además, *MTX* a dosis bajas es efectivo como agente único contra ciertas enfermedades inflamatorias, como psoriasis grave y artritis reumatoide, así como enfermedad de Crohn. Todos los pacientes que reciben *MTX* requieren de vigilancia estrecha por sus posibles efectos tóxicos. *Pemetrexed* se usa de forma primaria en el cáncer pulmonar no microcítico. *Pralatrexato* se usa en el linfoma de linfocitos T recurrente o refractario.

3. Farmacocinética: *MTX* se absorbe de forma variable a dosis bajas a partir de las vías gastrointestinales, pero también puede administrarse por las vías intramuscular, intravenosa (IV) e intratecal (figura 35-10). Debido a que *MTX* no penetra con facilidad la barrera hematoencefálica, puede administrarse por vía intratecal para destruir las células neoplásicas que prosperan en el santuario del SNC. Se encuentran concentraciones elevadas del fármaco en el epitelio intestinal, el hígado y los riñones, así como en la ascitis y los derrames pleurales. *MTX* también se distribuye a la piel. Pequeñas cantidades de *MTX*pasan por hidroxilación en la 7.ª posición para formar 7-hidroximetotrexato. Este derivado es menos hidrosoluble que *MTX* y puede

conducir a cristaluria. Por lo tanto, es importante tener en mente que debe mantenerse la orina alcalina y al paciente bien hidratado para evitar la toxicidad renal. La excreción del fármaco original y del meta-bolito 7-OH ocurre sobre todo a través de la orina.

4. **Efectos adversos:** los efectos adversos de *MTX* se delinean en la figura 35-8. *Pemetrexed* y *pralatrexato* deben administrarse con suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12} para reducir las toxicidades hematológicas y gastrointestinales. Se recomienda tratamiento previo con corticoesteroides para prevenir reacciones cutáneas con *pemetrexed.*

B. 6-mercaptopurina

6-mercaptopurina (6-MP), un antimetabolito de la purina, es el análogo tiol de hipoxantina. *6-MP* y *6-tioguanina* fueron los primeros análogos de purina en demostrar ser benéficos para tratar la enfermedad neoplásica. [Nota: *azatioprina*, un inmunosupresor, ejerce sus efectos citotóxicos después de su conversión a *6-MP*]. *6-MP* se usa sobre todo en el mantenimiento de la remisión en la leucemia linfoblástica aguda. *6-MP* y su análogo, *azatioprina*, también es benéfico en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos se notan en la figura 35-8.

C. Fludarabina

Fludarabina es el 5´fosfato de 2-fluoro-arabinósido de adenina, un análogo del nucleótido de purina. Es útil en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia y linfoma no Hodgkin indolente. *Fludarabina* es un profármaco y el fosfato se elimina en el plasma para formar 2-F-araA, que se capta en las células y se vuelve a fosforilar (al inicio por cinasa de desoxicitidina). Aunque el mecanismo citotóxico exacto es incierto, el trifosfato se incorpora tanto en el ADN como en ARN. Esto disminuye su síntesis en la fase S y afecta su función. La resistencia se relaciona con captación reducida hacia las células, falta de cinasa de desoxicitidina y disminución de la afinidad por la polimerasa de ADN, así como otros mecanismos. *Fludarabina* se administra por vía IV más que oral, debido a que las bacterias intestinales dividen el azúcar para arrojar un metabolito muy tóxico, fluoroadenina.

D. 5-fluorouracilo

5-fluorouracilo (5-FU), un análogo de pirimidina, tiene un átomo de flúor estable en el sitio de un átomo de hidrógeno en la posición 5 del anillo de uracilo. El flúor interfiere con la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, con lo que priva a la célula de timidina, uno de los precursores esenciales para la síntesis de ADN. *5-FU* se emplea sobre todo en el tratamiento de los tumores sólidos de crecimiento lento (p. ej., carcinomas colorrectales, mamarios, ováricos, pancreáticos y gástricos). Cuando se aplica por vía tópica, *5-FU* también es efectivo para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales.

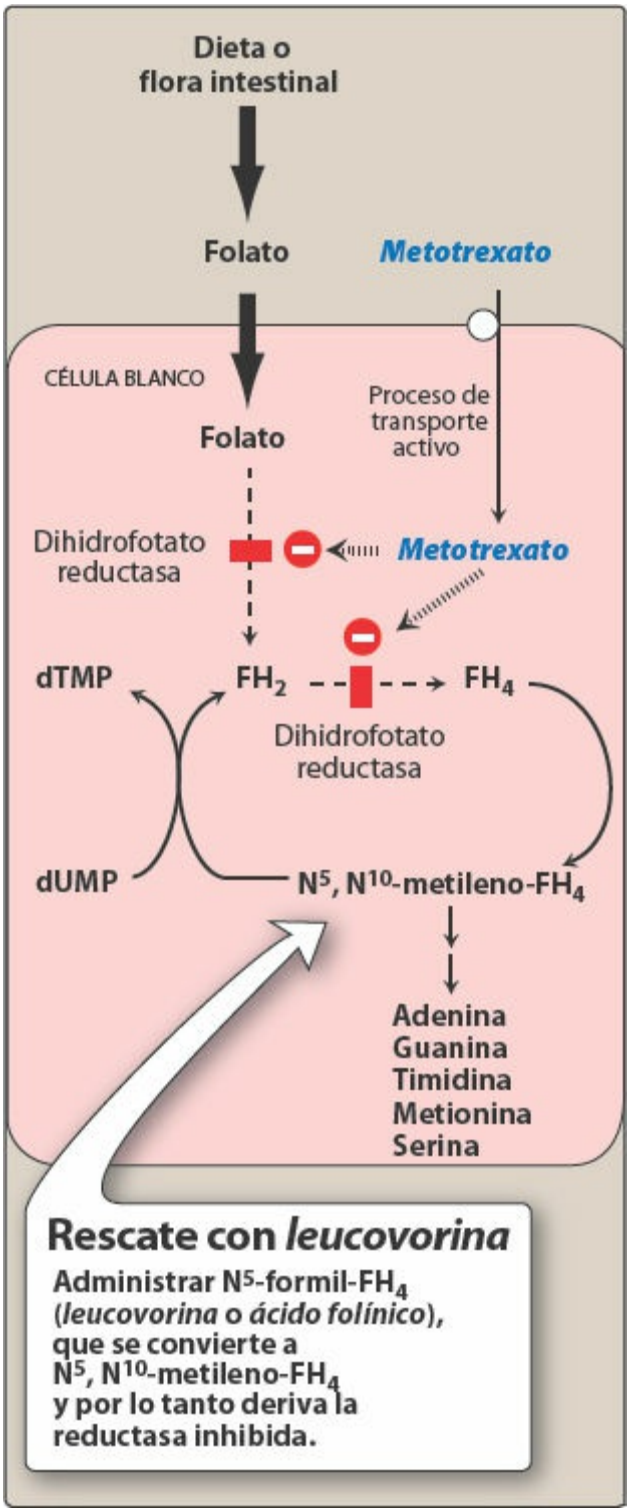


Figura 35-9

Mecanismo de acción de *metotrexato* y el efecto de la administración de *leucovorina.* FH_2 = dihidrofolato; FH_4 = tetrahidrofolato; dTMP = desoxitimidina monofosfato; dUMP = desoxiuridina monofosfato.

1. **Mecanismo de acción:** *5-FU* en sí mismo carece de actividad antineoplásica. Entra a la célula a través de un sistema de transporte mediado por un transportador y se convierte al desoxinucleótido co rrespondiente (monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina [5-FdUMP]; figura 35-11), que compite con

monofosfato de desoxiuridina por la timidilato sintasa, con lo que inhibe su acción. La síntesis de ADN disminuye debido a la falta de timidina, lo que conduce a un crecimiento celular desequilibrado y "muerte hipotimidínica" de las células que se dividen con rapidez. [Nota: *leucovorina* se administra con *5-FU*, debido a que se requiere la coenzima de folato reducida en la inhibición de la timidilato sintasa. Por ejemplo, un esquema estándar para el cáncer colorrectal avanzado es *irinotecán* más *5-FU/leucovorina*]. *5-FU* también se incorpora en el ARN y se han detectado concentraciones bajas en el ADN. En este último caso, una glucosilasa escinde el *5-FU*, dañando el ADN. *5-FU* produce el efecto anticáncer en la fase S del ciclo celular.

2. **Farmacocinética:** debido a la grave toxicidad para las vías gastrointestinales, *5-FU* se administra por vía IV o, en el caso del cáncer de la piel, por vía tópica. El fármaco penetra bien en todos los tejidos, lo que incluye el SNC. *5-FU* se metaboliza con rapidez en todos los tejidos, incluyendo el SNC. *5-FU* se metaboliza con rapidez en el hígado, pulmones y riñones. Se convierte eventualmente a fluoro-β-alanina, que se elimina en la orina. Las concentraciones elevadas de deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD) pueden aumentar la velocidad del catabolismo de *5-FU* y disminuir su biodisponibilidad. La concentración de DPD varía de un individuo a otro y puede diferir hasta en seis veces en la población general. Los pacientes con deficiencia de DPD pueden experimentar toxicidad grave manifestada por pancitopenia, mucositis y diarrea que pone en riesgo la vida. El conocimiento de la actividad de DPD en un individuo debe permitir una dosificación más apropiada de *5-FU*.

E. Capecitabina

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina. Se usa en el tratamiento del cáncer colorrectal y mamario metastásico. *Capecitabina* se absorbe bien después de su administración oral. Después de su absorción, *capecitabina*, que en sí misma no es tóxica, pasa por una serie de reacciones enzimáticas, la última de las cuales es hidrólisis a *5-FU*. Este paso se cataliza por la fosforilasa de timidina, una enzima que se concentra sobre todo en los tumores (figura 35-12). Así, la actividad citotóxica de *capecitabina* es igual a la de *5-FU* y es específica del tumor. La enzima más importante inhibida por *5-FU* (y, así, *capecitabina*) es timidilato sintasa.

F. Citarabina

Citarabina (arabinósido de citosina o *ara-C)* es un análogo de 2′-desoxicitidina en que el residuo de ribosa natural es reemplazado por D-arabinosa. *Citarabina* actúa sobre todo como un antagonista de pirimidina. El principal uso clínico de *citarabina* es en la leucemia no linfocítica aguda (mielógena). *Citarabina* entra a la célula por un proceso mediado por transportador y, al igual que los otros antagonistas de purina y pirimidina, debe fosforilarse en secuencia por cinasa de desoxicitidina y otras cinasas de nucleótidos a la forma nucleotídica (trifosfato de arabinósido de citosina o ara-CTP) para ser citotóxica. Ara-CTP es un inhibidor

efectivo de la polimerasa de ADN. El nucleótido también se incorpora en el ADN nuclear y puede poner fin al alargamiento de la cadena. Es, por lo tanto, específico de la fase S (y a su vez del ciclo celular).

Figura 35-10

IM= intramuscular;
IV = intravenoso;
SNC = sistema nervioso central.

1. **Farmacocinética:** *citarabina* no es efectiva cuando se administra por vía oral, debido a la desaminación al ara-U no citotóxico por parte de la desaminasa de citidina en la mucosa intestinal y el hígado. Cuando se administra por vía IV, se distribuye a lo largo del cuerpo pero no penetra en el SNC en cantidades suficientes. Por lo tanto, también puede inyectarse por vía intratecal. *Citarabina* pasa por desaminación oxidativa extensa en el cuerpo a ara-U, un metabolito inactivo a nivel farmacológico. Tanto *citarabina* como ara-U se excretan en la orina.

G. Azacitidina

Azacitidina es un análogo del nucleósido de pirimidina de citidina. Se usa para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielógena aguda. *Azacitidina* pasa por activación al metabolito nucleotídico trifosfato de azacitidina y se incorpora en el ARN para inhibir el procesamiento y la función del ADN. Es específico de la fase S del ciclo celular.

H. Gemcitabina

Gemcitabina es un análogo del nucleósido desoxicitidina. Se usa más a menudo para el cáncer pancreático y el cáncer pulmonar no microcítico. *Gemcitabina* es un

sustrato para desoxicitidina cinasa, que fosforila el fármaco a 2′,2′-difluorodesoxicitidina trifosfato (figura 35-13).*Gemcitabina* se administra mediante infusión IV. Se desamina a difluorodesoxiuridina, que no es citotóxica, y se excreta en la orina.

IV. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos antitumorales (figura 35-14) deben su acción citotóxica sobre todo a sus interacciones con ADN, lo que conduce a la alteración de la función del ADN. Además de la intercalación, sus capacidades para inhibir topoisomerasas (I y II) y producir radicales libres también desempeñan un importante papel en su efecto citotóxico. No son específicos del ciclo celular, siendo *bleomicina* una excepción.

A. Antraciclinas: doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina y mitoxantrona

Doxorrubicina y *daunorrubicina* se clasifican como antibióticos tipo antraciclina. *Doxorrubicina* es el análogo hidroxilado de *daunorrubicina. Idarrubicina*, el análogo 4-demetoxi de *daunorrubicina, epirrubicina* y *mitoxantrona* también están disponibles. Los usos terapéuticos para estos agentes difieren a pesar de su similitud estructural y mecanismos de acción aparentemente similares. *Doxorrubicina* es uno de los fármacos anticáncer más importantes y ampliamente usados. Se usa en combinación con otros agentes para el tratamiento de sarcomas y una variedad de carcinomas, incluyendo cáncer mamario, así como para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas. *Daunorrubicina* e *idarrubicina* se usan en el tratamiento de las leucemias agudas y *mitoxantrona* se usa en el cáncer prostático.

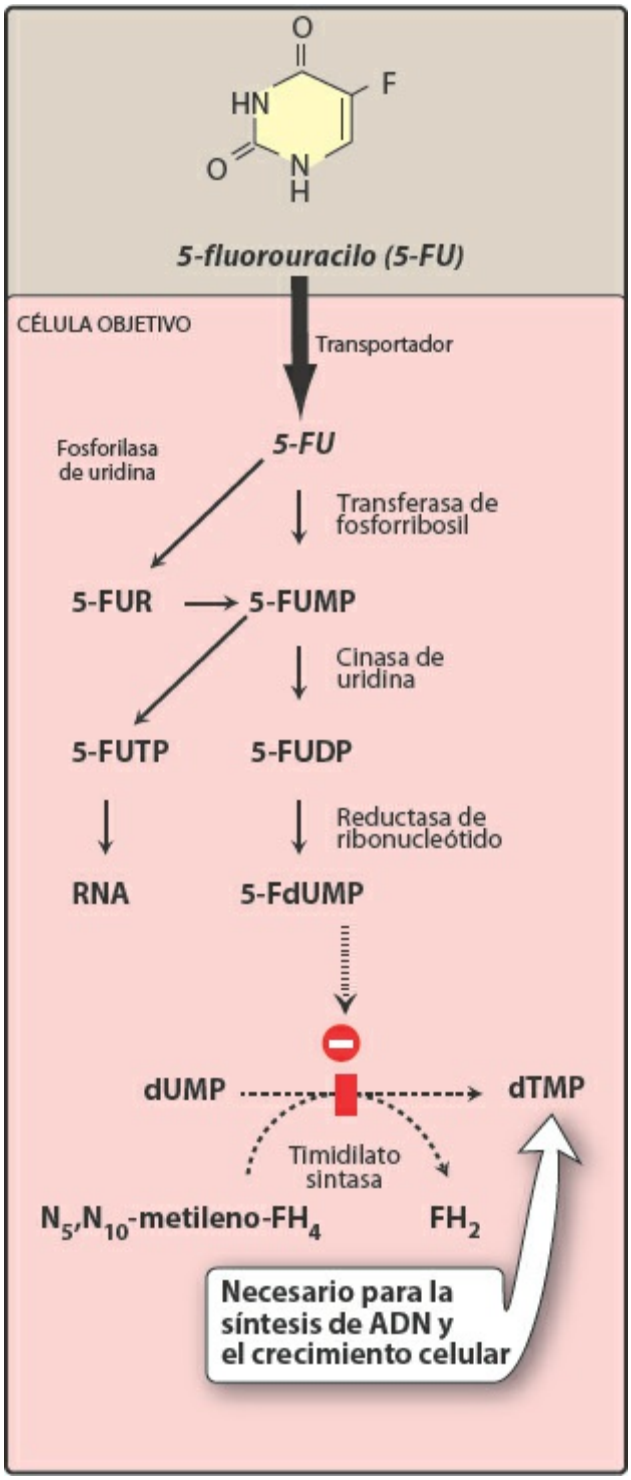


Figura 35-11

Mecanismo de acción citotóxica de *5-FU* se convierte en 5-fluorodesoxiuridina monofosfato (5-FdUMP), que compite con desoxiuridina monofosfato (dUMP) para la enzima timidilato sintasa. *5-FU = 5-fluorouracilo*; 5-FUDP = 5-fluorouridina difosfato; 5-FUMP = 5-fluorouridina monofosfato; 5-FUR = 5 fluorouridina; 5-FUTP = 5-fluorouridina trifosfato; dTMP = desoxitimidina monofosfato; dUMP = desoxiuridina monofosfato.

1. **Mecanismo de acción:** *doxorrubicina* y otras antraciclinas inducen citotoxicidad a través de varios mecanismos diferentes. Por ejemplo, los radicales libres derivados de *doxorrubicina* pueden inducir peroxidación de la membrana lipídica, escisión de la cadena de ADN y oxidación directa de las

bases de purina o pirimidina, tioles y aminas (figura 35-15).

2. **Farmacocinética:** estos agentes deben administrarse por vía intravenosa, debido a que son inactivados por las vías gastrointestinales. La extravasación es un problema grave que puede conducir a necrosis tisular. Los antibióticos tipo antraciclina se unen a las proteínas plasmáticas así como a otros componentes tisulares, donde están ampliamente distribuidos. No penetran la barrera hematoencefálica o los testículos. Estos agentes pasan por un metabolismo hepático extenso y se requieren ajustes a la dosis en pacientes con alteración de la función hepática. La excreción biliar es la principal vía de eliminación. Debido al color rojo oscuro de los fármacos antraciclínicos, las venas pueden hacerse visibles rodeando el sitio de infusión y puede ocurrir coloración rojiza en la orina.

3. **Efectos adversos:** la cardiotoxicidad irreversible dependiente de la dosis es la reacción adversa más grave y es más frecuente con *daunorrubicina* y *doxorrubicina* que con *idarrubicina* y *epirrubicina.* La cardiotoxicidad aparentemente es el resultado de la generación de radicales libres y peroxidación de lípidos. La adición de *trastuzumab* a protocolos con *doxorrubicina* o *epirrubicina* aumentan el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Ha habido cierto éxito con el quelador de hierro *dexrazoxano* para proteger contra la cardiotoxicidad de *doxorrubicina.* Se informa que *doxorrubicina* con encapsulación liposómica es menos cardiotóxica que la formulación estándar.

B. Bleomicina

Bleomicina es una mezcla de diferentes glucopéptidos quelantes de cobre que, al igual que los antibióticos antraciclínicos, causa escisión del ADN mediante un proceso oxidativo. *Bleomicina* es específica del ciclo celular y hace que las células se acumulen en la fase G_2. Se usa de forma primaria en el tratamiento de los cánceres testiculares y el linfoma de Hodgkin.

1. **Mecanismo de acción:** un complejo de ADN-*bleomicina*-Fe^{2+} parece pasar oxidación a *bleomicina*-Fe^{3+}. Los electrones liberados reaccionan con el oxígeno para formar radicales superóxido o hidroxilo, que, a su vez, atacan los enlaces fosfodiéster del ADN, resultando en rotura de la cadena y aberraciones cromosómicas (figura 35-16).

2. **Farmacocinética:** *bleomicina* se administra mediante una variedad de vías. La enzima inactivadora de *bleomicina* (una hidrolasa) es elevada en una variedad de tejidos (p. ej., hígado y bazo) pero baja en los pulmones y ausente en la piel, lo que explica la toxicidad en estos tejidos. La mayoría del fármaco original se excreta sin cambio en la orina, por lo que se requiere de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

3. **Efectos adversos:** la toxicidad pulmonar es el más grave de los efectos adversos, que van de estertores, tos e infiltrados a fibrosis potencialmente letal. La fibrosis pulmonar causada por *bleomicina* a menudo se denomina “pulmón

de *bleomicina*". Son prevalentes los cambios cutáneos hipertróficos y la hiperpigmentación de las manos. *Bleomicina* es inusual en que la mielosupresión es rara.

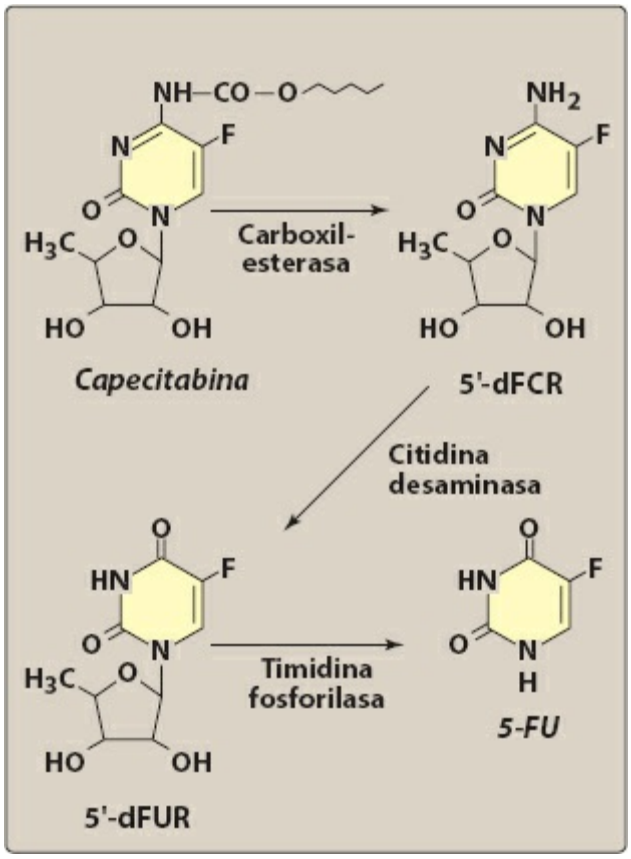


Figura 35-12

Vía metabólica de *capecitabina* a *5-fluorouracilo (5-FU)*. 5′-dFCR = 5′-desoxi-5-fluorocitidina; 5′-dFUR = 5′-desoxi-5-fluorouridina.

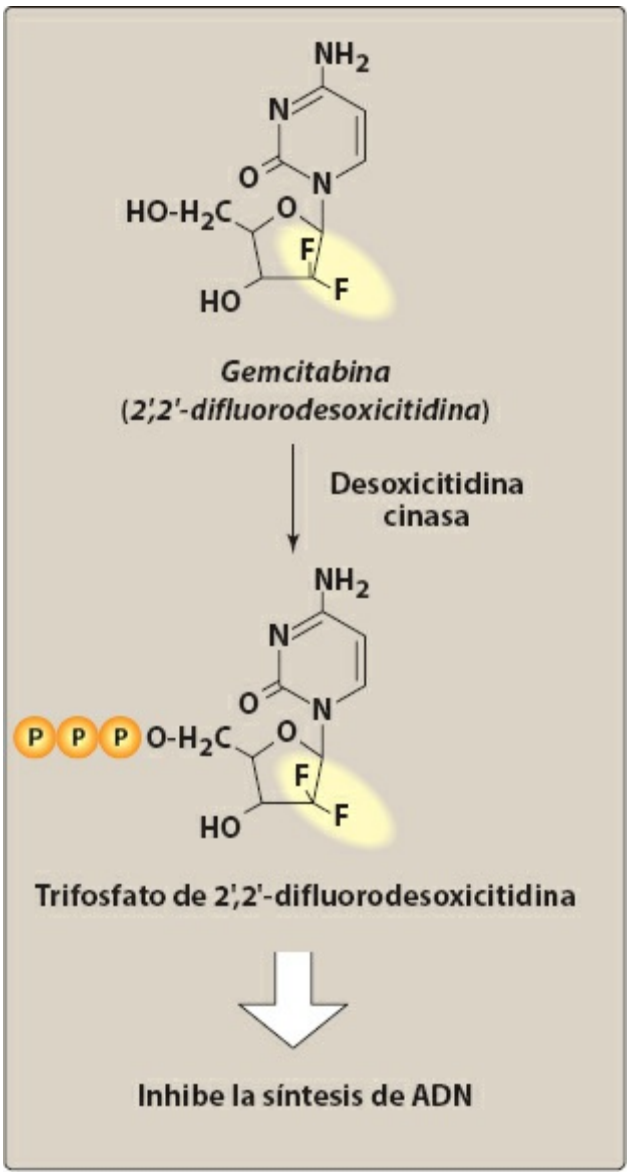


Figura 35-13

Mecanismo de acción de gemcitabina.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Doxorrubicina	IV	Mielosupresión, N/V/D, mucositis, toxicidad cardíaca, alopecia, coloración roja de la orina. Vesicantes fuertes	*Fenitoína, trastuzumab* (cardiotoxicidad), *digoxina*	BH; función renal, hepática; función cardíaca (ECHO o MUGA); ajustar en disfunción hepática	Dosis acumulativas > 450 mg/m² aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. ¡Vesicante!
Daunorrubicina	IV				Dosis acumulativas > 550 mg/m² aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. ¡Vesicante!
Doxorrubicina liposómica	IV				No es un sustituto de *doxorrubicina*, menos cardiotoxicidad
Epirrubicina	IV		*Cimetidina*		Las dosis acumulativas > 900 mg/m² aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. ¡Vesicante! Menos N/V
Idarrubicina	IV			Igual que otras antraciclinas más síndrome de lisis tumoral	Dosis acumulativas > 150 mg/m² aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. ¡Vesicante!
Bleomicina	IV/SC/IM	Fibrosis pulmonar, alopecia, reacciones cutáneas, hiperpigmentación de las manos, fiebre, escalofríos, anafilaxis	Fenotiacinas, *cisplatino* (renal), radiación (pulmonar)	Pruebas de función pulmonar; ajuste en la disfunción renal; anafilaxis	La fibrosis pulmonar "pulmón de bleomicina". Descontinuar si hay cualquier signo de disfunción pulmonar

Figura 35-14

Resumen de antibióticos antitumorales. BH = biometría hemática; D = diarrea; IM = intramuscular; IV = intravenoso; N = náusea; SC = subcutáneo; V = vómito.

V. AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes (figura 35-17) ejercen sus efectos citotóxicos al unirse de forma covalente con grupos nucleofílicos en varios constituyentes celulares. La alquilación de ADN es probablemente la reacción citotóxica crucial que es letal para las células tumorales. Los agentes alquilantes no discriminan entre las células en ciclo y en reposo, a pesar que son más tóxicas para células que se dividen con rapidez. Se usan en combinación con otros agentes para tratar una amplia variedad de cánceres linfáticos y sólidos. Además de ser citotóxicos, son todos mutágenos y carcinógenos y pueden llevar a neoplasias secundarias como leucemia aguda.

A. Ciclofosfamida e ifosfamida

Estos fármacos tienen una relación estrecha con los agentes mostaza que comparten la mayoría de los mismos mecanismos primarios y toxicidades. Son citotóxicos solo después de la generación de sus especies alquilantes, que se producen a través de hidroxilación por el citocromo P450 (CYP450). Estos agentes tienen un amplio espectro clínico y se usan como agentes únicos o en combinaciones en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades neoplásicas, como linfoma no Hodgkin, sarcoma y cáncer mamario.

1. **Mecanismo de acción:** *ciclofosfamida* es el agente alquilante usado con mayor frecuencia. Tanto *ciclofosfamida* como *ifosfamida* se biotransforman primero a intermediarios hidroxilados sobre todo en el hígado por el sistema de CYP450 (figura 35-18). Los intermediarios hidroxilados pasan entonces por metabolismo para formar los compuestos activos, mostaza de fosforamida y acroleína. La reacción a la mostaza de fosforamida con ADN se considera el

paso citotóxico.

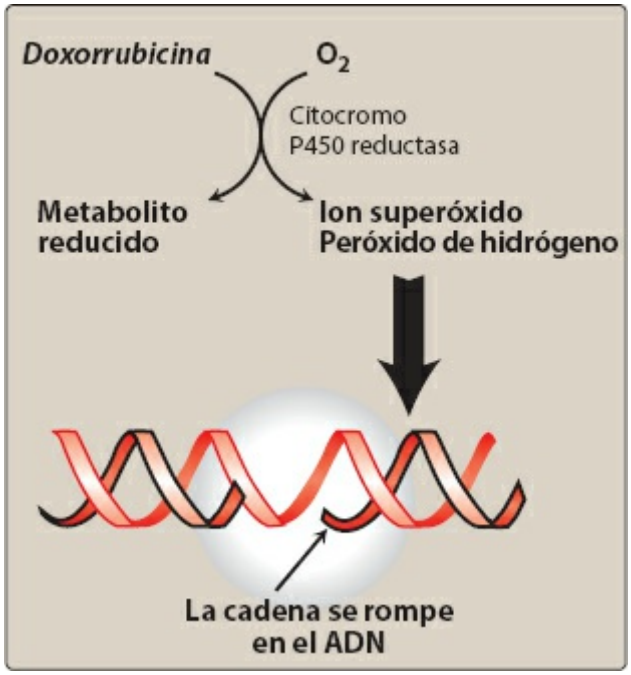


Figura 35-15

Doxorrubicina interactúa con el oxígeno molecular, produciendo iones de superóxido y peróxido de hidrógeno, que causa roturas monocatenarias en el ADN.

2. **Farmacocinética:** *ciclofosfamida* está disponible en preparaciones orales e IV, en tanto que *ifosfamida* solo está disponible por vía IV. *Ciclofosfamida* se metaboliza en el hígado en metabolitos activos e inactivos y se excretan cantidades mínimas en la orina como fármaco sin cambio. *Ifosfamida* se metaboliza sobre todo por las isoenzimas CYP450 3A4 y 2B6. Se excreta sobre todo por vía renal.

3. **Efectos adversos:** una toxicidad única de ambos fármacos es la cistitis hemorrágica, que puede llevar a fibrosis de la vejiga. La toxicidad vesical se ha atribuido a acroleína en la orina en caso de *ciclofosfamida* y a los metabolitos tóxicos de *ifosfamida.* La hidratación adecuada además de la inyección IV de *mesna* (sulfonato de 2-mercaptoetano sódico), que neutraliza los metabolitos tóxicos, puede minimizar este problema Se ha informado neurotoxicidad en pacientes con dosis elevadas de *ifosfamida*, probablemente debido al metabolito, cloroacetaldehído.

B. Nitrosureas

Carmustina y *lomustina* son nitrosureas estrechamente relacionadas. Debido a su capacidad para penetrar en el SNC, las nitrosureas se emplean sobre todo en el tratamiento de los tumores cerebrales.

1. **Mecanismo de acción:** las nitrosureas ejercen efectos citotóxicos mediante una alquilación que inhibe la replicación y, eventualmente, síntesis de ARN y proteínas. Aunque alquilan el ADN en las células en reposo, la citotoxicidad se

expresa sobre todo en células que se dividen de forma activa. Por lo tanto, las células que no se dividen pueden escapar a la muerte si ocurre reparación del ADN. Las nitrosureas también inhiben varios procesos enzimáticos clave mediante la carbamoilación de los aminoácidos en las proteínas en las células blanco.

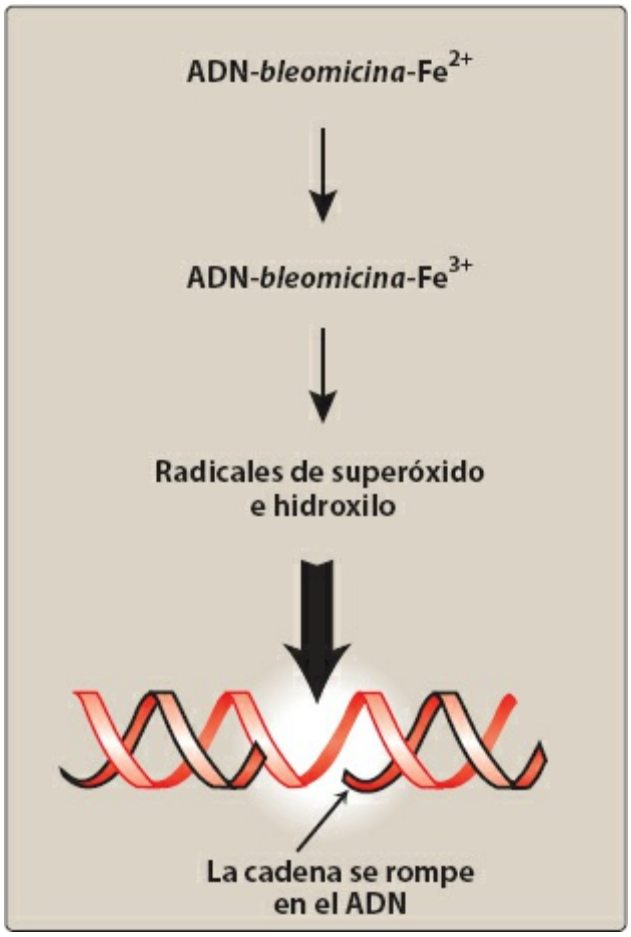


Figura 35-16

Bleomicina causa roturas en el ADN mediante un proceso oxidativo.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Ciclofosfamida	IV/PO	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, N/V/D, alopecia, amenorrea, neoplasias secundarias	*Fenobarbital, fenitoína* (P450); *digoxina*, anticoagulantes	Análisis de orina; BH; función hepática, renal	Buena hidratación para prevenir toxicidad vesical (*mesna* con dosis elevadas)
Ifosfamida	IV	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, N/V, neurotoxicidad, alopecia, amenorrea	*Fenobarbital, fenitoína* (P450); *cimetidina, alopurinol, warfarina*	Análisis de orina, neurotoxicidad	Usar *mesna* e hidratación para prevenir toxicidad vesical
Carmustina (BCNU)	IV	Mielosupresión, N/V, rubor facial, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, impotencia, infertilidad	*Cimetidina, anfotericina B, digoxina, fenitoína*	BH; PFP; función renal, hepática	También disponible como oblea implantable (cerebro)
Lomustina (CCNU)	PO	Mielosupresión, N/V, toxicidad pulmonar, impotencia, infertilidad, neurotoxicidad	*Cimetidina*, alcohol	BH; PFP; función renal	Administrar con el estómago vacío
Dacarbazina	IV	Mielosupresión, N/V, síndrome similar a gripe; toxicidad del SNC, hepatotoxicidad, fotosensibilidad	*Fenitoína, fenobarbital* (P450)	BH; función renal, hepática	Vesicante
Temozolomida	PO	N/V, mielosupresión, cefalea, fatiga, fotosensibilidad		BH; función renal, hepática	Requiere profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*
Melfalán	IV/PO	Mielosupresión, N/V/D, mucositis, hipersensibilidad (IV)	*Cimetidina*, esteroides, *ciclosporina*	BH; función renal, hepática	Tomar con el estómago vacío
Clorambucilo	PO	Mielosupresión, exantema cutáneo, fibrosis pulmonar (rara), hiperuricemia, convulsiones	*Fenobarbital, fenitoína* (P450)	BH; función renal, hepática; ácido úrico	Tomar con alimentos
Busulfán	IV/PO	Mielosupresión, N/V/D, mucositis, exantema cutáneo, fibrosis pulmonar, hepatotoxicidad	*Paracetamol, itraconazol, fenitoína*	BH; síntomas pulmonares; función renal, hepática	"Pulmón de busulfán"

Figura 35-17

Resumen de agentes alquilantes. BH = biometría hemática; D = diarrea; IV = intravenosa; N = náusea; PFP = pruebas de función pulmonar; PO = vía oral; SNC = sistema nervioso central; V = vómito.

2. **Farmacocinética:** *carmustina* se administra por vía IV y como implantes de obleas para quimioterapia, en tanto que *lomustina* se administra por vía oral. Debido a su lipofilicidad, estos agentes se distribuyen ampliamente en el cuerpo y penetran con facilidad en el SNC. Los fármacos pasan por un metabolismo extenso. *Lomustina* se metaboliza a productos activos. El riñón es la principal vía excretora para las nitrosureas (figura 35-19).

C. Dacarbazina y temozolomida

Dacarbazina es un agente alquilante que debe pasar por biotransformación a un metabolito activo, metiltirazenoimidazol carboxamida (MTIC). El metabolito es responsable de la actividad alquilante de este agente al formar iones de metilcarbonio que atacan a los grupos nucleofílicos en la molécula de ADN. La acción citotóxica de *dacarbazina* se ha atribuido a la capacidad de su metabolito para metilar ADN en la posición O-6 de guanina. *Dacarbazina* ha encontrado su uso en el tratamiento de melanoma y linfoma de Hodgkin. *Temozolomida* se relaciona con *dacarbazina*, debido a que ambos deben pasar por biotransformación a un metabolito activo, MTIC, que probablemente sea responsable de la metilación de ADN en la posición O-6 y N-7 de guanina. A diferencia de *dacarbazina, temozolomida* no requiere el sistema CYP450 para transformación metabólica y pasa por transformación química a un pH fisiológico normal. *Temozolomida* también inhibe la enzima de reparación, O-6 guanina-alquiltransferasa de ADN.

Temozolomida difiere de *dacarbazina* en que cruza la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se usa en el tratamiento de los tumores cerebrales, como glioblastomas y astrocitomas. También se usa en melanoma metastásico. *Temozolomida* se administra por vía intravenosa u oral y tiene excelente biodisponibilidad después de su administración oral. El fármaco original y los metabolitos se excretan en la orina (figura 35-20).

D. Otros agentes alquilantes

Mecloretamina se desarrolló como un vesicante (mostaza nitrogenada) durante la Primera Guerra Mundial. Su capacidad para causar linfocitopenia llevó a su uso en cánceres linfáticos. *Melfalán*, un derivado de fenilalanina de la mostaza nitrogenada, se usa en el tratamiento del mieloma múltiple. Este es un agente alquilante bifuncional que puede administrarse por vía oral, aunque la concentración plasmática difiere de un paciente a otro debido a la variación de la absorción y metabolismo intestinales. La dosis de *melfalán* se ajusta cuidadosamente al vigilar los recuentos plaquetarios y leucocíticos. *Clorambucilo* es otro agente alquilante bifuncional que se usa en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. Este agente puede causar fibrosis pulmonar ("pulmón de *busulfán*"). Al igual que otros agentes alquilantes, todos estos agentes son leucemógenos.

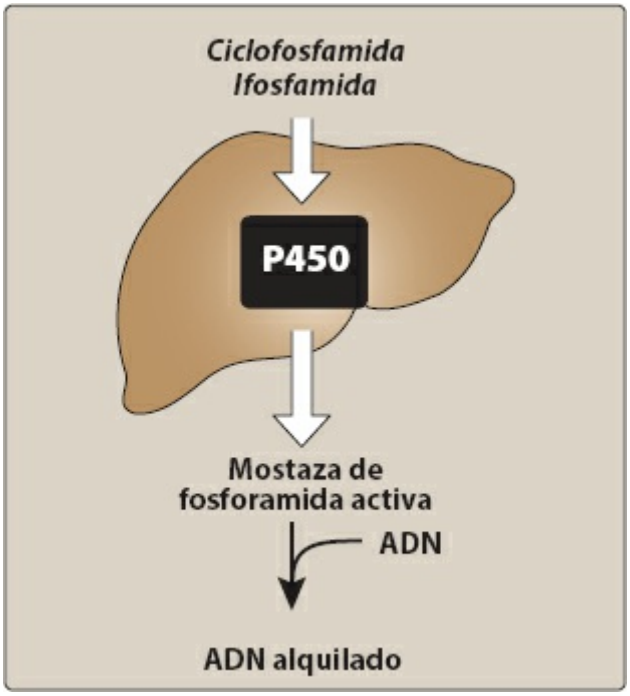


Figura 35-18

Activación de *ciclofosfamida* e *ifosfamida* mediante el citocromo P450.

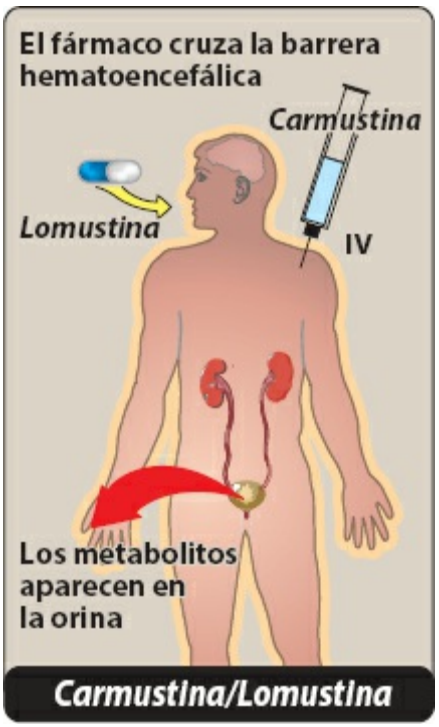


Figura 35-19

Administración y destino de *carmustina/lomustina.* IV = intravenoso.

VI. INHIBIDORES DE MICROTÚBULOS

El huso mitótico es parte de un gran esqueleto intracelular (citoesqueleto) que es esencial para el movimiento de estructuras que ocurren en el citoplasma de todas las células eucariotas. El huso mitótico consiste de cromatina más un sistema de microtúbulos compuesto de la proteína tubulina. El huso mitótico es esencial para la partición igual del ADN en dos células hijas que se forman cuando la célula eucariota se divide. Varias sustancias derivadas de las plantas que se usan como fármacos anticancerosos alteran este proceso al afectar el equilibrio entre las formas polimerizadas y despolimerizadas de los microtúbulos, lo que causa toxicidad. Los inhibidores de microtúbulos se resumen en la figura 35-21.

A. Vincristina y vinblastina

Vincristina (VX) y *vinblastina (VBL)* son compuestos con una relación estructural derivados de la planta pervinca, *Vinca rosea.* Por lo tanto, se les conoce como alcaloides de la Vinca. Un agente menos neurotóxico es *vinorelbina (VRB).* Aunque los alcaloides de la Vinca son estructuralmente similares, sus indicaciones terapéuticas son diferentes. Por lo general se administran en combinación con otros fármacos. *VX* se usa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños, tumor de Wilms, sarcoma de tejidos blandos de Ewing y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, así como otras neoplasias de proliferación rápida. [Nota: *VX* (nombre comercial anterior, *Oncovín*) es la "O" en el esquema R-CHOP para linfoma. Debido a su actividad mielosupresora relativamente leve, *VX* se usa en una variedad de otros protocolos]. *VBL* se administra con *bleomicina* y *cisplatino*

para el tratamiento del carcinoma testicular metastásico. También se usa en el tratamiento de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin sistémicos. *VRB* es benéfica en el tratamiento del carcinoma pulmonar microcítica, ya sea como agente único o con *cisplatino.*

1. **Mecanismo de acción:** estos agentes son específicos del ciclo celular y específicos de la fase, debido a que bloquean la mitosis en la metafase (fase M). Su unión a la proteína microtubular, tubulina, bloquea la capacidad de tubulina de polimerizarse para formar microtúbulos. En lugar de ello, se forman agregados paracristalinos que consisten de dímeros de tubulina y el fármaco alcaloide. El aparato del huso disfuncional resultante, congelado en la metafase, previene la segregación cromosómica y la proliferación celular (figura 35-22).

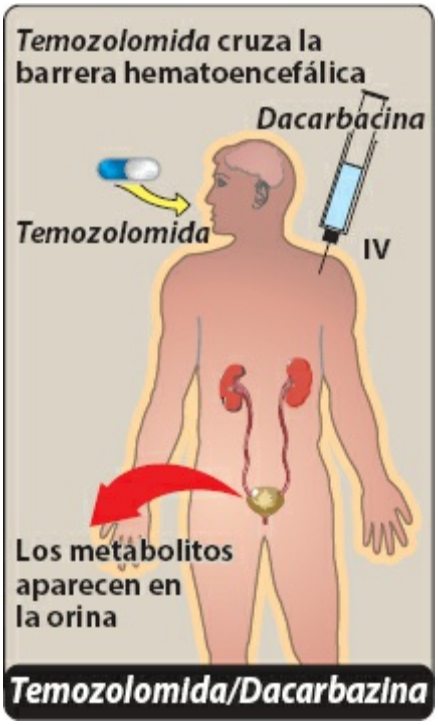


Figura 35-20

Administración y destino de *temozolomida* y *dacarbazina.* IV = intravenoso.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Vincristina	IV	Neurotoxicidad, estreñimiento	*Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina*, fármacos antimicóticos azólicos	BH, función hepática, neuropatía periférica	Vesicantes; la administración IT puede resultar en la muerte
Vinblastina	IV	Mielosupresión, neurotoxicidad		BH, función hepática	
Vinorelbina	IV	Granulocitopenia			
Paclitaxel	IV	Neutropenia, neurotoxicidad, alopecia, N, V	*Repaglinida, gemfibrozilo, rifampicina* (CYP2C8)	BH, función hepática, neuropatía periférica	Reacciones de hipersensibilidad (disnea, urticaria, hipotensión); requiere medicamentos previos
Docetaxel	IV	Neutropenia, neurotoxicidad, retención de líquidos, alopecia, N, V, D	*Ketoconazol, ritonavir* (CYP3A4)		

Figura 35-21

Resumen de inhibidores de microtúbulos. BH = biometría hemática; D = diarrea; IT = intratecal; IV = intravenosa; N = náusea; V = vómito.

2. **Farmacocinética:** la inyección IV de estos agentes conduce a efectos citotóxicos rápidos y destrucción celular. Esto, a su vez, puede causar hiperuricemia debida a la oxidación de purinas que se liberan a partir de moléculas de ADN en fragmentación. Los alcaloides de la Vinca se concentran y metabolizan por el hígado por la vía de CYP450 y se eliminan en la bilis y las heces. Se requiere del ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función hepática u obstrucción biliar.

3. **Efectos adversos:** *VX y VBL* se relacionan con flebitis o celulitis si ocurre extravasación durante la inyección, así como náusea, vómito, diarrea y alopecia. *VBL* es un mielosupresor potente, en tanto que las neuropatías periféricas (parestesias, pérdida de reflejos, caída del pie y ataxia) y estreñimiento son más frecuentes con *VX*. Estos agentes no deben administrarse por vía intratecal. Este potencial error con el fármaco puede resultar en la muerte y deben tomarse precauciones especiales para su administración.

B. Paclitaxel y docetaxel

Paclitaxel fue el primer miembro de la familia de los taxanos en usarse para la quimioterapia del cáncer. *Paclitaxel* semisintético está disponible a través de modificación química de un precursor que se encuentra en las agujas de especies de tejo del Pacífico. También está disponible una forma unida a albúmina. La sustitución de una cadena lateral resultó en *docetaxel*, que es el más potente de los dos fármacos. *Paclitaxel* tiene buena actividad contra el cáncer ovárico y el cáncer mamario metastásico, así como el cáncer pulmonar no microcítico cuando se administra con *cisplatino*. *Docetaxel* suele usarse en los cánceres prostático, mamario, gastrointestinal y pulmonar no microcítico.

1. **Mecanismo de acción:** ambos fármacos tienen actividad en la fase G_2/M del ciclo celular, pero a diferencia de los alcaloides de la Vinca, promueven la polimerización y estabilización del polímero más que el desensamblaje, lo que conduce a la acumulación de microtúbulos (figura 35-23). Los microtúbulos formados son extremadamente estables y no funcionales y no ocurre desagregación cromosómica. Esto resulta en muerte celular.

2. **Farmacocinética:** estos agentes pasan por un metabolismo hepático por el sistema CYP450 y se excretan a través del sistema biliar. Las dosis deben reducirse en pacientes con disfunción hepática.

3. **Efectos adversos:** las toxicidades limitantes de las dosis de *paclitaxel* y *docetaxel* son neutropenia y leucopenia. La neuropatía periférica también es un efecto adverso frecuente con los taxanos. [Nota: debido a reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye disnea, urticaria e hipotensión), los pacientes que se tratan con *paclitaxel* deben premedicarse con *dexametasona* y *difenhidramina*, así como con un antagonista del receptor H_2].

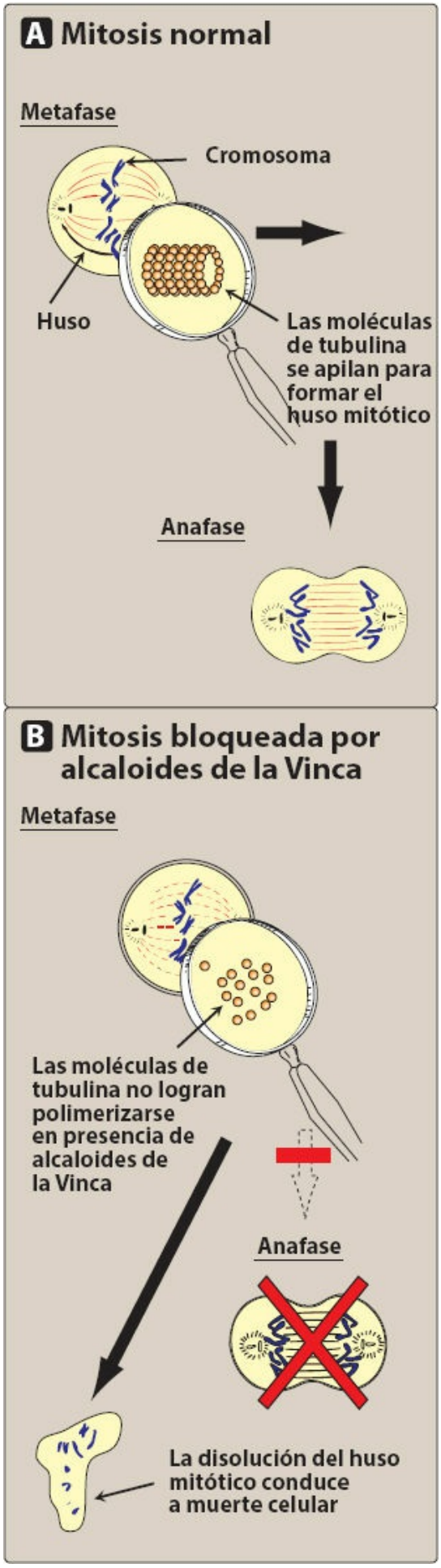

A Mitosis normal
Metafase
Cromosoma
Huso
Las moléculas de tubulina se apilan para formar el huso mitótico
Anafase
B Mitosis bloqueada por alcaloides de la Vinca
Metafase
Las moléculas de tubulina no logran polimerizarse en presencia de alcaloides de la Vinca
Anafase
La disolución del huso mitótico conduce a muerte celular

Figura 35-22

Mecanismo de acción de los inhibidores de microtúbulos.

VII. HORMONAS ESTEROIDES Y SUS ANTAGONISTAS

Los tumores sensibles a hormonas esteroides pueden ser: 1) que responden a hormonas, en que el tumor recurre después de tratamiento con una hormona específica; o 2) dependientes a hormonas, en que el retirar un estímulo hormonal causa regresión del tumor; o 3) ambos. El retirar un estímulo hormonal de tumores dependientes de hormonas puede lograrse con cirugía (p. ej., en caso de orquiectomía, la extirpación quirúrgica de uno o ambos testículos, para pacientes con cáncer prostático avanzado) o por fármacos (p. ej., en el cáncer mamario, el tratamiento con el antiestrógeno *tamoxifeno* previene la estimulación con estrógeno de las células del cáncer mamario; figura 35-24). Para que una hormona esteroide influya sobre una célula, dicha célula debe tener receptores intracelulares (citosólicos) que sean específicos para esta hormona (figura 35-25A).

A. Tamoxifeno

Tamoxifeno es un modulador de estrógeno selectivo. Es un antagonista estrogénico en el tejido mamario y un agonista en otros tejidos, como el hueso y el endometrio. *Tamoxifeno* se usa para el tratamiento de primera línea del cáncer mamario positivo al receptor de estrógeno. También se usa para la prevención del cáncer mamario en mujeres de riesgo elevado.

1. **Mecanismo de acción:** *tamoxifeno* compite por el estrógeno por la unión a los receptores de estrógeno en el tejido mamario e inhibe el crecimiento inducido por estrógeno del cáncer mamario (figura 35-25B). El resultado es un agotamiento (regulación a la baja) de los receptores de estrógeno y una supresión de los efectos promotores de crecimiento de la hormona natural y otros factores de crecimiento.

2. **Farmacocinéticos:** *tamoxifeno* es efectivo después de su administración oral. Se metaboliza parcialmente por el hígado. Algunos metabolitos poseen actividad antagonista estrogénica, en tanto que otros tienen actividad agonista. El fármaco y sus metabolitos se excretan sin cambios sobre todo a través de la bilis en las heces. *Tamoxifeno* es un inhibidor de CYP3A4 y P-glucoproteína.

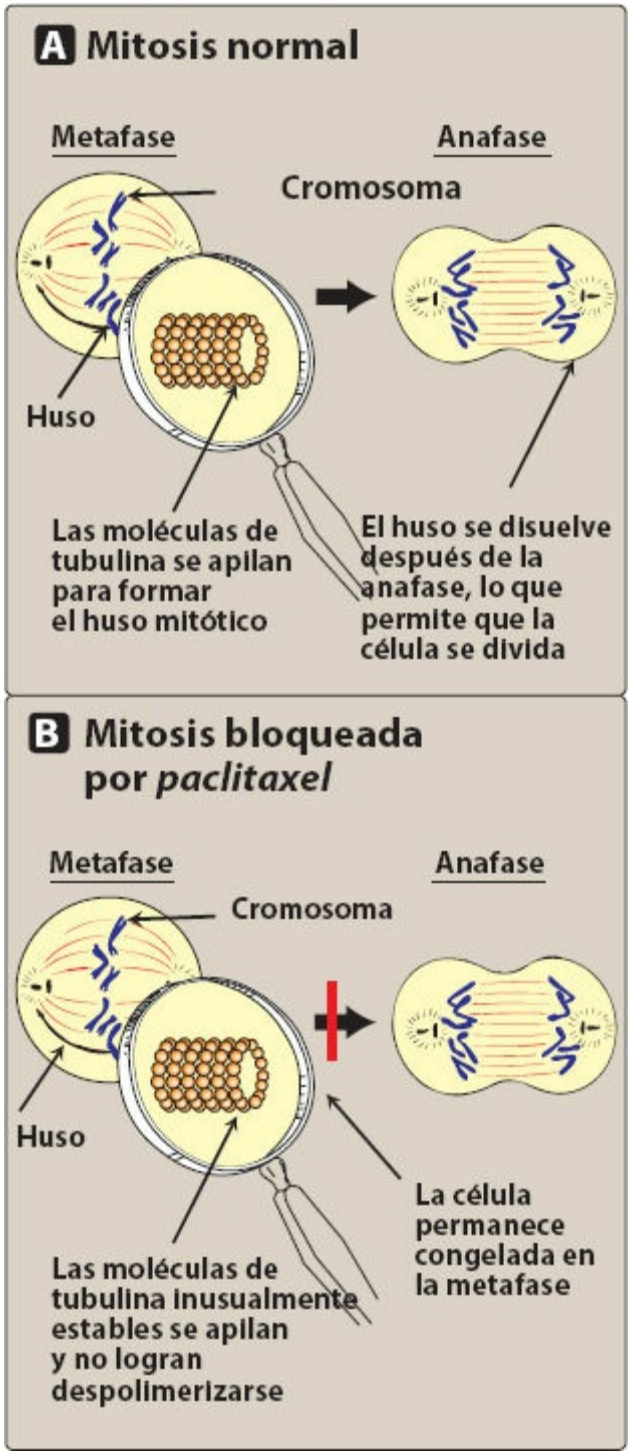


Figura 35-23

Paclitaxel estabiliza los microtúbulos, lo que los vuelve no funcionales.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Tamoxifeno	PO	Bochornos, N, V, sangrado vaginal, hipercalcemia, tromboembolia	*Warfarina, rifampicina*	Sangrado vaginal, nuevas protuberancias mamarias	Puede causar cáncer endometrial
Anastrozol, letrozol	PO	Bochornos, N, dolor articular, eventos cardiovasculares isquémicos, osteoporosis	Productos que contienen estrógeno	Función hepática, vigilancia de la densidad mineral ósea, vigilancia de colesterol	Contraindicado en mujeres premenopáusicas o embarazadas
Leuprolida Goserelina Triptorelina	Depósito, SC IM	Exacerbación del tumor, bochornos, astenia, ginecomastia		Monitorización de la densidad mineral ósea, testosterona sérica, APE	
Flutamida Nilutamida Bicalutamida	PO	Bochornos, N, ginecomastia, dolor, estreñimiento	*Warfarina*	Función hepática, APE	Combinado con antagonistas de LHRH o castración quirúrgica

Figura 35-24

Resumen de hormonas esteroides y sus antagonistas. APE = antígeno prostático específico; IM = intramuscular; LHRH = hormona liberadora de hormona luteinizante; N = náusea; PO = administración oral; SC = subcutáneo; V = vómito.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos causados por *tamoxifeno* incluyen bochornos, náusea, vómito, exantema cutáneo y sangrado y flujo vaginales (debido a la actividad estrogénica del fármaco y algunos de sus metabolitos en el tejido endometrial). *Tamoxifeno* tiene el potencial de causar cáncer endometrial. Otras toxicidades incluyen tromboembolismo y efectos sobre la vista.

B. Fluvestrant y raloxifeno

Fluvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno que se administra mediante inyección intramuscular a pacientes con cáncer mamario metastásico positivo a receptor hormonal. Este agente se une a y causa regulación a la baja del receptor de estrógeno en tumores y otros blancos. *Raloxifeno* es un modulador de estrógeno selectivo que bloquea los efectos del estrógeno en los tejidos mamarios y uterinos, al tiempo que promueve los efectos en el hueso para inhibir la resorción. Este agente reduce el riesgo de cáncer mamario invasivo positivo al receptor de estrógeno en mujeres posmenopáusicas. Se sabe que ambos fármacos causan bochornos, artralgias y mialgias.

C. Inhibidores de la aromatasa

La reacción de la aromatasa es responsable de la síntesis extrasuprarrenal de estrógeno de la androstenediona, que tiene lugar en el hígado, grasa, músculo, piel y tejidos mamarios que incluyen neoplasias mamarias. La aromatización periférica es una fuente importante de estrógeno en mujeres posmenopáusicas. Los inhibidores de la aromatasa disminuyen la producción de estrógeno en estas mujeres.

1. **Anastrozol y letrozol:** *anastrozol* y *letrozol* son inhibidores de la aromatasa no esteroideos. Estos agentes se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento del cáncer mamario en mujeres posmenopáusicas. Tienen actividad oral y causan una supresión casi total de la síntesis de estrógeno. *Anastrozol* y *letrozol* no predisponen a las pacientes a cáncer endometrial. Ambos fármacos

se metabolizan de forma extensa en el hígado y los metabolitos y el fármaco original se excretan sobre todo en la orina.

2. **Exemestano:** un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa, *exemestano*, se absorbe bien después de su administración oral y se distribuye ampliamente. El metabolismo hepático ocurre a través de la isoenzima CYP3A4. Debido a que los metabolitos se excretan en la orina, las dosis del fármaco deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. Las toxicidades mayores incluyen náusea, fatiga y bochornos. También se han notado alopecia y dermatitis.

D. Leuprolida, goserelina y triptorelina

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) normalmente es secretada por el hipotálamo y estimula la hipófisis anterior para secretar las hormonas gonadotrópicas: 1) hormona luteinizante (LH), el estímulo primario para la secreción de testosterona por los testículos y 2) hormona foliculoestimulante (FSH), que estimula la secreción de estrógeno. *Leuprolida, goserelina* y *triptorelina* son análogos sintéticos de GnRH. Como análogos de GnRH, ocupan el receptor de GnRH en la hipófisis, lo que conduce a su desensibilización y, en consecuencia, inhibición de la liberación de FSH y LH. Así, se reducen tanto la síntesis de andrógeno como la de estrógeno (figura 35-26). La respuesta a *leuprolida* en el cáncer prostático es equivalente a la de la orquiectomía con regresión del tumor y alivio del dolor óseo. Estos fármacos tienen cierto beneficio en las mujeres premenopáusicas con cáncer mamario avanzado, y han reemplazado en gran medida a los estrógenos el el tratamiento de cáncer de próstata. *Leuprolida* está disponible como 1) inyección diaria subcutánea, 2) una inyección subcutánea de depósito o 3) en una inyección intramuscular de depósito para tratar carcinoma metastásico de la próstata. *Acetato de goserelina* es un implante subcutáneo y *pamoato de triptorelina* se inyecta por vía intramuscular. Las concentraciones de andrógeno en pacientes con cáncer prostático pueden aumentar en un inicio, pero después caen a concentraciones de castración. Los efectos adversos de estos fármacos, que incluyen impotencia, bochornos y exacerbación del tumor, son mínimos en comparación con aquellos experimentados con tratamiento con estrógeno.

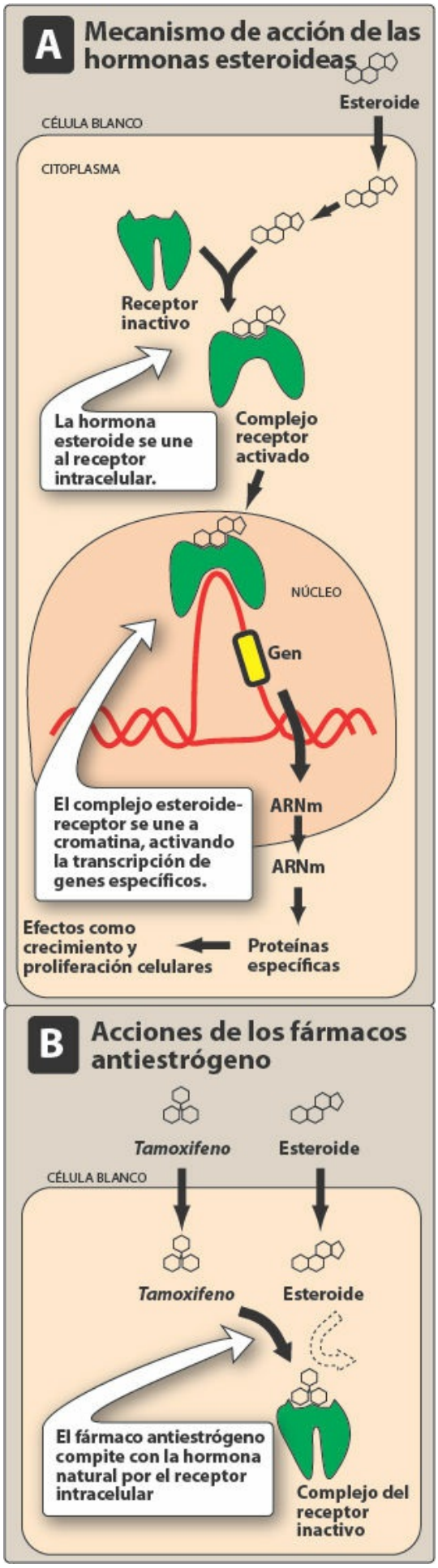

A
Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas
Esteroide
CÉLULA BLANCO
CITOPLASMA
Receptor inactivo
La hormona esteroide se une al receptor intracelular.
Complejo receptor activado
NÚCLEO
Gen
El complejo esteroide-receptor se une a cromatina, activando la transcripción de genes específicos.
ARNm
ARNm
Efectos como crecimiento y proliferación celulares
Proteínas específicas
B
Acciones de los fármacos antiestrógeno
Tamoxifeno
Esteroide
CÉLULA BLANCO
Tamoxifeno
Esteroide
El fármaco antiestrógeno compite con la hormona natural por el receptor intracelular
Complejo del receptor inactivo

Figura 35-25

Acción de las hormonas esteroideas y los agentes antiestrógenos. ARNm = ARN mensajero.

E. Antiandrógenos

Flutamida, nilutamida, bicalutamida y *enzalutamida* son antiandrógenos orales usados en el tratamiento del cáncer prostático. Compiten con la hormona natural para unión con el receptor de andrógeno y previenen su acción en la próstata (*véase* la figura 35-26). Los efectos adversos incluyen ginecomastia, estreñimiento, náusea y dolor abdominal. En casos raros ha ocurrido insuficiencia hepática con *flutamida. Nilutamida* puede causar problemas visuales.

VIII. COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON PLATINO

A. Cisplatino, carboplatino y oxaliplatino

Cisplatino fue el primer miembro de la clase de complejos de coordinación con platino de los fármacos anticancerosos, pero debido a su toxicidad grave, se desarrolló *carboplatino.* La potencia, farmacocinética, patrones de distribución y toxicidades limitantes de la dosis difieren de forma significativa (figura 35-27) entre los dos fármacos. *Cisplatino* tiene citotoxicidad sinérgica con la radiación y otros agentes quimioterapéuticos. Ha encontrado una amplia aplicación en el tratamiento de los tumores sólidos, como el carcinoma testicular metastásico en combinación con *VBL* y *bleomicina*, el carcinoma ovárico en combinación con *ciclofosfamida*, o solo para el carcinoma vesical. *Carboplatino* se usa cuando los pacientes no pueden hidratarse de forma vigorosa, como se requiere en el tratamiento con *cisplatino*, o si sufren de disfunción renal o son susceptibles a neurotoxicidad u ototoxicidad. *Oxaliplatino* es un análogo estrechamente relacionado con el *carboplatino* usado en el caso del cáncer colorrectal.

1. **Mecanismo de acción:** el mecanismo de acción para estos agentes es similar al de los agentes alquilantes. En el medio abundante en cloro del plasma, *cisplatino* persiste como la especie neutral, que entra en la célula y pierde cloro en el medio bajo en cloro. Entonces se une a guanina en el ADN, formando los enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios. La lesión citotóxica resultante inhibe ambas polimerasas para replicación del ADN y síntesis del ARN. La citotoxicidad puede ocurrir en cualquier etapa del ciclo celular, pero las células son más vulnerables a las acciones de estos fármacos en las fases G_1 y S.

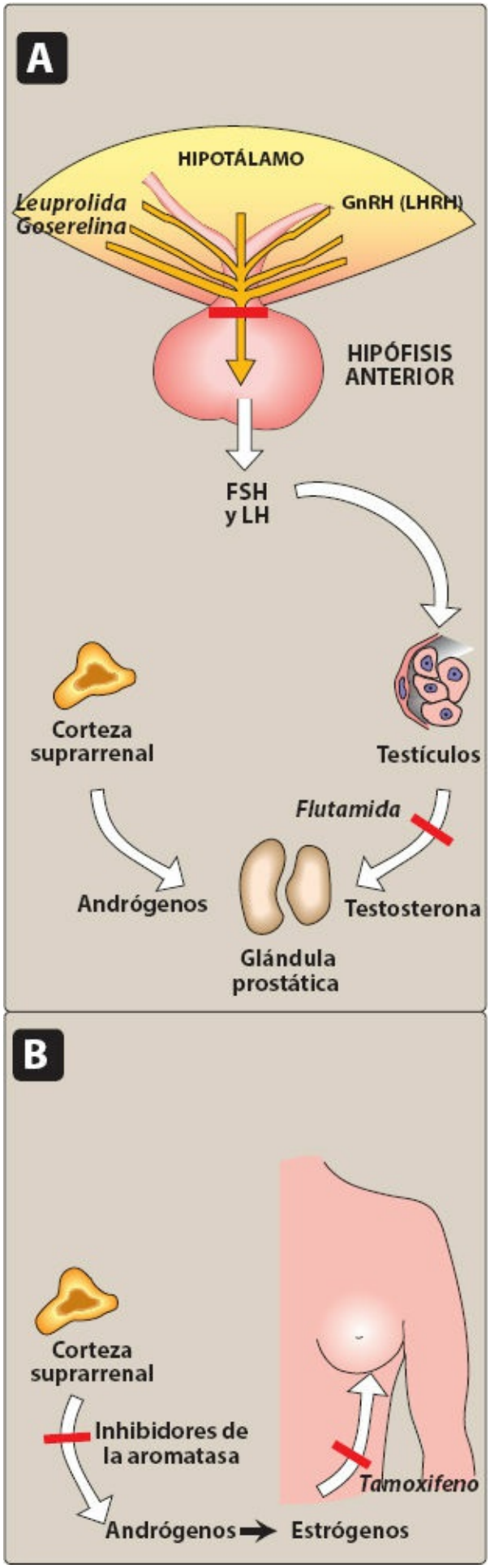

A
HIPOTÁLAMO
Leuprolida
Goserelina
GnRH (LHRH)
HIPÓFISIS
ANTERIOR
FSH
y LH
Corteza
suprarrenal
Testículos
Flutamida
Andrógenos
Testosterona
Glándula
prostática
B
Corteza
suprarrenal
Inhibidores de
la aromatasa
Tamoxifeno
Andrógenos
Estrógenos

Figura 35-26

Efectos de algunos fármacos anticancerosos sobre el sistema endocrino. **A.** En tratamiento para cáncer prostático. **B.** En tratamiento de cáncer mamario posmenopáusico. FSH = hormona foliculoestimulante; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; LH = hormona luteinizante; LHRH = hormona liberadora de hormona luteinizante.

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Cisplatino	IV, IP, IA	Neurotoxicidad, mielosupresión, ototoxicidad, N, V, gasto de electrólitos, reacción a la infusión, nefrotoxicidad	Anticonvulsivantes	BH, PMC, electrólitos, hipoacusia	Se requiere hidratación previa y posterior intensiva, incidencia elevada de N/V
Carboplatino	IV, IP, IA	Mielosupresión, N, V, reacción a la infusión	Aminoglucósidos	BH	La dosis se calcula usando el AUC
Oxaliplatino	IV	Neurotoxicidad, N, V, reacción a la infusión, hepatotoxicidad, mielosupresión	*Warfarina*	BH, función neurológica, función hepática	Neuropatía periférica acumulativa y relacionada con el frío

Figura 35-27

Resumen de los complejos de coordinación de platino. AUC = área bajo la curva; BH = biometría hemática; IA = intraarterial; IP = intraperitoneal; IV = intravenosa; N = náusea; PMC = panel metabólico completo; V = vómito.

2. **Farmacocinética:** estos agentes se administran mediante infusión IV. *Cisplatino* y *carboplatino* también puede usarse por vía intraperitoneal para cáncer ovárico e intraarterial para perfundir otros órganos. Las mayores concentraciones de los fármacos se encuentran en las células hepáticas, renales e intestinales, testiculares y ováricas, pero penetra poco en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La vía renal es la vía principal de excreción.
3. **Efectos adversos:** ocurren náusea y vómito intensos en la mayoría de los pacientes después de la administración de *cisplatino* y pueden continuar hasta por 5 días. Se requiere de medicación previa con agentes antieméticos. La principal toxicidad limitante es la nefrotoxicidad relacionada con la dosis, que afecta al túbulo contorneado distal y a los conductos recolectores. Esto puede prevenirse mediante hidratación agresiva. Otras toxicidades incluyen ototoxicidad con hipoacusia de alta frecuencia y acúfenos. A diferencia de *cisplatino, carboplatino* causa solo náusea y vómito leves y es rara vez nefrotóxico, neurotóxico u ototóxico. La toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión. *Oxaliplatino* tiene un efecto adverso distintivo de neuropatía periférica inducida por el frío que suele resolverse en un lapso de 72 horas de la administración. También causa mielosupresión y neuropatía periférica acumulativa. También se ha informado hepatotoxicidad. Estos agentes pueden causar reacciones de hipersensibilidad que van de exantemas cutáneos a anafilaxis.

IX. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

Estos agentes ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de las enzimas de topoisomerasa, una clase de enzimas que reducen el superenrollamiento del ADN

(figura 35-28).

FÁRMACO	VÍA	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Irinotecán	IV	Diarrea, mielosupresión, N, V	Sustratos CYP3A4	BH, electrólitos	Diarrea aguda y retrasada (que pone en riesgo la vida)
Topotecán	IV, PO	Mielosupresión, N, V	Inhibidores de P-glucoproteína (PO)	BH	Diarrea frecuente con PO
Etopósido	IV, PO	Mielosupresión, hipotensión, alopecia, N, V		BH	Puede causar neoplasias secundarias (leucemias)

Figura 35-28

Resumen de inhibidores de la topoisomerasa. BH = biometría hemática; IV = intravenosa; N = náusea; PO = administración oral; V = vómito.

A. Camptotecinas

Las camptotecinas son alcaloides de las plantas aislados originalmente del árbol chino Camptoteca. *Irinotecán* y *topotecán* son derivados semisintéticos de *camptotecina. Topotecán* se usa en el cáncer ovárico metastásico cuando el tratamiento primario ha fallado y también en el tratamiento del cáncer pulmonar microcítico. *Irinotecán* se usa con *5-FU* y *leucovorina* para el tratamiento del carcinoma colorrectal.

1. **Mecanismo de acción:** estos fármacos son específicos de la fase S e inhiben la topoisomerasa I, que es esencial para la replicación del ADN en las células humanas (figura 35-29). SN-38 (el metabolito activo de *irinotecán*) es aproximadamente 1 000 veces tan potente como *irinotecán* como un inhibidor de topoisomerasa I. Las topoisomerasas alivian la tensión de torsión en el ADN causando roturas monocatenarias reversibles.

2. **Efectos adversos:** la supresión de la médula ósea, particul armente la neutropenia, es la toxicidad limitante de la dosis para *topotecán.* Deben realizarse biometrías hemáticas frecuentes en pacientes que reciben el fármaco. La mielosupresión también se observa con *irinotecán.* La diarrea aguda y retrasada con *irinotecán* puede ser grave y requerir tratamiento con *atropina* durante la infusión o dosis elevadas de *loperamida* en los días que siguen a la infusión.

B. Etopósido

Etopósido es un derivado semisintético de la planta alcaloide, podofilotoxina. Este agente bloquea las células en las fases S tardía a G_2 del ciclo celular y el principal objetivo es la topoisomerasa II. La unión del fármaco al complejo enzima-ADN resulta en la persistencia de la forma transitoria y escindible del complejo y, por lo tanto, la hace susceptible a roturas bicatenarias irreversibles (figura 35-30). *Etopósido* encuentra su principal uso clínico en el tratamiento del cáncer pulmonar y en combinación con *bleomicina* y *cisplatino* para carcinoma testicular. *Etopósido* puede administrarse ya sea por vía IV u oral. La mielosupresión limitante de la dosis (sobre todo leucopenia) es la toxicidad principal.

X. ANTICUERPOS

Los anticuerpos monoclonales (figura 35-31) son un área activa de desarrollo del fármaco para el tratamiento contra el cáncer y otras enfermedades no neoplásicas, debido a que se dirigen a objetivos específicos y a menudo tienen perfiles de efectos adversos diferentes en comparación con los agentes quimioterapéuticos tradicionales. [Nota: los anticuerpos monoclonales también encuentran aplicación en una diversidad de otros trastornos, como enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y artritis reumatoide]. Todos estos agentes se administran por vía intravenosa y las reacciones relacionadas con la infusión son frecuentes.

XI. INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Las tirosinas cinasas son una familia de enzimas que participan en varios procesos importantes dentro de una célula, incluyendo transducción de señal y división celular. [Nota: al menos 50 tirosinas cinasas median el crecimiento o división celulares mediante fosforilación de proteínas de señalización. Se han implicado en el desarrollo de muchas neoplasias]. Los inhibidores de las tirosinas cinasas se administran por vía oral y estos agentes tienen una amplia variedad de aplicaciones en el tratamiento del cáncer (figura 35-32).

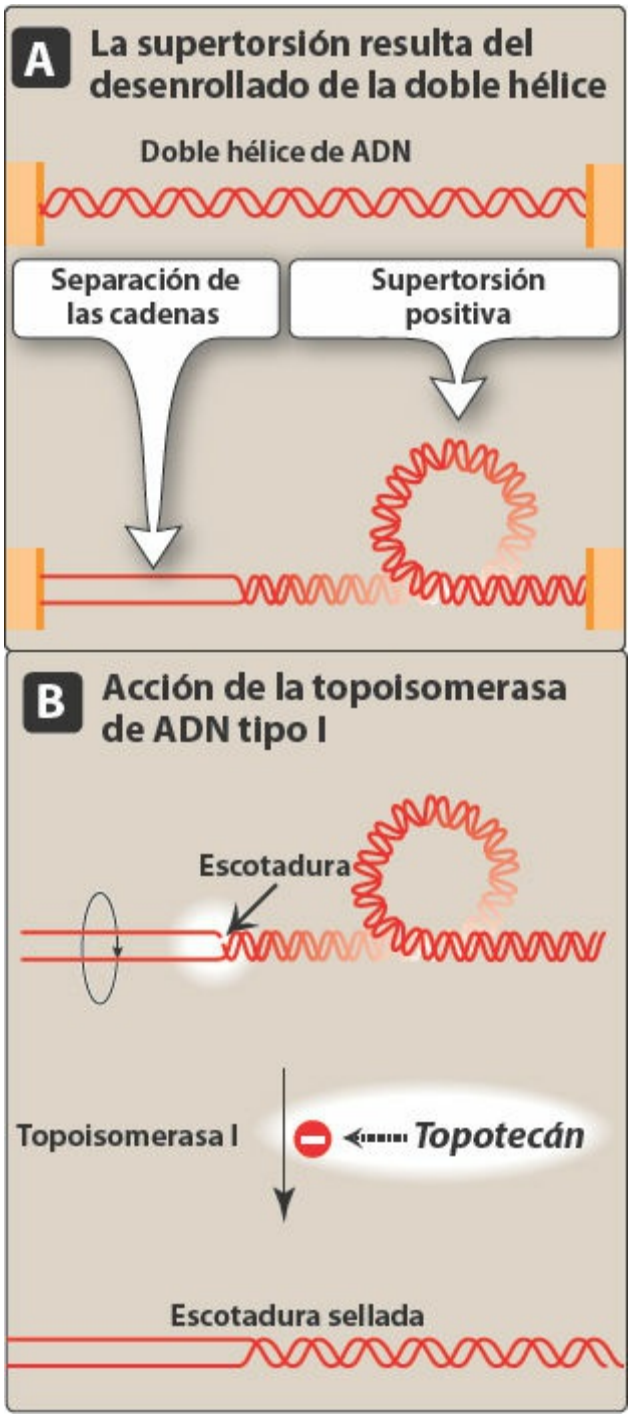


Figura 35-29

Acción de las topoisomerasas de ADN tipo I.

XII. INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia con inhibidores del punto de verificación inmunitaria intravenosos es una opción que está evolucionando con rapidez para el tratamiento del cáncer. El objetivo de los inhibidores del punto de verificación inmunitaria es bloquear las moléculas del punto de verificación, como el receptor de muerte programada (PD-1), que normalmente mantiene en orden al sistema inmunitario. Al bloquear estas

moléculas, el sistema inmunitario puede atacar mejor el tumor y causar destrucción. Los dos inhibidores del punto de verificación usados con mayor frecuencia son *pembrolizumab* y *nivolumab.* Los perfiles de reacción adversa de estos agentes consisten de eventos adversos potencialmente graves e incluso letales de mediación inmunitaria. Esto es debido a que al desactivar los puntos de verificación inmunitaria es posible atacar el tumor, aunque esto también puede conducir a una respuesta autoinmunitaria sin restricción a los tejidos normales. Los eventos adversos incluyen diarrea, colitis, neumonitis, hepatitis, nefritis, neurotoxicidad, toxicidad dermatológica en forma de exantemas cutáneos graves y endocrinopatías como hipo e hipertiroidismo. Los pacientes deben vigilarse de cerca por el desarrollo potencial de signos y síntomas de toxicidad y tratarse sin demora con corticoesteroides de ser necesario.

XIII. AGENTES MISCELÁNEOS

A. Acetato de abiraterona

Acetato de abiraterona es un agente oral usado en el tratamiento del cáncer prostático metastásico resistente a la castración. *Acetato de abiraterona* se usa junto con *prednisona* para inhibir la enzima CYP17 (una enzima requerida para la síntesis de andrógeno), lo que resulta en una menor producción de testosterona. La coadministración con *prednisona* es necesaria para ayudar a reducir los efectos del exceso de mineralocorticoides que resulta de la inhibición de CYP17. Puede ocurrir hepatotoxicidad y hay que vigilar estrechamente a los pacientes en busca de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos. Las molestias en articulaciones y músculos, los bochornos y la diarrea son efectos adversos frecuentes con este agente.

B. Agentes inmunomoduladores

Talidomida, lenalidomida y *pomalidomida* son agentes orales usados en el tratamiento del mieloma múltiple. El mecanismo de acción exacto no esta claro pero poseen propiedades contra el mieloma que incluyen efectos antiangiógenos, modulación inmunitaria, antiinflamatorios y antiproliferativos. Estos agentes a menudo se combinan con *dexametasona* u otros agentes quimioterapéuticos. Los efectos adversos incluyen tromboembolismo, mielosupresión, fatiga, exantema y estreñimiento. *Talidomida* se administraba con anterioridad a embarazadas para prevenir la náusea matutina. Sin embargo, los hijos de nacidos de mujeres que usaban *talidomida* presentaban defectos congénitos graves de forma prevalente. Debido a sus similitudes estructurales con *talidomida, lenalidomida* y *pomalidomida* están contraindicadas en el embarazo.

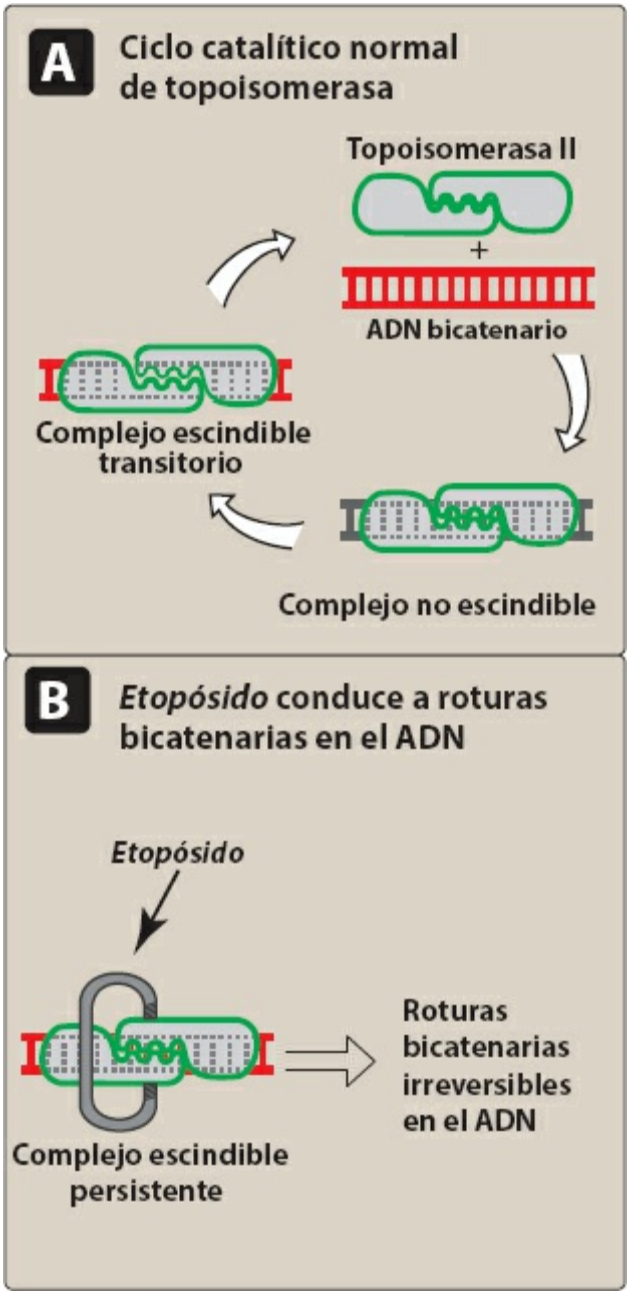


Figura 35-30

Mecanismo de acción de *etopósido.*

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Bevacizumab	Une FCEV y previene la unión de FCEV a sus receptores en las células endoteliales Inhibe la vascularización del tumor	Hipertensión, perforación GI, proteinuria, problemas con la cicatrización de heridas, sangrado	PA, proteína urinaria, signos y síntomas de sangrado	Suspender para procedimientos quirúrgicos recientes o próximos
Cetuximab	Se une a RFCE e inhibe de forma competitiva la unión del factor de crecimiento epidérmico y otros ligandos Inhibe el crecimiento de las células tumorales y aumenta la apoptosis	Exantema cutáneo, gasto de electrólitos, reacción a la infusión, diarrea	Electrólitos, signos vitales durante la infusión	La premedicación con antihistamina es necesaria antes de la infusión; el exantema corresponde a una mayor respuesta
Daratumumab	Se une a la proteína transmembrana CD38 en las células de mieloma múltiple y causa lisis celular	Reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, pirexia	BH diferencial, signos vitales durante la infusión	Puede unirse a CD38 en los eritrocitos Tipo y análisis en los pacientes antes de iniciar el tratamiento Se requiere medicación previa con antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides
Ramucirumab	Une el receptor de FCEV 2 y bloquea la unión de los ligandos del receptor FCEV	Proteinuria, hipertensión, problemas con la cicatrización de las heridas, sangrado	PA, proteínas urinarias, signos y síntomas de sangrado	Suspender para procedimientos quirúrgicos recientes o próximos
Rituximab	Se dirige al antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros	Reacción letal a la infusión, SLT, reacciones mucocutáneas, LMP	Signos vitales durante la infusión, laboratorios para SLT	Reactivación letal de la hepatitis B Se requiere medicación previa con antihistamina y paracetamol Mayor riesgo de nefrotoxicidad cuando se administra con *cisplatino*
Trastuzumab	Inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2	Miocardiopatía, fiebre y escalofríos relacionados con la infusión, toxicidad pulmonar, cefalea, náusea/vómito	FEVI, BH, toxicidad pulmonar debido a reacción a la infusión	Toxicidad embriofetal Neutropenia en combinación con quimioterapia Se requiere medicación previa con antihistamina y *paracetamol*

Figura 35-31

Resumen de anticuerpos monoclonales. BH = biometría hemática; FCEV = factor de crecimiento endotelial vascular; FCEV = factor de crecimiento endotelial vascular; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; GI = gastrointestinal; HER2 = proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; LMP = leucemia multifocal progresiva; PA = presión arterial; RFCE = receptor del factor de crecimiento epidérmico; SLT = síndrome de lisis tumoral.

C. Inhibidores de proteasoma

Bortezomib, ixazomib y *carfilzomib* son inhibidores de proteasoma que se usan con frecuencia como el tratamiento de base en la terapéutica del mieloma múltiple. Estos agentes funcionan al inhibir los proteasomas, lo que a su vez previene la degradación de factores proapoptósicos, lo que conduce a una promoción en la muerte celular programada (apoptosis). Las células malignas dependen de la supresión de la vía apoptósica; por lo tanto, la inhibición de proteasoma funciona bien en el mieloma múltiple. *Bortezomib* puede administrarse por vía IV, pero se prefiere la vía subcutánea debido a que se relaciona con menos neuropatía. Otros efectos adversos incluyen mielosupresión, diarrea, náusea, fatiga y reactivación del herpes zóster. Los pacientes deben recibir profilaxis antiviral si están recibiendo tratamiento con *bortezomib. Ixazomib* es un agente oral con un perfil de efectos adversos similar a *bortezomib. Carfilzomib* se administra por vía intravenosa y los efectos adversos frecuentes incluyen mielosupresión, fatiga, náusea, diarrea y fiebre.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NOTABLES	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN	NOTAS
Afatinib	Inhibe la tirosina cinasa de RFCE	Diarrea, exantema, estomatitis, paroniquia, náusea, vómito, prurito	Inhibidores e inductores de P-gp	BH, PMC	Administrar con el estómago vacío Reducir la dosis si hay diarrea importante Usar anticoncepción efectiva en mujeres
Dabrafenib	Inhibe cinasas de BRAF mutadas	Pirexia, exantema, artralgia, tos, toxicidad embriofetal	Inhibidores y sustratos CYP3A4, inhibidores y sustratos CYP2C8; sustratos de CYP2C9, CYP2C19 o CYP2B6	Glucosa, síntomas de insuficiencia cardiaca o sangrado, BH, PMB, RNI (si *warfarina*)	Usar anticoncepción efectiva en mujeres Administrar con el estómago vacío Puede causar nuevas neoplasias primarias
Dasatinib	Inhibe tirosina cinasa de BCR-ABL	Mielosupresión, retención de líquidos, diarrea	Sustratos CYP3A4, agentes acidorreductores	BH, BCR-ABL, electrólitos	Prolongación de QT
Erlotinib	Inhibe la tirosina cinasa de RFCE	Exantema, EPI, hepatotoxicidad	Sustratos CYP3A4, agentes acidorreductores, *warfarina*	PMC	Exantema corresponde a una mayor respuesta
Ibrutinib	Inhibe la tirosina cinasa de Bruton	Neutropenia, trombocitopenia, diarrea, anemia, dolor, exantema, náusea, hematomas, fatiga, hemorragia, pirexia	Inhibidores e inductores de CYP3A	BH, PMC, fibrilación auricular, PA, síndrome de lisis tumoral	Evitar jugos de toronja y naranja agria Puede causar reactivación de la hepatitis B Usar anticoncepción efectiva
Idelalisib	Inhibe la fosfatidilinositol 3-cinasa	Diarrea, fatiga, náusea, tos, pirexia, dolor abdominal, neumonía, exantema, neutropenia, infección	Inductores y sustratos de CYP3A	BH, PFP, síntomas pulmonares, infección	Usar anticoncepción efectiva para mujeres
Imatinib	Inhibe la tirosina cinasa de BCR-ABL	Mielosupresión, retención de líquido, ICC	Sustratos de CYP3A4, *warfarina*	BH, BCR-ABL	Vigilancia para el desarrollo de insuficiencia cardiaca
Nilotinib	Inhibe la tirosina cinasa de BCR-ABL	Mielosupresión, prolongación de QT, hepatotoxicidad	Sustratos de CYP3A4, agentes acidorreductores	BH, BCR-ABL, electrólitos	Prolongación de QT Administrar con el estómago vacío
Osimertinib	Inhibe la tirosina cinasa de RFCE	Diarrea, exantema, piel seca, toxicidad de las uñas, fatiga	Inductores CYP3A fuerte	BH, ECG, electrólitos	Usar anticonceptivos efectivos en mujeres
Pazopanib	Inhibidor múltiple de la tirosina cinasa	Diarrea, hipertensión, cambios en el color del pelo, náusea, anorexia, vómito	Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4; sustratos de CYP2D6 o CYP2C8; *simvastatina*; fármacos que reducen el pH gástrico	ECG, electrólitos, pruebas de función tiroidea, PFH, AO, BH, PA	Usar anticoncepción efectiva en mujeres
Sorafenib	Inhibe múltiples cinasas intracelulares y de superficie celular	Hipertensión, síndrome de mano-pie, exantema, diarrea, fatiga	Inductores de CYP3A4, *warfarina*	PA, PMC	Complicaciones con la cicatrización de heridas, eventos cardiacos
Sunitinib	Inhibidor múltiple de tirosina cinasa	Hipertensión, síndrome de mano-pie, exantema, diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, hipotiroidismo	Sustratos de CYP3A4	PA, PMC, TSH	Vigilancia para el desarrollo de insuficiencia cardiaca
Trametinib	Inhibidor reversible de las cinasas extracelulares activadas por mitógeno	Pirexia, exantema, diarrea, vómito, linfedema	Sustratos de CYP2C8, P-gp	Fiebre, nuevas neoplasias cutáneas, glucosa sérica, FEVI, BH, PMC	Se usa en combinación con *dobrafenib* Administrar con el estómago vacío
Vemurafenib	Inhibe la serina de BRAF-treonina cinasa	Artralgia, exantema, alopecia, fatiga, fotosensibilidad, prurito, papiloma cutáneo	Inhibidores e inductores CYP3A4, sustratos CYP1A2	ECG, electrólitos, PMC, uveítis	Puede causar nuevas neoplasias cutáneas primarias Usar anticoncepción efectiva en mujeres

Figura 35-32

Resumen de inhibidores de tirosina cinasa. AO = análisis de orina; BH = biometría hemática; ECG = electrocardiograma; EPI = enfermedad pulmonar intersticial; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; INR = índice internacional normalizado; P-gp = P-glucoproteína; PA = presión arterial; PFH = prueba de función hepática; PMB = panel metabólico básico; PMC = panel metabólico completo; RFCE = receptor del factor de crecimiento epidérmico; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

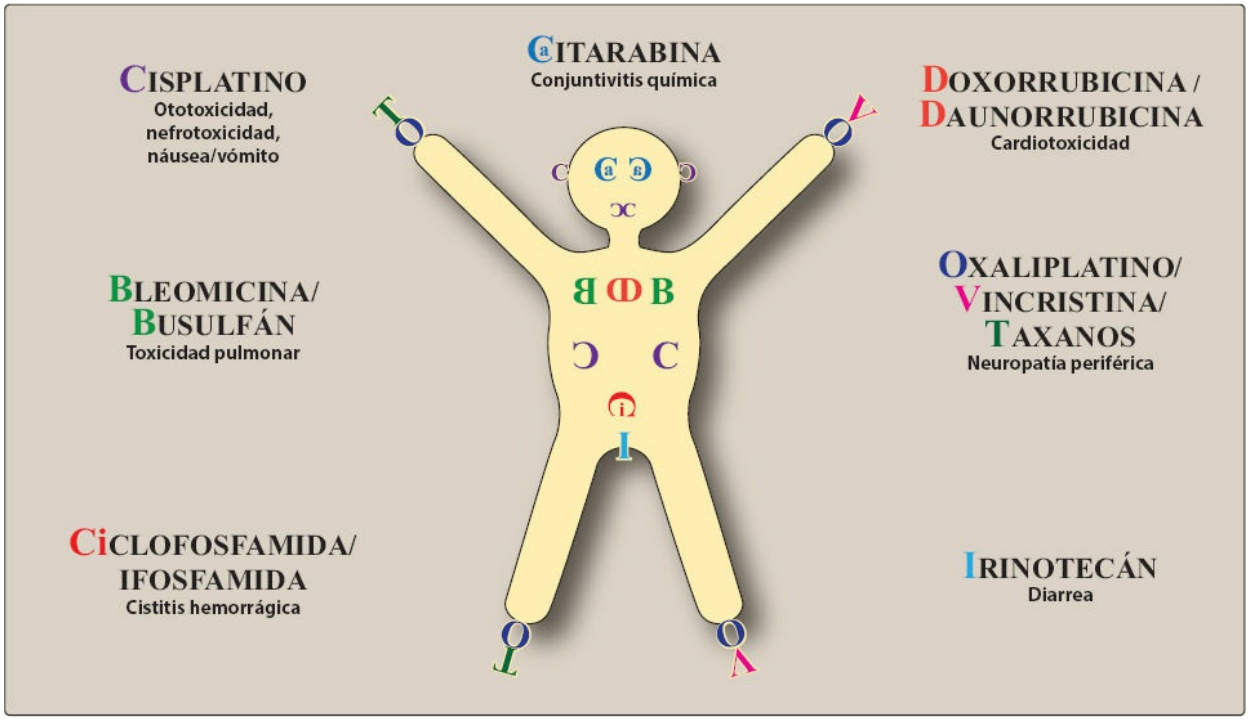


Figura 35-33

Quimio-man, un resumen de la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos.

"Quimio-man" es una herramienta útil para ayudar a recordar las toxicidades más frecuentes de estos fármacos (figura 35-33).

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

35.1 Un paciente está a punto de someterse a tres ciclos de quimioterapia antes de cirugía para cáncer vesical. ¿Qué término es el que mejor describe esta situación?

A. Coadyuvante

B. Neocoadyuvante

C. Paliativo

D. Mantenimiento

Respuesta correcta = B. La quimioterapia que se administra *antes* del procedimiento quirúrgico para intentar encoger el cáncer se conoce como quimioterapia neocoadyuvante. La quimioterapia está indicada cuando las neoplasias están diseminadas y no son susceptibles a cirugía (paliativa). La quimioterapia también se usa como un tratamiento suplementario para atacar las micrometástasis después del tratamiento con cirugía y radiación, en cuyo caso se le denomina quimioterapia coadyuvante. La quimioterapia que se administra a dosis menores para ayudar a prolongar la remisión se conoce como quimioterapia de mantenimiento.

35.2 Un hombre de 45 años de edad se está tratando con quimioterapia ABVD para linfoma de Hodgkin. Se presenta para el ciclo 4 de 6 ciclos planeados con tos de nuevo inicio. Menciona que comenzó una semana antes y también siente que tiene problemas para recuperar el aliento. ¿Qué fármaco del esquema ABVD tiene mayores probabilidades de causar su toxicidad pulmonar?

A. Doxorrubicina (Adriamicina)

B. Bleomicina

C. Vinblastina

D. Dacarbazina

Respuesta correcta = B. La toxicidad pulmonar es el efecto adverso más grave de bleomicina, que evoluciona de estertores, tos e infiltrados a fibrosis potencialmente letal. La fibrosis pulmonar causada por bleomicina a menudo se conoce como "pulmón de bleomicina".

35.3 Un paciente está a punto de comenzar tratamiento con doxorrubicina y ciclofosfamida. ¿Qué prueba debe indicarse para la valoración inicial antes del tratamiento?

A. Pruebas de función pulmonar iniciales.

B. Prueba de estrés inicial.

C. Ecocardiograma inicial.

D. Análisis de orina inicial.

Respuesta correcta = C. La cardiotoxicidad irreversible dependiente de la dosis, al parecer un resultado de la generación de radicales libres y peroxidación lipídica, es la reacción adversa más grave de las antraciclinas, como doxorrubicina. La función cardiaca debe valorarse antes del tratamiento y después de forma periódica durante el mismo.

35.4 Un hombre de 64 años de edad está programado para someterse a quimioterapia para rabdomiosarcoma y el esquema incluye ifosfamida. ¿Qué es lo más apropiado incluir en las indicaciones de quimioterapia para este paciente?

A. Hidratación IV, mesna y análisis de orina frecuentes.

B. Leucovorina y análisis de orina frecuentes.

C. Alopurinol y análisis de orina frecuentes.

D. Hidratación IV, antibióticos profilácticos y análisis de orina frecuente.

Respuesta correcta = A. Una toxicidad única de ifosfamida es la cistitis hemorrágica. Esta toxicidad vesical se ha atribuido a los metabolitos tóxicos de ifosfamida. La hidratación adecuada así como la inyección IV de mesna (sulfonato de 2-mercaptoetano sódico), que neutraliza los metabolitos tóxicos, puede minimizar este problema. Deben indicarse análisis de orina frecuentes para monitorizar los eritrocitos. Se usa leucovorina con metotrexato o *5-FU* (no ifosfamida). Alopurinol tiene una interacción farmacológica con ifosfamida y no es un agente que prevenga la cistitis hemorrágica. Los líquidos IV son correctos; sin embargo, también se requiere mesna.

35.5 ¿El desarrollo de signos de qué trastorno debe vigilarse en pacientes que reciben quimioterapia con ifosfamida?

A. Síndrome mano-pie

B. Exantema

C. Cardiotoxicidad

D. Neurotoxicidad

Respuesta correcta = D. Se ha informado una incidencia relativamente elevada de neurotoxicidad en pacientes con dosis elevadas de ifosfamida, probablemente debido al metabolito, cloroacetaldehído. El síndrome de manopie es un efecto adverso de *5-FU* y sus derivados. El exantema es posible con muchos fármacos, pero no es la respuesta más apropiada en este caso. La cardiotoxicidad es un efecto adverso de las antraciclinas.

35.6 ¿Qué fármaco quimioterapéutico puede causar nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, anormalidades electrolíticas y náusea y vómito graves?

A. Ciclofosfamida

B. Oxaliplatino

C. Etopósido

D. Cisplatino

Respuesta correcta = D. Cisplatino puede causar insuficiencia renal, neuropatía, hipoacusia, gasto de electrólitos y náusea y vómito significativos. Oxaliplatino rara vez causa ototoxicidad o nefrotoxicidad. Ciclofosfamida y etopóxido tienen mielosupresión como la toxicidad limitante de la dosis.

35.7 Un paciente recibió por error vincristina en lugar de citarabina por vía intratecal. ¿Cuál es el resultado probable de este error farmacológico?

A. Neuropatía

B. Muerte

C. Insuficiencia renal

D. Hipoacusia

Respuesta correcta = B. Muerte. Vincristina es letal si se administra por vía intratecal.

35.8 El aspecto de un exantema facial con cetuximab se relaciona con:

A. Respuesta negativa al tratamiento.

B. Respuesta positiva al tratamiento.

C. Alergia farmacológica.

D. Reacción a la infusión.

Respuesta correcta = B. Los pacientes que se someten a tratamiento con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico, como cetuximab, a menudo desarrollan un exantema de tipo acneiforme en la cara, tórax, parte superior de la espalda, y brazos. El aspecto de este tipo de exantema se ha correlacionado con una mayor respuesta en comparación con pacientes que no experimentan exantema durante el tratamiento.

35.9 ¿Cuál de los siguientes debe administrarse antes de una infusión del anticuerpo monoclonal rituximab?

A. Alopurinol y paracetamol.

B. Ácido fólico y antagonista del receptor H_2.

C. Antihistamina y paracetamol.

D. Vacuna de hepatitis B y vitamina B_{12}.

Respuesta correcta = C. Los pacientes que reciben rituximab pueden experimentar una reacción a la infusión, por lo general en el primer ciclo. Pueden ocurrir hipotensión, broncoespasmo y angioedema. Pueden ocurrir también escalofríos y fiebre, sobre todo en pacientes con concentraciones circulantes elevadas de células neoplásicas, debido a la activación rápida del complemento, que resulta en la liberación de factor de necrosis tumoral α e interleucinas. El tratamiento previo con difenhidramina, paracetamol y corticoesteroides y una velocidad de infusión más lenta puede reducir la probabilidad de esta reacción.

35.10 ¿Con qué agente los pacientes deben recibir profilaxis antiviral para herpes zóster mientras reciben tratamiento para mieloma múltiple?

A. Dabrafenib

B. Ipilimumab

C. Cisplatino

D. Bortezomib

Respuesta correcta = D. Se sabe que bortezomib causa reactivación del herpes zóster en pacientes que reciben tratamiento para mieloma múltiple. Los pacientes deben recibir profilaxis antiviral mientras reciben

tratamiento con bortezomib.

Inmunosupresores

36

Jennifer Jebrock y Jane Revollo

I. GENERALIDADES

La importancia del sistema inmunitario para proteger el cuerpo de moléculas extrañas dañinas es bien reconocida. El sistema inmunitario es uno de los sistemas de órganos más complejos, lo que puede dificultar su manipulación. Los inmunosupresores son fármacos que reducen la activación o eficacia del sistema inmunitario para tratar ciertos trastornos, como enfermedades autoinmunitarias, o para reducir la capacidad del cuerpo para rechazar un órgano trasplantado. Las enfermedades autoinmunitarias pueden surgir cuando el sistema inmunitario identifica de forma errónea los tejidos propios del individuo como extraños y dirige una respuesta destructiva contra ellos. El objetivo del tratamiento para estas enfermedades es usar la farmacoterapia para detener este proceso inapropiado y dañino. En caso del trasplante de órganos, un tejido extraño se implanta de forma intencionada en el receptor, pero el objetivo sigue siendo el mismo: usar la farmacoterapia para limitar el daño infligido por el sistema inmunitario y el rechazo potencial del órgano trasplantado. El trasplante de órganos y tejidos (p. ej., riñón, corazón o médula ósea) se ha convertido en sistemático debido a las mejores técnicas quirúrgicas y a la mejor tipificación de tejido. Los fármacos de que se dispone hoy en día inhiben de forma más selectiva el rechazo de los tejidos trasplantados al tiempo que evitan que el paciente presente compromiso inmunológico y prolongan la vida de los órganos trasplantados (figura 36-1). Fármacos anteriores eran no selectivos y los pacientes con frecuencia sucumbían por infección debido a la supresión tanto de las ramas mediadas por anticuerpos (humorales) como las mediadas por células del sistema inmunitario. A la fecha, el abordaje principal al tratamiento inmunosupresor es alterar la función de los linfocitos usando fármacos o anticuerpos contra proteínas inmunitarias. Debido a sus graves toxicidades cuando se usan como monoterapia, por lo general se emplea una combinación de agentes inmunosupresores, por lo general a dosis bajas. Los esquemas de fármacos inmunosupresores suelen consistir de dos a cuatro agentes con diferentes mecanismos de acción que alteran varios niveles de activación de los linfocitos T. [Nota: aunque este capítulo se enfoca en los agentes inmunosupresores en el contexto del trasplante de órganos, estos agentes pueden usarse en el tratamiento de otros trastornos. Por ejemplo, *ciclosporina* puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis y varios anticuerpos monoclonales tienen aplicaciones en una variedad de trastornos, lo que incluye artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa].

ANTICUERPOS
Alemtuzumab CAMPATH
Globulinas antitimocíticas ATGAM, THYMOGLOBULIN
Basiliximab SIMULECT
Rituximab RITUXAN
INHIBIDORES DE CALCINEURINA
Ciclosporina NEORAL, SANDIMMUNE
Tacrolimús ASTAGRAF XL, ENVARSUS XR, PROGRAF
BLOQUEADOR DE LA COESTIMULACIÓN
Belatacept NULOJIX
INHIBIDORES DE mTOR
Everolimús ZORTRESS
Sirolimús RAPAMUNE
ANTIPROLIFERATIVOS
Azatioprina IMURAN
Micofenolato de mofetilo CELLCEPT
Micofenolato sódico MYFORTIC
ADRENOCORTICOIDES
Metilprednisolona MEDROL, SOLU-MEDROL
Prednisolona ORAPRED, PRELONE
Prednisona SOLO GENÉRICO
OTROS
Bortezomib VELCADE
Inmunoglobulina intravenosa VARIOS

Figura 36-1
Fármacos inmunosupresores. mTOR = objetivo mamífero de *rapamicina.*

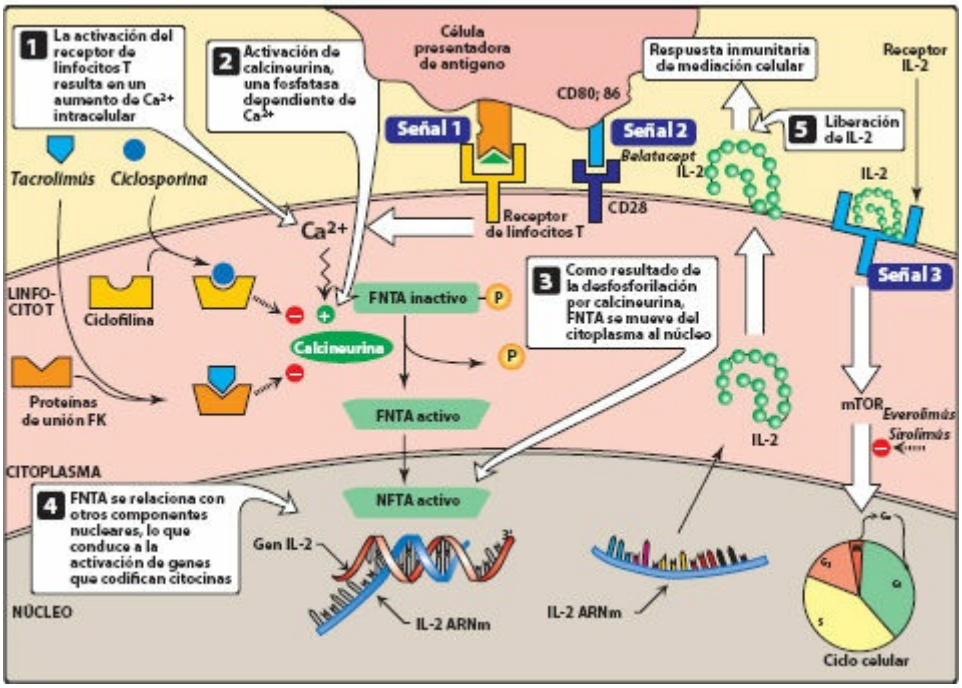


Figura 36-2
Mecanismo de acción de los agentes inmunosupresores. ARNm = ARN mensajero; FNTA = factor nuclear de linfocitos T activados; IL-2 = interleucina 2; mTOR = objetivo mamífero de *rapamicina*.

La cascada de activación inmunitaria puede describirse como un modelo de tres señales (figura 36-2). La señal 1 constituye la activación de los linfocitos T en el complejo receptor CD3 por el antígeno en la superficie de la célula presentadora de antígeno. La señal 1 en sí misma es insuficiente para la activación del linfocito T y requiere de la señal 2. La señal 2, también conocida como coestimulación, ocurre

cuando CD80 y CD86 (también conocidos como B7.1 y B7.2) en la superficie de la célula presentadora de antígeno incorpora a CD28 en los linfocitos T. Ambas señales, 1 y 2, activan varias vías de transducción de señal intracelular, una de las cuales es la vía de calcio-calcineurina. Estas vías disparan la producción de citocinas como interleucina (IL)-2. IL-2 se une entonces al receptor IL-2 (también conocido como CD25) en la superficie de otros linfocitos T, lo que proporciona la señal 3, que activa el ciclo celular a través del objetivo mamífero de *rapamicina* (mTOR) y conduce a proliferación de linfocitos T.

Los inmunosupresores pueden clasificarse ampliamente por su sitio en el tratamiento y por su mecanismo de acción. Los fármacos inmunosupresores más potentes, como los anticuerpos monoclonales y policlonales, a menudo se usan en el tratamiento de inducción, que suprime de forma potente el sistema inmunitario al momento del trasplante, permitiendo al nuevo órgano empezar a funcionar en el receptor y previniendo el rechazo temprano del injerto. Los fármacos inmunosupresores de mantenimiento, por otro lado, son menos potentes y proporcionan protección inmunológica a largo plazo para los órganos trasplantados, con menor riesgo de infección que con los fármacos de inducción. Como ya se mencionó, los medicamentos inmunosupresores de mantenimiento se combinan con frecuencia en los esquemas para mantener una inmunosupresión adecuada al tiempo que se minimizan los efectos adversos.

II. MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES PARA INDUCCIÓN Y RECHAZO

El uso de anticuerpos desempeña una función central para prolongar la supervivencia del aloinjerto. [Nota: un aloinjerto es un trasplante de un órgano o tejido de una persona a otra que no es genéticamente idéntica]. Los anticuerpos se preparan por inmunización ya sea de conejos o caballos con células linfoides humanas (que producen una mezcla de anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales) o por tecnología de hibridoma (que produce anticuerpos monoclonales específicos de antígenos). Los hibridomas se producen al fusionar células de ratón productoras de anticuerpos con células tumorales. Las células híbridas se seleccionan y clonan y se determina la especificidad de anticuerpos de los clones. Los clones de interés pueden cultivarse en abundancia para producir cantidades clínicamente útiles del anticuerpo deseado. También puede usarse tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (ADN) para reemplazar la parte de la secuencia génica de ratón con material genético humano, con lo que se "humanizan" los anticuerpos y se hacen menos antigénicos. Los nombres de los anticuerpos monoclonales convencionalmente contienen "xi" o "zu" si son quimerizados o humanos, respectivamente. El sufijo "mab" (anticuerpo monoclonal) identifica la categoría del fármaco. Los anticuerpos policlonales, aunque relativamente económicos para producir, son variables y menos específicos, lo que contrasta con los anticuerpos monoclonales, que son homogéneos y específicos (figura 36-3).

FÁRMACO	CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado	Se une a CD52 en los linfocitos B y T, causando agotamiento de los linfocitos T y B	Inducción, tratamiento del rechazo	Efectos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre), leucopenia prolongada y grave, trombocitopenia, infecciones (CMV, VHS y otros virus/hongos)
Globulinas antitimocíticas	Anticuerpos policlonales	Agotamiento de linfocitos T	Inducción, tratamiento del rechazo	Efectos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre), leucopenia, trombocitopenia, edema pulmonar, infecciones debidas a CMV u otros virus, exantema cutáneo
Basilizumab	Anticuerpos monoclonales quiméricos	Se une a CD25 (IL-2R) e inhibe la proliferación de linfocitos T mediados por IL-2 (sin agotamiento)	Inducción	Por lo general bien tolerado frente a placebo
Bortezomib	Inhibidor de proteasoma	La inhibición de proteasoma conduce a agotamiento de plasmocitos	Tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, náusea/vómito, diarrea, neuropatía periférica, hipotensión, hepatotoxicidad (menos frecuente)
Inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)	Inmunoglobulina	Anticuerpos, linfocitos B	Inducción para pacientes altamente sensibilizados, tratamiento del rechazo	Reacciones relacionadas con la infusión, cefalea, hipotensión, anemia hemolítica, edema pulmonar, eventos tromboembólicos, meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda
Metilprednisolona	Corticoesteroide	Inhibición inespecífica de interleucina y FNT	Inducción, tratamiento del rechazo, mantenimiento	HA, HLD, hiperglucemia, edema periférico, alteraciones del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico	Agotamiento de linfocitos B $CD20^+$	Inducción, tratamiento del rechazo	Efectos relacionados con la infusión (escalofríos, fiebre), infecciones (reactivación del virus de la hepatitis B, CMV y otros virus/hongos), LMP, leucopenia, trombocitopenia, reacciones mucocutáneas

Figura 36-3
Medicamentos usados para el tratamiento inmunosupresor de inducción o rechazo o los dos. CMV = citomegalovirus; FNT = factor de necrosis tumoral; HLD = hiperlipidemia; HA = hipertensión arterial; IL = interleucina; LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva; VHS = virus del herpes simple.

A. Globulinas antitimocíticas

Las *globulinas antitimocíticas* son anticuerpos policlonales producidos por fracciones de gammaglobulina aislante de suero obtenido de conejos o caballos después de inmunización con timocitos humanos. Causan agotamiento de los linfocitos T circulantes y apoptosis de los linfocitos T activados. Las preparaciones de conejo se prefieren frente a las preparaciones de caballo debido a su mayor potencia y menor toxicidad.

La *globulina antitimocítica* (conejo) se usa principalmente al momento del trasplante para prevenir el rechazo temprano del aloinjerto, junto con otros agentes inmunosupresores. También puede usarse para tratar los episodios de rechazo intenso o el rechazo agudo resistente a corticoesteroides. Suele usarse durante 3 a 10 días para producir linfopenia profunda, que puede durar más allá de 1 año.

Los anticuerpos se infunden lentamente por vía intravenosa y su vida media se extiende de 3 a 9 días. La medicación previa con corticoesteroides, *paracetamol* y antihistamínicos puede ayudar a reducir las reacciones relacionadas con la infusión. El uso prolongado puede relacionarse con inmunosupresión profunda y un mayor riesgo de infecciones oportunistas o enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante.

B. Basiliximab

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal murino/humano quimérico que se une a la cadena α del receptor IL-2 (CD25) en los linfocitos T activados y, por lo tanto, interfiere con la proliferación de estas células. El bloqueo de este receptor

interfiere con la capacidad de cualquier estímulo antigénico de activar el sistema de respuesta de los linfocitos T.

Basiliximab está aprobado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal en combinación con *ciclosporina* y corticoesteroides. Esto puede permitir dosis reducidas o la introducción retrasada de inhibidores de calcineurina. El fármaco puede ser benéfico en aquellos con función del injerto retrasada y puede reducir el riesgo de toxicidad renal relacionada con los inhibidores de calcineurina. *Basiliximab* no agota los linfocitos T y, por lo tanto, se usa sobre todo en los protocolos de inducción en contraste con el tratamiento del rechazo. *Basiliximab* se administra como infusión IV. La vida media sérica de *basiliximab* es de unos 7 días. Por lo general se administran dos dosis del fármaco, la primera, 2 horas antes del trasplante y la segunda 4 días después de la cirugía. El fármaco por lo general se tolera bien.

C. Alemtuzumab

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a CD52 tanto en los linfocitos T como B, lo que resulta en el agotamiento de ambas líneas linfoides. El agotamiento de los linfocitos T y B se observa poco después de la infusión y la recuperación de estas células es gradual. Los linfocitos T se recuperan a lo largo de 6 a 12 meses y los linfocitos B se recuperan en 6 meses o menos. Está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, pero se ha usado en el trasplante como un agente de inducción y antirrechazo tanto para rechazo celular agudo como para rechazo mediado por anticuerpos debido a su actividad contra linfocitos T y B. Debido a su potente y prolongado efecto inmunosupresor, se recomienda iniciar o continuar la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis* y virus del herpes después de la administración de *alemtuzumab.*

El fabricante eliminó *alemtuzumab* del mercado estadounidense en 2012 en preparación para reetiquetarlo para su uso en esclerosis múltiple, pero aún puede conseguirse en ese país mediante el programa de distribución de Campath para su uso en pacientes de trasplantes.

D. Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 en los linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y linfocitos B de memoria. *Rituximab* causa agotamiento de linfocitos B al inducir la lisis de linfocitos B y bloquear la activación y eventual maduración de los linfocitos B a plasmocitos formadores de anticuerpos. Los plasmocitos existentes no expresan el antígeno CD20 y, por lo tanto, no se ven afectados por *rituximab.* El fármaco está aprobado para usarse en el tratamiento de los linfomas de linfocitos B, enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante y artritis reumatoide. El beneficio de usar *rituximab* en el trasplante es para la remoción de anticuerpos, que se ha utilizado en los trasplantes con incompatibilidad ABO (tipo sanguíneo), protocolos de desensibilización y tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos.

La administración intravenosa de *rituximab* conduce a un agotamiento rápido y

sostenido de los linfocitos B, con recuentos de linfocitos B que regresan a la normalidad en 9 a 12 meses. *Rituximab* tiene una advertencia de caja para la reactivación del virus JC que conduce a leucoencefalopatía multifocal progresiva, que se ha informado en la población no receptora de trasplantes. La activación de la hepatitis B también se ha informado después del tratamiento y deben monitorizarse las serologías de hepatitis.

E. Bortezomib

El rechazo mediado por anticuerpos implica la producción de concentraciones elevadas de anticuerpos por los plasmocitos, ya sea recién elaborados a partir de linfocitos B o de aquellos que existían antes del trasplante. Un mecanismo para controlar el rechazo mediado por anticuerpos es dirigirse a la producción de anticuerpos por los plasmocitos. *Bortezomib* es un inhibidor de proteasoma que conduce a paro del ciclo celular y apoptosis de los plasmocitos normales, con lo que aumenta la producción de anticuerpos en pacientes sensibilizados.

Bortezomib está aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple, pero se ha adaptado para usarse en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante. Puede administrarse mediante un bolo intravenoso o inyección subcutánea, de modo que tiene un bajo potencial para reacciones relacionadas con la infusión. *Bortezomib* se metaboliza sobre todo por las enzimas del citocromo P450 y rara vez se ha informado disfunción hepática cuando se administran múltiples ciclos.

F. Inmunoglobulina intravenosa

La *inmunoglobulina intravenosa (IGIV)* contiene inmunoglobulinas preparadas a partir de plasma humano agrupado de múltiples donantes. Tiene un efecto inmunomodulador y a menudo se usa para enfermedades autoinmunitarias, protocolos de desensibilización previos a trasplante y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos. Los efectos inmunomoduladores sobre los linfocitos T y B ocurren a dosis elevadas y también se usa a dosis más bajas para prevenir infecciones al reemplazar las inmunoglobulinas eliminadas durante la plasmaféresis. El mecanismo de acción no está bien definido, pero las dosis elevadas de *IGIV* parecen inducir la apoptosis de linfocitos B y modular la señalización de linfocitos B. También inhibe la unión de anticuerpos al injerto trasplantado y la activación del sistema de complemento. La vida media sérica de *IGIV* es de unas 3 a 4 semanas.

Los efectos adversos de *IGIV* incluyen cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias e hipotensión/hipertensión, que pueden reducirse al hacer más lenta la velocidad de infusión. Los efectos adversos graves son raros y pueden incluir meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda y eventos trombóticos.

III. MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES DE MANTENIMIENTO

Los inmunosupresores de mantenimiento pretenden proporcionar inmunosupresión adecuada para prevenir rechazo al aloinjerto, al tiempo que minimizan infecciones,

neoplasias y efectos adversos inducidos por fármacos. A menudo se combinan en esquemas de dos a cuatro fármacos, usando medicamentos con diferentes mecanismos de acción para minimizar la toxicidad farmacológica. Estos fármacos pueden subdividirse en cuatro clases principales: 1) inhibidores de calcineurina (*ciclosporina* y *tacrolimús*), 2) bloqueadores de la coestimulación (*belatacept*), 3) inhibidores de mTOR (*sirolimús* y *everolimús*) y 4) antiproliferativos (*micofenolato* y *azatioprina*) (figura 36-4).

FÁRMACO	CLASE	INDICACIONES	FARMACOCINÉTICA	EFECTOS ADVERSOS
Azatioprina	Antiproliferativo	TOS (renal), AR	Activada por glutatión S-transferasa IFF (*alopurinol, warfarina*)	Mielosupresión, náusea, vómito, diarrea, pancreatitis, hepatotoxicidad
Belatacept	Bloqueador de la coestimulación	TOS (renal)	Vida media de eliminación ~10 días	Anemia, leucopenia
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	TOS (renal, hepático, cardiaco), psoriasis, AR, EICH aguda	Metabolismo por CYP3A4 Numerosas IFF	HA, HLD, hiperglucemia, hiperpotasemia, hirsutismo, hiperplasia gingival, neurotoxicidad, nefrotoxicidad
Everolimús	Inhibidor mTOR	TOS (renal, hepático), oncología	Metabolismo por CYP3A4 Numerosas IFF	HA, HLD (en especial TG, CT), estomatitis, proteinuria, alteración de la cicatrización de heridas, exantema, mielosupresión
Metilprednisolona, prednisolona, prednisona	Corticoesteroides	Numerosas indicaciones	Activado a *prednisolona*	HA, HLD, hiperglucemia, edema periférico, alteraciones del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso
Micofenolato	Antiproliferativo	TOS (renal, hepático, cardiaco)	Metabolismo por glucuronidación IFF (secuestradores de ácidos biliares)	Leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea
Sirolimús	Inhibidor mTOR	TOS (renal), linfangioleiomiomatosis	Metabolismo por CYP3A4 Numerosas IFF	HA, HLD (en especial TG, CT), estomatitis, proteinuria, alteración de la cicatrización de heridas, exantema, mielosupresión, neumonitis
Tacrolimús	Inhibidor de calcineurina	TOS (renal, hepático, cardiaco)	Metabolismo por CYP3A4 Numerosas IFF	HA, HLD, hiperglucemia, hiperpotasemia, alopecia, neurotoxicidad (temblor de manos, cefalea, convulsiones), nefrotoxicidad

Figura 36-4
Fármacos usados para tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. AR = artritis reumatoide; CT = colesterol total; EICH = enfermedad de injerto contra hospedador; HA = hipertensión arterial; HLD = hiperlipidemia; IFF = Interacción fármaco-fármaco; mTOR = objetivo mamífero de *rapamicina;* TG = triglicéridos; TOS = trasplante de órgano sólido.

A. Inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina *ciclosporina* y *tacrolimús* bloquean la transducción de señal a través de la vía de calcio-calcineurina. Calcineurina, una fosofatasa de proteína dependiente de calcio, desfosforila el factor nuclear de los linfocitos T activados, permitiendo que éste entre al núcleo del linfocito T y se una a ADN, conduciendo a la transcripción y producción de citocinas, lo que incluye IL-2. *Ciclosporina* se une a ciclofilina, en tanto que *tacrolimús* une una proteína llamada proteína de unión a FK. Estos complejos de fármacos-proteínas inhiben la actividad de calcineurina, con lo que se previene la activación de los linfocitos T (*véase* la figura 36-2). *Tacrolimús* es el inhibidor de calcineurina preferido debido a su menor tasa de rechazo de aloinjerto en comparación con *ciclosporina.* Aunque está aprobado para trasplante renal, hepático y cardiaco, *tacrolimús* es la base de los inmunosupresores de mantenimiento para todos los trasplantes de órgano sólido.

Las enzimas CYP3A4, CYP3A5 y P-glucoproteína (P-gp) expresadas en las vías

gastrointestinales y el hígado son responsables de la variabilidad individual en la absorción oral y el metabolismo de *ciclosporina* y *tacrolimús.* El ajuste de la dosis se basa en concentraciones mínimas de 12 horas, con concentraciones mínimas objetivo que varían entre diferentes órganos, momento del trasplante y protocolos de trasplante específicos de cada centro.

Una de las principales limitaciones del uso de los inhibidores de calcineurina es la nefrotoxicidad, que ha llevado al desarrollo de esquemas que usan estos agentes en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Al igual que con todos los inmunosupresores, las infecciones son posibles con el uso de los inhibidores de calcineurina y los receptores con frecuencia reciben medicamentos profilácticos después del trasplante. Un efecto adverso frecuente de *ciclosporina* es el hirsutismo o el crecimiento excesivo de vello.

B. Bloqueador de la coestimulación

Belatacept, un bloqueador de la coestimulación de segunda generación, es una proteína de fusión recombinante de CTLA-4, que, al igual que CD28, se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno. La unión de *belatacept* a CD80 y CD86 previene que CD28 se una a estas moléculas y, por lo tanto, inhiba la señal 2 de la vía de activación de los linfocitos T. *Belatacept* está aprobado para el trasplante renal en combinación con *basiliximab, micofenolato de mofetilo* y corticoesteroides. Este fármaco puede sustituir a los inhibidores de calcineurina para evitar las complicaciones nefrotóxicas, cardiovasculares y metabólicas deletéreas a largo plazo que se observan con *ciclosporina* y *tacrolimús.* [Nota: el bloqueador de la coestimulación de primera generación *abatacept* está aprobado para artritis reumatoide].

Belatacept es el primer inmunosupresor de mantenimiento IV y se dosifica en dos fases. Al inicio, se administra cuatro veces en el primer mes a una mayor dosis para acumular concentraciones del fármaco y después se disminuye a dosificación una vez al mes. Después de 4 meses, la dosis también se reduce. La dosificación mensual puede ser benéfica en pacientes en quienes el cumplimiento con el medicamento es un problema. La depuración de *belatacept* no está afectada por la edad, el género, la raza y la función hepática o renal. *Belatacept* aumenta el riesgo de enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante, sobre todo en el sistema nervioso central. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes que son seronegativos al virus de Epstein-Barr, una causa frecuente de enfermedad linfoproliferativa posterior a trasplante. Los títulos serológicos al virus de Epstein-Barr suelen obtenerse para confirmar la exposición.

Figura 36-5
Mecanismo de acción de *sirolimús* y *everolimús*. ARNm = ARN mensajero; IL = interleucina; mTOR = objetivo mamífero de *rapamicina*; PUFK = proteína de unión a FK.

C. Inhibidor de mTOR

Sirolimús (también conocido como *rapamicina*) y *everolimús* inhiben la proteína mTOR, bloqueando la vía de transducción de señal activada por la señal 3. La progresión en el ciclo celular y la proliferación de linfocitos T se previenen de forma subsecuente (figura 36-5). Los inhibidores mTOR suelen usarse en los esquemas de múltiples fármacos, con frecuencia para minimizar la dosis de los inhibidores de calcineurina y ahorrarse sus efectos adversos nefrotóxicos.

Al igual que los inhibidores de calcineurina, tanto *sirolimús* como *everolimús* se metabolizan por CYP3A4, son sustratos de P-gp y están sujetos a numerosas interacciones fármaco-fármaco. Ambos agentes requieren de vigilancia farmacológica de las concentraciones mínimas para optimizar el tratamiento. *Sirolimús* tiene una vida media más prolongada que los inhibidores de calcineurina o que *everolimús* y se dosifica solo una vez al día, lo que puede mejorar el cumplimiento con los medicamentos. La acción antiproliferativa de *sirolimús* también es valiosa en cardiología en que las endoprótesis (*stents*) recubiertas con *sirolimús* se usan para inhibir la reestenosis de los vasos sanguíneos al reducir la proliferación de las células endoteliales. *Everolimús* también se usa en oncología para tratar muchos tipos diferentes de cáncer, lo que incluye tumores mamarios, de células renales y neuroendocrinos. Sin embargo, las dosis para tratamiento tumoral son más elevadas que aquellas usadas en trasplantes.

D. Antiproliferativos

Los antiproliferativos *azatioprina* y *micofenolato* bloquean la proliferación de linfocitos al inhibir la síntesis de ácido nucleico. *Azatioprina,* que fue uno de los primeros agentes en lograr un uso diseminado en el trasplante de órganos, es un profármaco que se convierte primero a *6-mercaptopurina (6-MP)* y después al

análogo nucleótido correspondiente, ácido tioinosínico. El análogo se incorpora a las cadenas de ácido nucleico y bloquea el alargamiento adicional del ADN. *Micofenolato* es un potente inhibidor reversible y no competitivo de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, que bloquea la formación *de novo* de guanosina monofosfa to (figura 36-6). Debido a que los linfocitos no son capaces de utilizar la vía salvaje de la síntesis de nucleótidos, *micofenolato* bloquea de forma efectiva la proliferación de linfocitos T y B al eliminar la producción *de novo* de guanosina monofosfato.

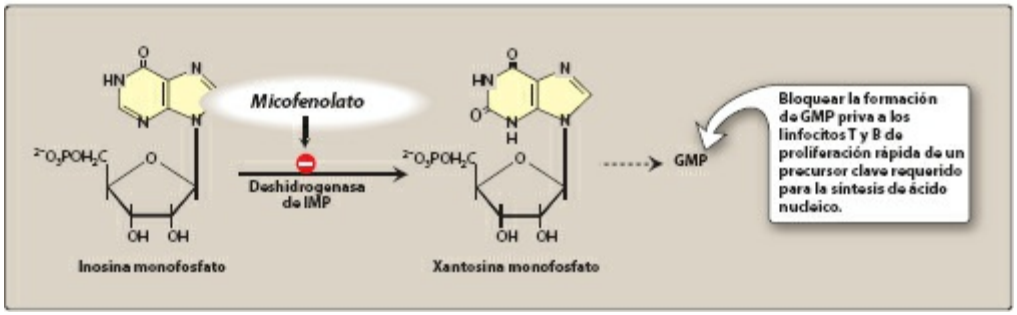


Figura 36-6
Mecanismo de acción de *micofenolato*. GMP = guanosina monofosfato; IMP = 5′-inosina monofosfato.

Estos medicamentos se usan como agentes inmunosupresores coadyuvantes, sobre todo con los inhibidores de calcineurina con o sin corticoesteroides. Sin embargo, *micofenolato* ha sustituido en gran medida a *azatioprina* en esta función debido a su mejor seguridad y perfil de eficacia. El principal efecto adverso limitante de la dosis de *azatioprina* es la supresión de la médula ósea. *Alopurinol* inhibe el metabolismo de *azatioprina,* con lo que aumenta los efectos adversos de *azatioprina.* Así, el uso concomitante de *alopurinol* requiere una reducción significativa en la dosis de *azatioprina.*

Micofenolato está disponible en dos formulaciones, como el profármaco *micofenolato de mofetilo* y como un fármaco activo, *ácido micofenólico. Micofenolato de mofetilo* se hidroliza rápidamente en las vías gastrointestinales a *ácido micofenólico.* La glucuronidación de *ácido micofenólico* en el hígado produce un metabolito inactivo, pero ocurre recirculación enterohepática, prolongando el efecto del fármaco. El *ácido micofenólico* es una tableta con cubierta entérica diseñada para reducir en teoría la alteración gastrointestinal que suele experimentarse con *micofenolato de mofetilo.*

E. Corticoesteroides

Los corticoesteroides (*véase* el capítulo 26) fueron los primeros agentes farmacológicos en usarse como inmunosupresores, tanto en trasplantes y en varios trastornos autoinmunitarios. Siguen siendo una de las bases para atenuar los episodios de rechazo. Para los trasplantes, los agentes de uso más frecuente son *prednisona* y *metilprednisolona,* en tanto que *prednisona* y *prednisolona* se usan para trastornos autoinmunitarios. [Nota: en los trasplantes, se usan en combinación con los agentes previamente descritos en este capítulo]. Los esteroides se usan para suprimir el rechazo agudo de aloinjertos de órganos sólidos y en los injertos

crónicos frente a la enfermedad del hospedador. Además, son efectivos contra una amplia variedad de trastornos autoinmunitarios, lo que incluye artritis reumatoide refractaria, lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal y asma. El mecanismo exacto responsable para la acción inmunosupresora de los corticoesteroides no está claro. Los linfocitos T son los más afectados. Los esteroides son capaces de reducir rápidamente las poblaciones de linfocitos mediante lisis o redistribución. Al entrar a las células, se unen al receptor de glucocorticoides. El complejo pasa al núcleo y regula la transcripción de ADN. Entre los genes afectados son los que participan en las respuestas inflamatorias. El uso de estos agentes se relaciona con numerosos efectos adversos. Por ejemplo, son diabetógenos y pueden causar hipercolesterolemia, cataratas, osteoporosis e hipertensión con el uso prolongado. En consecuencia, se están dirigiendo esfuerzos hacia reducir o eliminar el uso de esteroides en el mantenimiento de aloinjertos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

36.1 Un hombre de 45 años de edad que recibió un trasplante renal hace 3 meses y está recibiendo mantenimiento con tacrolimús, prednisona y micofenolato de mofetilo presenta concentraciones elevadas de creatinina y una biopsia renal indica rechazo grave. ¿Qué medidas terapéuticas serían apropiadas?

A. Aumento de la dosis de prednisona.
B. Tratamiento con globulina antitimocítica de conejo.
C. Tratamiento con sirolimús.
D. Tratamiento con azatioprina.

Respuesta correcta = B. Al parecer este paciente está presentando rechazo agudo al riñón. El tratamiento más efectivo sería la administración de un anticuerpo. El aumentar la dosis de prednisona puede tener cierto efecto, pero no sería suficiente para tratar el rechazo. Sirolimús se usa de forma profiláctica con ciclosporina para prevenir el rechazo renal, pero es menos efectivo cuando está ocurriendo un episodio. Azatioprina no tiene beneficio frente a micofenolato.

36.2 ¿Qué combinación de fármacos inmunosupresores debe evitarse?

A. Basiliximab, belatacept, micofenolato de mofetilo y prednisona.
B. Tacrolimús, micofenolato de mofetilo, y prednisona.
C. Tacrolimús, ciclosporina y prednisona.
D. Tacrolimús, sirolimús y prednisona.

Respuesta correcta = C. Tacrolimús y ciclosporina son ambos inhibidores de calcineurina y tienen el mismo mecanismo de acción. Los esquemas de fármacos inmunosupresores deben funcionar de forma sinérgica en diferentes lugares de la cascada de activación de linfocitos T. Además, ciclosporina y tacrolimús son ambos extremadamente nefrotóxicos y cuando se usan en conjunto causarían daño a los pacientes. Todas las demás combinaciones son razonables.

36.3 ¿Qué fármaco usado para prevenir el rechazo del aloinjerto puede causar hiperlipidemia?

A. Basiliximab
B. Belatacept
C. Micofenolato de mofetilo
D. Sirolimús

Respuesta correcta = D. Los pacientes que están recibiendo sirolimús pueden desarrollar concentraciones elevadas de colesterol y triglicéridos, que pueden controlarse usando tratamiento con estatinas. Ninguno de

los demás agentes tiene este efecto adverso.

36.4 ¿Qué fármaco inhibe específicamente calcineurina en los linfocitos T activados?

A. Basiliximab
B. Tacrolimús
C. Sirolimús
D. Micofenolato de mofetilo

Respuesta correcta = B. Tacrolimús se une a FKBP-12, que, a su vez, inhibe calcineurina e interfiere en la cascada de reacciones que sintetizan interleucina-2 (IL-2) y conduce a la proliferación de linfocitos T. Aunque basiliximab también interfiere con la proliferación de linfocitos T, lo hace al unirse con el sitio CD25 en el receptor IL-2. Sirolimús, si bien se une a FKBP-12, no inhibe a calcineurina. Micofenolato de mofetilo ejerce su acción inmunosupresora al inhibir la deshidrogenasa de inosina monofosfato, con lo que priva a la célula guanosina monofosfato, un precursor clave de los ácidos nucleicos.

36.5 Una mujer de 18 años de edad que recibió un trasplante de riñón hace 6 meses se presenta a la clínica quejándose de crecimiento del vello facial y ya no quiere tomar el inmunosupresor. ¿Qué opción de tratamiento sería lo más apropiado para atender a sus inquietudes?

A. Cambiar ciclosporina por tacrolimús.
B. Cambiar micofenolato de mofetilo a sirolimús.
C. Suspender prednisona y añadir metilprednisolona.
D. Cambiar micofenolato de mofetilo por ácido micofenólico.

Respuesta correcta = A. El hirsutismo, o el crecimiento excesivo de vello, es un efecto adverso bien conocido de ciclosporina. Muchos pacientes experimentan el crecimiento de vello facial o corporal oscuro y grueso mientras toman ciclosporina. El cambiar ciclosporina por tacrolimús eliminaría este efecto adverso y mantendría a la paciente con un inhibidor de calcineurina que es efectivo para prevenir el rechazo. No se sabe que micofenolato y prednisona causen hirsutismo.

36.6 ¿Qué medicamento inmunosupresor evita la necesidad de vigilancia farmacológica terapéutica?

A. Ciclosporina
B. Tacrolimús
C. Micofenolato de mofetilo
D. Sirolimús

Respuesta correcta = C. Los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) y los inhibidores mTOR (sirolimús y everolimús) requieren de vigilancia farmacológica terapéutica para maximizar su eficacia (prevenir los episodios de rechazo) y minimizar su toxicidad (efectos adversos). Micofenolato de mofetilo es la respuesta correcta debido a que no hay un papel para el vigilancia sistemática con este medicamento.

36.7 ¿Qué situación clínica es menos apropiada para inmunosupresión con sirolimús?

A. Un paciente con insuficiencia renal primaria.
B. Un paciente en quien han fracasado los inhibidores de calcineurina debido a neurotoxicidad.
C. Un paciente que 6 meses antes se sometió a trasplante hepático y en quien el sitio de incisión ha sanado por completo.
D. Un paciente con un perfil de lípidos anormal.

Respuesta correcta = D. Un paciente con un perfil de lípidos anormal es un mal candidato para inmunosupresión con sirolimús debido a que se sabe que este medicamento causa o exacerba la hiperlipidemia, en particular los triglicéridos y el colesterol total. Un paciente con insuficiencia renal primaria sería un candidato para sirolimús, debido a que no causa nefrotoxicidad como lo hacen los inhibidores de calcineurina. Sería apropiado cambiar a un paciente en quienes los inhibidores de calcineurina han fracasado debido a neurotoxicidad a sirolimús para inmunosupresión debido a que no se relaciona con ese efecto adverso. Se sabe que sirolimús afecta la cicatrización de heridas, pero un paciente con un sitio de incisión completamente cicatrizado podría recibir sirolimús sin problema.

36.8 ¿Qué enunciado es correcto en relación con la diferencia entre inmunosupresión de inducción e inmunosupresión de mantenimiento?

A. La inmunosupresión de mantenimiento es menos importante que la de inducción para la supervivencia a largo plazo del injerto.
B. La inmunosupresión de inducción es más intensa que la de mantenimiento.
C. La inmunosupresión de mantenimiento incluye anticuerpos que agotan los linfocitos, en tanto que la de supresión no lo hace.
D. La inmunosupresión de inducción aumenta el riesgo de infección, en tanto que la de mantenimiento no lo hace.

Respuesta correcta = B. La inmunosupresión de inducción es más intensa que la de mantenimiento, ya que proporciona inmunosupresión durante el periodo intraoperatorio y posoperatorio temprano para combatir la respuesta inmunitaria inicial del cuerpo al injerto trasplantado. Tanto la inmunosupresión de mantenimiento como la de inducción son importantes para la supervivencia a largo plazo del injerto. Los anticuerpos que agotan linfocitos se usan como inmunosupresión de inducción y no como mantenimiento. Aunque la inmunosupresión de inducción es más potente, todas las inmunosupresiones (de inducción y de mantenimiento) pueden aumentar el riesgo de infección.

36.9 Un hombre de 39 años de edad es ingresado 3 meses después de un trasplante hepático con pruebas de función hepática elevadas. Se realiza una biopsia hepática y los resultados muestran rechazo agudo de gravedad. El equipo decide iniciar tratamiento con globulina antitimocítica de conejo. ¿Qué tratamiento farmacológico adicional se requiere para la administración apropiada de este medicamento?

A. No se requieren medicamentos adicionales.
B. Difenhidramina, paracetamol.
C. Difenhidramina, ketorolaco, corticoesteroides.
D. Difenhidramina, paracetamol, corticoesteroides.

Respuesta correcta = D. Las reacciones relacionadas con la infusión son frecuentes con la administración de globulinas antitimocíticas debido a la liberación de citocina. Los síntomas frecuentes incluyen escalofríos, fiebre, hipotensión y edema pulmonar. La medicación previa con paracetamol, difenhidramina y corticoesteroides deben administrarse 30 minutos antes de iniciar la infusión para prevenir este síndrome. Aunque difenhidramina y paracetamol son correctos, los corticoesteroides también son necesarios como medicamento previo. Ketorolaco no es el más apropiado para usarse como medicamento previo para globulina antitimocítica.

36.10 Una mujer de 21 años de edad se ingresa para recibir un trasplante de riñón de su padre. Debido a que tiene un riesgo bajo a moderado de rechazo, recibirá inducción con el anticuerpo basiliximab. ¿Qué enunciado indica la cualidad única del tratamiento que está recibiendo en comparación con otros agentes que son anticuerpos?

A. Basiliximab por lo general es bien tolerado y no requiere medicamentos previos antes de su administración.
B. Basiliximab se une a CD52 y se dirige a los linfocitos B y T.
C. Basiliximab solo se usa en combinación con globulina antitimocítica.
D. Basiliximab se dirige a los linfocitos B, no a los T.

Respuesta correcta = A. Basiliximab no requiere medicación previa debido a que es un agente no agotador y no se esperaría que causara liberación de citocina o reacciones de infusión. Puede usarse en combinación con globulina antitimocítica, pero por lo general se usa solo. Basiliximab se une a CD25 (no CD52) y afecta a los linfocitos T. No tiene ningún efecto sobre los linfocitos B.

UNIDAD VII:
Temas especiales en farmacología

Histamina y serotonina

37

Nancy Borja-Hart y Carol Motycka

I. GENERALIDADES

La histamina y la serotonina, junto con las prostaglandinas, pertenecen a un grupo de compuestos endógenos conocidos como autacoides. Estas sustancias heterogéneas tienen estructuras y actividades farmacológicas ampliamente diferentes. Todas tienen la característica común de ser formadas por los tejidos en que actúan y por lo tanto funcionan como hormonas locales. [Nota: el término "autacoide" proviene del griego *autos* (propio) y *akos* (agente medicinal o remedio)]. Los autacoides también difieren de las hormonas circulantes en que se producen por muchos tejidos más que en glándulas endocrinas específicas. Los fármacos descritos en este capítulos son ya sea autacoides o antagonistas autacoides (compuestos que inhiben la síntesis de ciertos autacoides o que interfieren con su interacción con receptores).

II. HISTAMINA

La histamina es un mensajero químico generado sobre todo en los mastocitos. La histamina, a través de múltiples sistemas receptores, media una amplia variedad de respuestas celulares, lo que incluye reacciones alérgicas e inflamatorias, secreción de ácido gástrico y neurotransmisión en partes del cerebro. Histamina no tiene aplicaciones clínicas, pero los agentes que inhiben la acción de la histamina (antihistamínicos o bloqueadores del receptor de histamina) tienen importantes aplicaciones terapéuticas. La figura 37-1 proporciona un resumen de los antihistamínicos.

A. Ubicación, síntesis y liberación de histamina

1. **Ubicación:** histamina está presente en prácticamente todos los tejidos, con cantidades significativas en pulmones, piel, vasos sanguíneos y vías gastrointestinales (GI). Se encuentra en grandes concentraciones en los

mastocitos y los basófilos. Histamina funciona como un neurotransmisor en el cerebro. También ocurre como un componente de venenos y en secreciones de picaduras de insectos.

Figura 37-1
Resumen de antihistamínicos.

2. **Síntesis:** histamina es una amina formada por la descarboxilación del aminoácido histidina por la enzima histidina descarboxilasa, que se expresa en células a lo largo del cuerpo, incluyendo neuronas, células parietales gástricas, mastocitos y basófilos (figura 37-2). En los mastocitos, histamina se almacena en los gránulos. La histamina si no esta almacenada es inactivada rápidamente por la enzima aminooxidasa.

3. **Liberación de histamina:** muy a menudo, histamina es solo uno de los varios mediadores químicos liberados en respuesta a un estímulo. El estímulo para la liberación de histamina de los tejidos pueden incluir la destrucción de las células como resultado de frío, toxinas de microorganismos, venenos de insectos y arañas y traumatismos. Las alergias y anafilaxis también pueden desencadenar una liberación significativa de histamina.

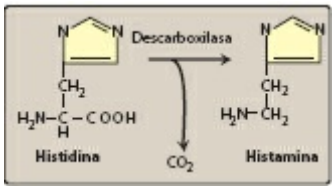


Figura 37-2
Biosíntesis de histamina.

B. Mecanismo de acción

La histamina liberada en respuesta a ciertos estímulos ejerce sus efectos al unirse a

varios tipos de receptores de histamina (H_1, H_2, H_3 y H_4). Los receptores H_1 y H_2 se expresan ampliamente y son los blancos de fármacos con utilidad clínica. Histamina tiene un amplio rango de efectos farmacológicos que están mediados tanto por receptores H_1 como H_2. Por ejemplo, los receptores H_1 son importantes en la producción de contracción de músculo liso y mayor permeabilidad capilar (figura 37-3). Histamina promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos pequeños al hacer que el endotelio vascular libere óxido nítrico. Además, histamina puede promover la secreción de citocinas proinflamatorias en varios tipos celulares y en tejidos locales. Los receptores de histamina H_1 median muchos procesos patológicos, lo que incluye rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis, urticaria, broncoconstricción, asma y anafilaxis. Asimismo, histamina estimula a las células parietales en el estómago, causando un aumento en la secreción de ácido a través de la activación de los receptores H_2.

C. Papel en la alergia y la anafilaxis

Los síntomas que resultan de la inyección intravenosa de histamina son similares a los relacionados con el choque anafiláctico y las reacciones alérgicas. Estos incluyen contracción del músculo liso de las vías respiratorias, estimulación de las secreciones, dilatación y aumento de la permeabilidad de los capilares y estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales. Los síntomas relacionados con alergia y choque anafiláctico resultan de la liberación de ciertos mediadores de sus sitios de almacenamiento. Estos mediadores incluyen histamina, serotonina, leucotrienos y el factor quimiotáctico eosinofílico de anafilaxis. En algunos casos, estos mediadores causan una reacción alérgica, produciendo, por ejemplo, acciones en la piel o las vías respiratorias. Bajo otras condiciones, estos mediadores pueden causar una respuesta anafiláctica completa. Se cree que la diferencia entre estas dos situaciones resulta de diferencias en los sitios para los cuales se liberan mediadores y sus tasas de liberación. Por ejemplo, si la liberación de histamina es lo bastante lenta para permitir su inactivación antes de que entre en el torrente sanguíneo, resulta una reacción alérgica local. Sin embargo, si la liberación de histamina es demasiado rápida para una inactivación eficiente, ocurre una reacción anafiláctica completa.

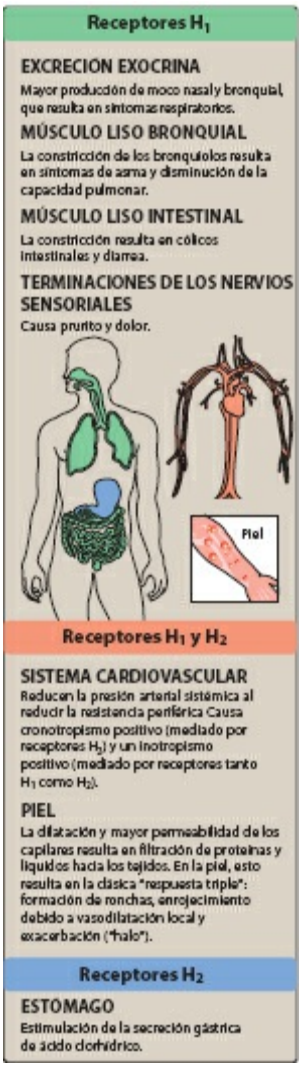


Figura 37-3
Acciones de la histamina.

III. ANTIHISTAMINAS H_1

El término antihistamina se refiere sobre todo a los clásicos bloqueadores del receptor H_1. Los bloqueadores del receptor H_1 pueden dividirse en fármacos de primera y segunda generaciones (figura 37-4). Los fármacos de primera generación más antiguos siguen usándose ampliamente, debido a que son efectivos y económicos. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos penetran en el sistema nervioso central (SNC) y causan sedación. Asimismo, tienden a interactuar con otros receptores, produciendo una variedad de efectos adversos no deseados. En contraste, los agentes de segunda generación son específicos para receptores H_1 periféricos. Los antihistamínicos de segunda generación se hacen polares, sobre todo al añadir grupos carboxilo (p. ej., *cetiricina* es el derivado carboxilado de *hidroxizina*) y, por tanto, estos agentes no penetran en la barrera hematoencefálica y causan menos depresión del SNC que los fármacos de primera generación. Entre los agentes de segunda generación, *desloratadina, fexofenadina* y *loratadina* muestran la mejor sedación (figura 37-5). *Cetiricina* y *levocetiricina* son agentes de segunda generación parcialmente sedantes.

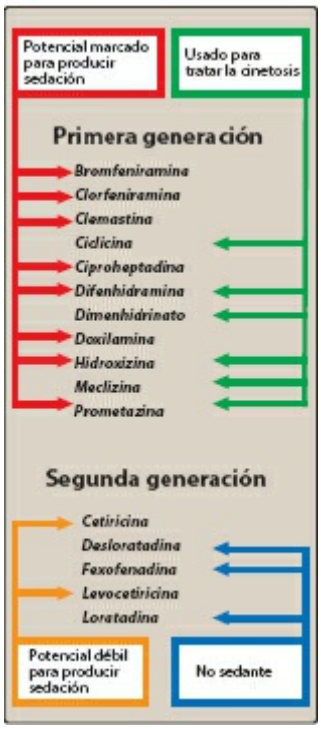


Figura 37-4
Resumen de las ventajas y desventajas terapéuticas de algunos agentes bloqueadores del receptor de histamina H_1.

A. Acciones

La acción de todos los bloqueadores del receptor H_1 es cualitativamente similar. La mayoría de estos compuestos no influye sobre la formación o liberación de histamina. Más bien, bloquean la respuesta mediada por receptor de un tejido blanco. Son mucho más efectivos para prevenir síntomas que para revertirlos una vez que han ocurrido. Sin embargo, la mayoría de estos agentes tienen efectos adicionales no relacionados con su capacidad de bloquear los receptores H_1. Estos efectos reflejan la unión de los antagonistas del receptor H_1 a los receptores colinérgicos, adrenérgicos o serotoninérgicos (figura 37-6). Por ejemplo, *ciproheptadina* también actúa como un antagonista de serotonina sobre el centro del apetito, lo que resulta en la estimulación del apetito. Los antihistamínicos como *azelastina* y *ketotifeno* también tienen efectos estabilizadores de los mastocitos además de sus efectos bloqueadores del receptor de histamina.

B. Usos terapéuticos

1. **Condiciones alérgicas e inflamatorias:** los bloqueadores del receptor H_1 son útiles para tratar y prevenir las reacciones alérgicas causadas por antígenos que actúan sobre el anticuerpo inmunoglobulina E. Por ejemplo, los antihistamínicos orales son los fármacos de elección para controlar los síntomas de la rinitis y la urticaria alérgicas debido a que la histamina es el principal mediador liberado por los mastocitos. Los antihistamínicos oftálmicos, como *azelastina, olopatadina, ketotifeno* y otros son útiles para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Sin embargo, los bloqueadores del

receptor H_1 no están indicados para tratar el asma bronquial, debido a que histamina es solo uno de varios mediadores que son responsables de causar reacciones bronquiales. [Nota: *epinefrina* tiene acciones sobre el músculo liso que son opuestas a las de histamina. Actúa a través de los receptores β_2 en el músculo liso, causando relajación mediada por AMPc. Por lo tanto, *epinefrina* es el fármaco de elección para tratar la anafilaxis sistémica y otros trastornos que implican la liberación masiva de histamina].

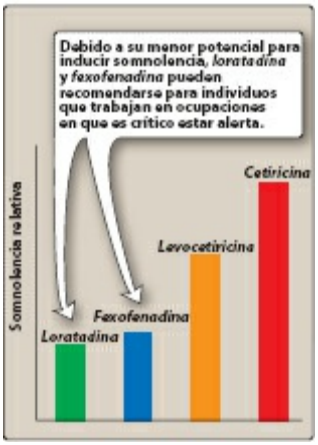


Figura 37-5
Potencial relativo para causar somnolencia en pacientes que reciben antihistamínicos H_1 de segunda generación.

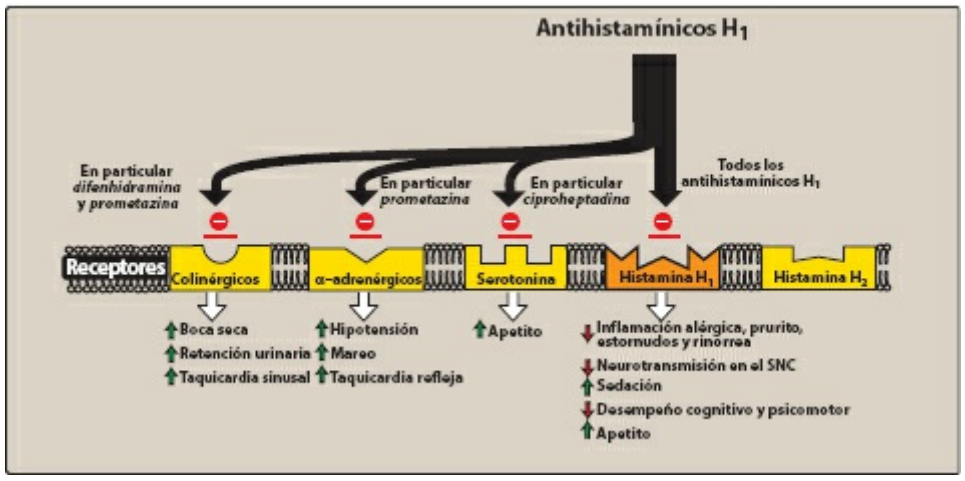


Figura 37-6
Efectos de los antihistamínicos H_1 en los receptores de unión a histamina, adrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos. SNC = sistema nervioso central.

2. **Cinetosis y náusea:** junto con el agente antimuscarínico *escopolamina,* ciertos bloqueadores del receptor H_1, como *difenhidramina, dimenhidrinato* (una combinación química de *difenhidramina* y un derivado clorado de teofilina), *ciclicina, meclicina* y *prometazina,* son los agentes más efectivos para la prevención de los síntomas de cinetosis. No suelen ser efectivos si los síntomas ya están presentes y, por lo tanto, deben tomarse antes del viaje programado. Los antihistamínicos previenen o disminuyen la náusea y el vómito mediados

tanto por la vía quimiorreceptora como por la vestibular. La acción antiemética de estos medicamentos parece deberse a su bloqueo de los receptores centrales H_1 y muscarínicos M_1. *Meclicina* también es útil para el tratamiento del vértigo relacionado con trastornos vestibulares.

3. **Insomnio:** aunque no son el medicamento de elección, muchos antihistamínicos de primera generación, como *difenhidramina* y *doxilamina,* tienen fuertes propiedades sedantes y se usan en el tratamiento del insomnio. El uso de antihistamínicos H_1 de primera generación está contraindicado en el tratamiento de los individuos que realizan trabajos en que es fundamental estar despierto. Los antihistamínicos de segunda generación no tienen efectos somníferos.

C. Farmacocinética

Los bloqueadores del receptor H_1 se absorben bien después de su administración oral, con concentraciones séricas máximas que ocurren en 1 a 2 horas. El promedio de la vida media plasmática es de 4 a 6 horas, excepto para *meclicina* y los agentes de segunda generación, entre los que es de 12 a 24 horas, permitiendo una dosificación una vez al día. Los bloqueadores del receptor H_1 de primera generación se distribuyen en todos los tejidos, incluyendo el SNC. Todos los antihistamínicos H_1 de primera generación y algunos antihistamínicos H_1 de segunda generación, como *desloratadina* y *loratadina,* son metabolizados por el sistema hepático del citocromo P450. *Levocetiricina* es el enantiómero activo de *cetiricina. Cetiricina* y *levocetiricina* se excretan sobre todo sin cambios en la orina y *fexofenadina* se excreta sobre todo sin cambio en las heces. Después de una sola dosis oral, el inicio de acción ocurre en un lapso de 1 a 3 horas. *Azelastina, olopatadina, ketotifeno, alcaftadina, bepotasina* y *emedastina* están disponibles en formulaciones oftálmicas que permiten una administración tisular más dirigida. *Azelastina* y *olopatadina* también tienen formulaciones intranasales.

D. Efectos adversos

Los bloqueadores del receptor H_1 de primera generación tienen una baja especificidad, interactuando no solo con los receptores de histamina, sino también con los receptores colinérgicos muscarínicos, receptores α-adrenérgicos y receptores de serotonina (figura 37-6). El grado de interacción de estos receptores y, como resultado, la naturaleza de los efectos secundarios, varían con la estructura del fármaco. Algunos efectos secundarios pueden ser indeseables y otros pueden tener un valor terapéutico. Asimismo, la incidencia y gravedad de reacciones adversas para un fármaco determinado varía entre sujetos individuales.

1. **Sedación:** Los antihistamínicos H_1 de primera generación, como *clorfeniramina, difenhidramina, hidroxizina* y *prometazina* se unen a los receptores H_1 y bloquean el efecto neurotransmisor de histamina sobre el SNC. La reacción adversa observada con mayor frecuencia es la sedación (figura 37-7); sin embargo, *difenhidramina* puede causar hiperactividad paradójica en niños pequeños. Otras acciones centrales incluyen fatiga, mareo, falta de

coordinación y temblores. Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a estos efectos. La sedación es menos frecuente con los fármacos de segunda generación, debido a que no entran al SNC con facilidad. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación son específicos para los receptores H_1 periféricos.

2. **Otros efectos:** los antihistamínicos de primera generación ejercen efectos anticolinérgicos, conduciendo a sequedad en el pasaje nasal y la cavidad oral. También pueden causar visión borrosa y retención de orina. La reacción adversa más frecuente relacionada con antihistamínicos de segunda generación es cefalea. Las formulaciones tópicas de *difenhidramina* pueden causar reacciones de hipersensibilidad local como dermatitis por contacto.
3. **Interacciones farmacológicas:** la interacción de los bloqueadores del receptor H_1 con otros fármacos puede causar consecuencias graves como potenciación de los efectos de otros depresores del SNC, lo que incluye alcohol. Los pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), por ejemplo *fenelcina,* no deben tomar antihistamínicos debido a que los inhibidores de la MAO pueden exacerbar los efectos sedantes y anticolinérgicos de los antihistamínicos. Además, los antihistamínicos de primera generación (*difenhidramina* y otros) con acciones anticolinérgicas (antimuscarínicas) pueden disminuir la efectividad de los inhibidores de la colinesterasa (*donepezilo, rivastigmina* y *galantamina*) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
4. **Sobredosis:** aunque el margen de seguridad de los bloqueadores del receptor H_1 es relativamente alto y la toxicidad crónica es rara, la intoxicación aguda es relativamente frecuente, en especial en niños pequeños. Los efectos más frecuentes y peligrosos de la intoxicación aguda son los del SNC, que incluyen alucinaciones, excitación, ataxia y convulsiones. De no tratarse, el paciente puede experimentar coma más profundo y colapso del sistema cardiorrespiratorio.

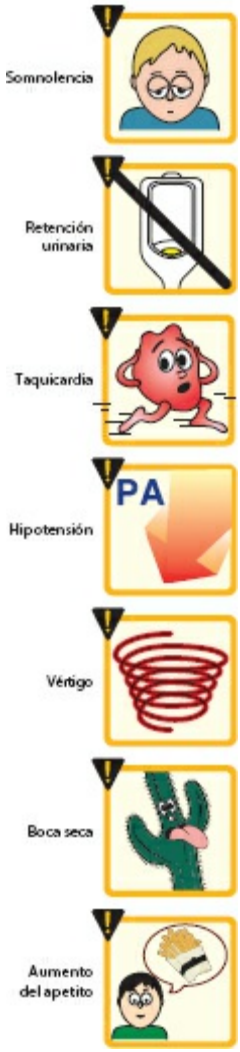


Figura 37-7
Algunos efectos adversos observados con antihistamínicos. PA = presión arterial.

IV. BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H_2

Los bloqueadores del receptor de histamina H_2 tienen poca afinidad, si acaso, por los receptores H_1. Aunque los antagonistas del receptor de histamina H_2 (antagonistas H_2 o bloqueadores del receptor H_2) bloquean las acciones de la histamina en todos los receptores H_2, su principal uso clínico es como inhibidores de la secreción del ácido gástrico en el tratamiento de las úlceras y la pirosis. Los bloqueadores del receptor H_2 *cimetidina, ranitidina, famotidina* y *nizatidina* se analizan en el capítulo 40.

V. SEROTONINA

La serotonina es un neurotransmisor dentro del sistema nervioso entérico y el SNC. Desempeña un papel en la vasoconstricción, inhibición de la secreción gástrica y estimulación de la contracción de músculo liso. Dentro de las vías gastrointestinales, puede servir como una hormona local para influir sobre la motilidad y secreción

gastrointestinal. Dentro del cerebro, las neuronas serotoninérgicas afectan el estado de ánimo, el apetito, la regulación de la temperatura y el sueño. Si bien la serotonina no tiene usos terapéuticos, los agonistas selectivos de la serotonina tienen utilidad clínica en el manejo de varios trastornos, como depresión y cefalea por migraña.

A. Ubicación, síntesis y liberación de serotonina

1. **Ubicación:** la serotonina está presente en gran medida dentro de las células enterocromafines en las vías gastrointestinales. También se encuentra en gránulos de almacenamiento en las plaquetas y en los núcleos del rafé del tallo encefálico.
2. **Síntesis:** la serotonina (también conocida como 5-hidroxitriptamina, 5-HT) se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano pasa por hidroxilación del anillo de indol para formar L-triptófano. El L-5-hidroxitroptófano, seguida por descarboxilación para formar 5-hidroxitriptamina.
3. **Liberación de serotonina:** después de la síntesis, serotonina se almacena en vesículas y se libera mediante exocitosis de la vesícula en respuesta a un potencial de acción. La actividad de la serotonina finaliza con la captación en la neurona y plaquetas. El metabolismo ocurre sobre todo a través de monoaminooxidasa.

B. Mecanismo de acción

Hay siete familias de receptores 5-HT, designadas por los suscritos numéricos 1 a 7. La mayoría de estos son receptores acoplados a proteína G, en tanto que el receptor 5-HT_3 es un canal de catión con compuerta de ligando. Los receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 tienen varios subtipos denotados por letras (p. ej., 5-HT_{2c}). La serotonina tiene una amplia variedad de efectos que están mediados por diferentes tipos de receptores de serotonina. Por ejemplo, la actividad de serotonina en los receptores 5-HT_{2c} en el SNC puede causar una reducción en el apetito y la estimulación de los receptores de 5-HT_3 en las vías gastrointestinales y el centro del vómito puede desencadenar emesis. [Nota: los antagonistas del receptor 5-HT_3 son altamente efectivos para el manejo de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia o posoperatorios; *véase* el capítulo 40].

C. Usos terapéuticos

Los agonistas selectivos de serotonina tienen una variedad de indicaciones clínicas, dependiendo de la especificidad del receptor. La serotonina tiene una función en la fisiopatología de la depresión clínica y agentes como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina son tratamientos efectivos para este trastorno (*véase* el capítulo 10). El uso clínico de los agonistas de serotonina en el manejo de la migraña y la obesidad se describe con detalle más adelante.

VI. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS POR

CEFALEAS

Los tipos más frecuentes de cefaleas son migrañas, tensionales e histamínicas. Las migrañas por lo general pueden distinguirse de las cefaleas histamínicas y las tensionales por las características que se muestran en la figura 37-8. Los pacientes con cefaleas por migraña intensas informan 1 a 5 crisis por mes de dolor moderado a intenso, el cual suele ser unilateral. Los trastornos por cefalea afectan de forma significativa la calidad de vida y resultan en importantes costos de atención a la salud. El manejo de las cefaleas implica evitar disparadores de las mismas (p. ej., alcohol, chocolate y estrés) y el uso de tratamientos abortivos para las cefaleas agudas, así como tratamiento profiláctico en pacientes con migrañas intensas o frecuentes (figura 37-9). Los agonistas de serotonina (triptanos y alcaloides de la ergotamina) son efectivos como agentes abortivos en el tratamiento de las migrañas.

A. Tipos de migraña

Existen dos tipos principales de cefaleas por migraña. El primero es la migraña sin aura, que es una cefalea intensa, unilateral y pulsante que suele durar de 2 a 72 horas. Estas cefaleas a menudo se ven agravadas por la actividad física y se acompañan de náusea, vómito, fotofobia (hipersensibilidad a la luz) y fonofobia (hipersensibilidad al sonido). La mayoría de los pacientes con migraña no experimenta aura. En el segundo tipo, la migraña con aura, la cefalea va precedida por síntomas neurológicos conocidos como auras, que pueden ser visuales, sensoriales y causar alteraciones motoras. Comúnmente, esos síntomas prodrómicos son visuales (destellos, líneas en zigzag y centelleo) y ocurren alrededor de 20 a 40 minutos antes de que empiece el dolor de la cefalea. En 15% de los pacientes con migraña cuya cefalea va precedida por un aura, dicha aura en sí misma permite el diagnóstico. La cefalea en las migrañas con o sin aura es similar. Las mujeres tienen tres veces más probabilidades que los hombres de experimentar cualquiera de estos tipos de migrañas.

	MIGRAÑA	HISTAMÍNICA	TENSIONAL
Antecedentes familiares	Sí	No	Sí
Género	Mujeres más a menudo que hombres	Hombres más a menudo que mujeres	Mujeres más a menudo que hombres
Inicio	Variable	Durante el sueño	Bajo estrés
Ubicación	Por lo general unilateral	Detrás o alrededor del ojo	Bilateral en banda alrededor de la cabeza
Carácter e intensidad	Pulsante, palpitante	Insoportable, punzante, constante	Monótono, persistente, opresivo
Duración	2 a 72 horas por episodio	15 a 90 minutos por episodio	30 minutos a 7 días por episodio
Síntomas relacionados	Auras visuales, sensibilidad a la luz y al sonido, aspecto facial pálido, náusea y vómito	Sudoración unilateral o bilateral, rubor facial, congestión nasal, lagrimeo, cambios pupilares	Tolerancia leve a la luz y al ruido, anorexia

Figura 37-8
Características de las cefaleas tipo migraña, histamínica y tensional.

B. Base biológica de las cefaleas por migrañas

La primera manifestación de la migraña con aura es una depresión de la actividad

neuronal que se extiende y se acompaña de una reducción del flujo sanguíneo en la parte más posterior del hemisferio cerebral. Esta hipoperfusión se extiende de forma gradual sobre la superficie de la corteza a otras áreas contiguas del cerebro. La alteración vascular se acompaña de cambios funcionales. La hipoperfusión persiste a lo largo del aura y ya entrada la fase de cefalea. Los pacientes que tienen migraña sin aura no exhiben hipoperfusión. Sin embargo, el dolor de ambos tipos de migraña puede deberse a vasodilatación arterial extracraneal e intracraneal, lo que conduce a liberación de las moléculas neuroactivas, como sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de calcitonina.

Figura 37-9
Resumen de los fármacos usados para tratar las cefaleas por migraña.

C. Tratamiento sintomático de la migraña aguda

Los tratamientos agudos pueden clasificarse como específicos o inespecíficos (sintomático) de migrañas. Los tratamientos inespecíficos incluyen analgésicos como antiinflamatorios no esteroides (AINE) y antieméticos (p. ej., *proclorperacina*) para controlar el vómito. Los opioides se reservan como medicamento de rescate cuando otros tratamientos para la migraña intensa no tienen éxito. El tratamiento específico de la migraña incluye triptanos y alcaloides de la ergotamina, que son agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ y 5-HT_{1D}, respectivamente. Se ha propuesto que la activación de los receptores 5-HT_1 por estos agentes conduce ya sea a vasoconstricción o a inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios en el nervio trigémino inervando los vasos sanguíneos craneales.

1. **Triptanos:** esta clase de fármacos incluye *almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano* y *zolmitriptano. Sumatriptano* fue el primer triptano disponible y es el prototipo de esta clase. Estos agentes abortan de forma rápida y efectiva o reducen de forma marcada la gravedad de las cefaleas por migraña en alrededor de 70% de los pacientes. Los triptanos son agonistas de la serotonina, actuando en un subgrupo de

receptores de la serotonina encontrados en nervios periféricos pequeños que inervan la vasculatura intracraneal. La náusea que ocurre con *dihidroergotamina* y la vasoconstricción causada por *ergotamina* (*véase* más adelante) son mucho menos pronunciadas con los triptanos. *Sumatriptano* se administra por vía subcutánea, intranasal u oral (*sumatriptano* también está disponible en un producto de combinación con *naproxeno*). *Zolmitriptano* esta disponible por vía oral y con aerosol nasal. Todos los demás agentes se toman por vía oral. El inicio del fármaco parenteral *sumatriptano* es de unos 20 minutos, en comparación con 1 o 2 horas cuando el fármaco se administra por vía oral. El fármaco tiene una duración de acción breve, con una vida media de eliminación de 2 horas. La cefalea suele recurrir en un lapso de 24 a 48 horas después de una sola dosis del fármaco, pero en la mayoría de los pacientes, una segunda dosis es efectiva para abortar la cefalea. *Frovatriptano* es el triptano de acción más prolongada, con una vida media de más de 24 horas. La respuesta individual al triptano varía y la adición de más de un triptano puede ser necesario antes que el tratamiento tenga éxito. Se ha informado elevación de la presión arterial y otros eventos cardiacos con el uso de triptano. Por lo tanto, los triptanos no deben administrarse a pacientes con factores de riesgo para arteriopatía coronaria sin realizar una evaluación cardiaca antes de su administración. Otros eventos adversos con el uso de triptanos incluyen sensaciones de dolor y presión en el tórax, cuello, garganta y mandíbula. También se han observado mareo y malestar con el uso de triptanos.

2. **Alcaloides de la ergotamina:** *ergotamina* y *dihidroergotamina,* un derivado semisintético de *ergotamina,* son alcaloides de la ergotamina aprobados para el tratamiento de las cefaleas por migraña. La acción de los alcaloides de la ergotamina es compleja, con la capacidad de unirse a los receptores de 5-HT_1, receptores α y receptores de dopamina. Los receptores 5-HT_1, ubicados en los vasos sanguíneos intracraneales son blancos que causan vasoconstricción con el uso de estos agentes. *Ergotamina* está disponible en la actualidad por vía sublingual y es más efectiva cuando se usa en las etapas tempranas de la migraña. También está disponible como una tableta oral o supositorio que contiene tanto *ergotamina* como *cafeína. Ergotamina* se usa con límites estrictos de las dosis diarias y semanales. *Dihidroergotamina* se administra por vía intravenosa o intranasal y tiene una eficacia similar a la de *sumatriptano.* El uso de *dihidroergotamina* se limita a los ca sos de migraña intensa. La náusea es un efecto adverso frecuente. *Ergotamina* y *dihidroergotamina* están contraindicados en pacientes con angina y enfermedad vascular periférica debido a que son vasoconstrictores significativos.

3. **Tratamientos inespecíficos:** otros tratamientos para las crisis agudas de migraña incluyen analgésicos, antieméticos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides.

D. Profilaxis para cefaleas por migraña

El tratamiento para prevenir la migraña está indicado si las crisis ocurren 2 o 3

veces al mes y si las cefaleas son intensas o complicadas por signos neurológicos graves. Los β-bloqueadores son los fármacos de elección para la profilaxis de la migraña; sin embargo, los bloqueadores de los canales de calcio, los anticonvulsivantes (*topiramato* y *divalproex*) y los antidepresivos tricíclicos también muestran efectividad en la prevención de las migrañas (figura 37-10).

E. Fármacos para las cefaleas tensionales e histamínicas

Los analgésicos (AINE, *paracetamol, aspirina*) se usan para el alivio de los síntomas de las cefaleas tensionales, y *cafeína* y *butalbital* a menudo se combinan con *paracetamol* o *aspirina.* Los triptanos, junto con la inhalación de oxígeno al 100%, se usan como estrategias abortivas de primera línea para la cefalea histamínica.

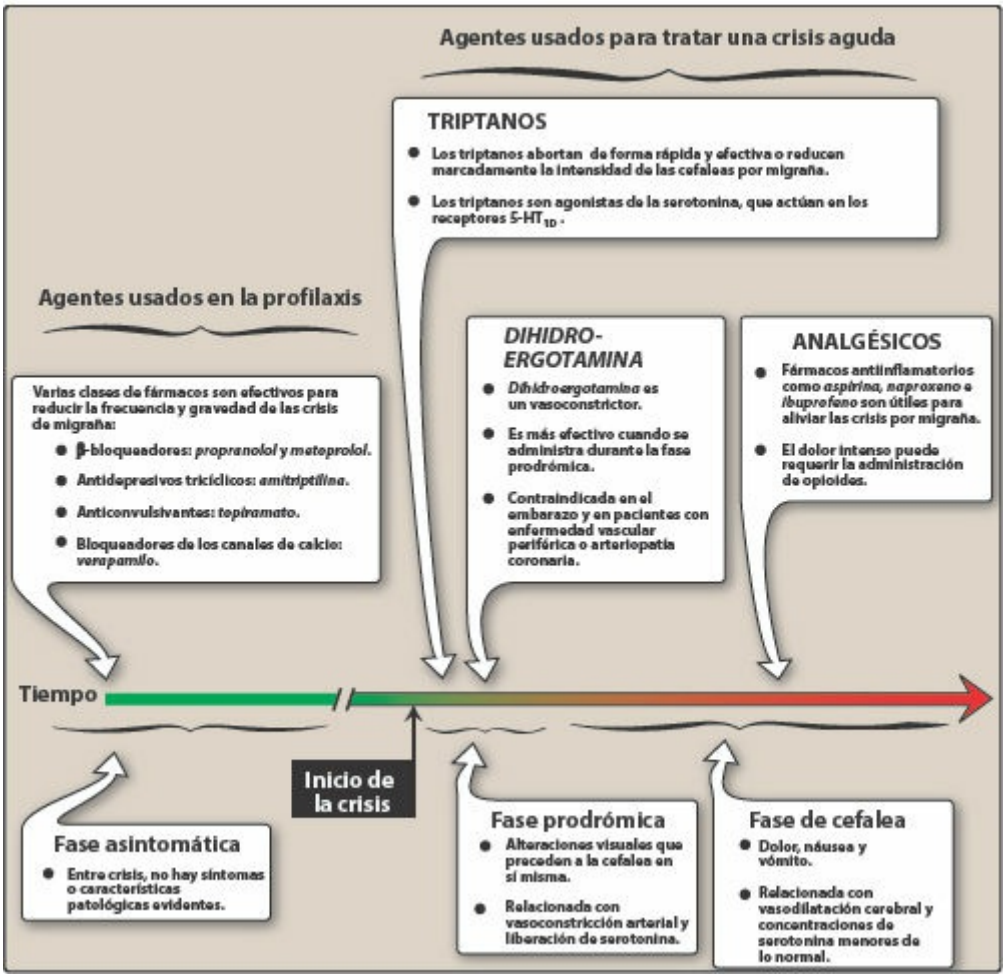


Figura 37-10
Fármacos útiles en el tratamiento y profilaxis de las cefaleas por migraña.

VII. FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD

El término "obesidad" se utiliza en referencia a individuos con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 o mayor. La obesidad se debe en parte a un desequilibrio de energía; sin embargo, ahora se entiende bien que la genética, el metabolismo, la

conducta, el ambiente, la cultura y el estado socioeconómico también desempeñan un papel en la obesidad. Los agonistas de la serotonina se han usado en el tratamiento de la obesidad para la supresión del apetito que producen. Los fármacos para la obesidad se consideran efectivos si demuestran al menos una reducción 5% mayor en el peso corporal en comparación con placebo (sin tratamiento). La mayoría de los fármacos aprobados para tratar la obesidad tienen indicaciones a corto plazo para su uso. Se proporciona un resumen de los medicamentos para la obesidad en la figura 37-11.

Figura 37-11
Resumen de los fármacos usados en el tratamiento de la obesidad.

A. Agonistas de la serotonina

Los primeros agonistas de la serotonina usados para pérdida de peso, *fenfluramina* y *dexfenfluramina,* se retiraron del mercado después de un aumento en los efectos adversos potencialmente letales, lo que incluye valvulopatía. La valvulopatía, que puede conducir a hipertensión pulmonar, se relaciona con los receptores 5-HT_{2B}. *Lorcaserina* es un agonista de la serotonina con selectividad para el receptor de serotonina 5-HT_{2C}. En contraste con muchos otros fármacos para pérdida de peso, se usa para el manejo crónico del peso.

1. **Mecanismo de acción:** *lorcaserina* activa de forma selectiva los receptores de 5-HT_{2C}, que se encuentran casi de forma exclusiva en el sistema nervioso central. Esta activación, a su vez, estimula las neuronas con proopiomelanocortina (POMC), que activan los receptores de melanocortina, con lo que causan una disminución del apetito (figura 37-12). Si un paciente no pierde al menos 5% de su peso corporal después de 12 semanas de uso, el medicamento debe descontinuarse.

2. **Farmacocinética:** *lorcaserina* se metaboliza extensamente en el hígado a dos metabolitos inactivos que se eliminan después en la orina. *Lorcaserina* no se ha estudiado para su uso en la afección hepática grave y no se recomienda en la afección renal grave.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes observados con *lorcaserina* son náusea, cefalea, boca seca, mareo, estreñimiento y letargo. Aunque raros, ocurren cambios en el estado de ánimo e ideación suicida. Se ha informado el desarrollo de síndrome de serotonina que pone en riesgo la vida o de síndrome neuroléptico maligno con el uso de los agonistas de la serotonina.

Por lo tanto, los pacientes deben vigilarse por el surgimiento de estos trastornos mientras toman *lorcaserina.* Debido al mayor riesgo de síndrome de serotonina, el uso concomitante de *lorcaserina* con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la MAO u otros fármacos serotoninérgicos debe evitarse. Como se mencionó anteriormente, se ha relacionado el uso de agonistas del receptor de 5-HT_{2B} con valvulopatía. Aunque la incidencia de valvulopatía no aumentó de forma significativa en estudios de *lorcaserina,* un agonista del receptor 5-HT_{2C}, los pacientes deben vigilarse de todos modos para el desarrollo de este trastorno. Por este motivo, los individuos con antecedentes de insuficiencia cardiaca deben usar este agente con precaución.

Figura 37-12
Mecanismos de acción de *lorcaserina.* POMC = proopiomelanocortina.

B. Otros agentes para obesidad

Además de *lorcaserina,* están disponibles varios agentes con mecanismos de acción variables para la pérdida de peso y el manejo de la obesidad.

1. **Supresores del apetito:** *fentermina* y *dietilpropión* son supresores del apetito. Ejercen su acción farmacológica al aumentar la liberación de norepinefrina y dopamina de las terminales nerviosas y al inhibir la recaptación de estos neurotransmisores, con lo que aumentan las concentraciones de neurotransmisores en el cerebro. El aumento de norepinefrina indica una respuesta de "pelea o huida" por parte del cuerpo, que, a su vez, disminuye el apetito. La tolerancia al efecto de pérdida de peso de estos agentes se desarrolla en un lapso de semanas y la pérdida de peso suele alcanzar una meseta. Un aumento en la dosis por lo general no resulta en una pérdida de peso adicional y por lo general se recomienda la descontinuación del fármaco una vez que se alcanza la meseta. Los fármacos que provocan anorexia se clasifican como sustancias controladas debido al potencial de dependencia o abuso. Algunos efectos adversos frecuentes son boca seca, cefalea, insomnio y estreñimiento. La frecuencia cardiaca y la presión arterial pueden verse elevadas con estos agentes. Por lo tanto, estos fármacos deben evitarse en pacientes con antecedentes de hipertensión no controlada, enfermedad cardiovascular, arritmias, insuficiencia cardiaca o accidente vascular cerebral. El uso concomitante de anorexígenos con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) u otros simpaticomiméticos debe evitarse.

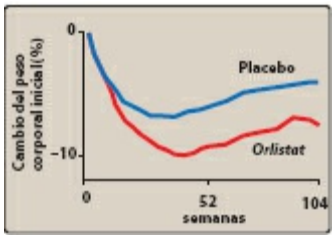


Figura 37-13
Efecto del tratamiento con *orlistat* en el peso corporal.

2. **Inhibidores de la lipasa:** *orlistat* es el único agente en una clase de fármacos antiobesidad conocidos como inhibidores de la lipasa. Está indicado para la pérdida de peso o el manejo del peso. *Orlistat* es un éster de ácido pentanoico que inhibe las lipasas gástricas y pancreáticas, con lo que disminuye la degradación de la grasa de los alimentos en moléculas más pequeñas que pueden absorberse. La administración de *orlistat* disminuye la absorción de grasa en 30%. La pérdida de calorías por la menor absorción de grasa es la causa principal de la pérdida de peso. La figura 37-13 muestra los efectos del tratamiento con *orlistat.* La utilidad clínica de *orlistat* es limitada por sus efectos adversos gastrointestinales, lo que incluye manchas grasosas, flatulencia con descarga, urgencia fecal y aumento de la defecación. Estos efectos pueden minimizarse a través de una dieta baja en grasa y el uso de *colestiramina* concomitante. *Orlistat* está contraindicado en el em barazo y en pacientes con síndrome crónico de malabsorción o colestasis. El fármaco también interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles y β-caroteno. Debe aconsejarse a los pacientes que tomen un suplemento de multivitaminas que contenga las vitaminas A, D, E y K, así como β-caroteno. *Orlistat* también puede interferir con la absorción de otros medicamentos, como *amiodarona, ciclosporina* y *levotiroxina,* y la respuesta clínica de estos medicamentos debe vigilarse si se inicia *orlistat.* La dosis de *levotiroxina* debe separarse de *orlistat* por al menos 4 horas.

3. **Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1):** *liraglutida* es un agonista inyectable del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 que está indicado para la obesidad. *Véase* el capítulo 24 para un análisis detallado de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

4. **Tratamiento en combinación:** la combinación de *fentermina* y *topiramato* se ha aprobado para el uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad. Estudios iniciales del anticonvulsivante *topiramato* observaron pérdida de peso en pacientes que toman el medicamento. Debido a los efectos sedantes de *topiramato*, se añadió el estimulante *fentermina* para contrarrestar la sedación y promover una pérdida de peso adicional. Si un paciente no logra una pérdida de peso de 5% después de 12 semanas con la dosis más elevada de este medicamento, entonces debe descontinuarse. También es importante notar que este medicamento no debe suspenderse de forma abrupta debido a que esto puede precipitar convulsiones. *Topiramato* se ha relacionado con defectos

congénitos que incluyen paladar hendido y, por lo tanto, la combinación de *fentermina/topiramato* está contraindicada en el embarazo. *Bupropión* y *naltrexona* es otro tratamiento en combinación aprobado para el manejo crónico del peso. Las características importantes de estos medicamentos para la obesidad se resumen en la figura 37-14.

FÁRMACO	OBJETIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA	EFECTOS ADVERSOS
Bupropión + naltrexona	*Bupropión:* SNC, estimulación neuronal de POMC *Naltrexona:* SNC, bloquea la retroalimentación autoinhibitoria del sistema de melanocortina hipotalámica	La combinación regula el sistema de recompensa mesolímbico y resulta en supresión del apetito	Metabolismo extenso mediante CYP2D6	Náusea, cefalea, boca seca, mareo, estreñimiento, ideación suicida
Liraglutida	Agonista del receptor GLP-1	Hace más lento el vaciado gástrico y aumenta la saciedad	Excreción a través de los riñones y metabolismo en el hígado	Náusea y vómito, pancreatitis, hipoglucemia, enfermedad aguda de la vesícula biliar, elevación de la frecuencia cardiaca, ideación suicida
Lorcaserina	SNC, agonista del receptor 5-HT_{2C}	Supresión del apetito	Metabolismo extenso en el hígado	Náusea, cefalea, boca seca, mareo, estreñimiento, ideación suicida, letargo
Orlistat	Sistema GI, inhibe la lipasa gástrica y pancreática	La absorción de grasa disminuye en 30%, lo que reduce la ingesta calórica general	Absorción sistémica mínima	Síntomas GI como manchas grasosas, flatulencia, urgencia fecal y aumento de la defecación
Fentermina	SNC, aumento en la liberación de NE y dopamina e inhibición de la recaptación	Supresión del apetito	Excreción a través de los riñones	Boca seca, cefalea, insomnio, estreñimiento Posible aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Dietilpropión	SNC, aumento en la liberación de NE y dopamina e inhibición de la recaptación	Supresión del apetito	Excreción sobre todo a través de los riñones	Boca seca, cefalea, insomnio y estreñimiento Posible aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Fentermina + topiramato	*Fentermina:* SNC, aumento en la liberación de NE y dopamina e inhibición de la recaptación *Topiramato:* SNC, aumento en GABA	Supresión del apetito y aumento de la saciedad	Excreción sobre todo a través de los riñones con metabolismo hepático limitado	Parestesia, alteración del gusto, mareo, insomnio, boca seca, estreñimiento Contraindicado en el embarazo

Figura 37-14
Características de los medicamentos para la obesidad. GABA = ácido γ-aminobutírico; GI = gastrointestinal; GLP = péptido similar al glucagón; NE = norepinefrina; POMC = proopiomelanocortina; SNC = sistema nervioso central.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

37.1 Un operador de maquinaria pesada de 43 años de edad se queja de alergias estacionales. ¿Qué medicamento es más apropiado para el manejo de sus síntomas de alergia?

A. Difenhidramina
B. Doxilamina
C. Hidroxizina
D. Fexofenadina

Respuesta correcta = D. El uso de antihistamínicos H_1 de primera generación está contraindicado en el tratamiento de pilotos y otras personas que deben permanecer alertas. Debido a su menor potencial de inducir somnolencia, fexofenadina puede recomendarse para individuos que trabajan en ocupaciones en las que es fundamental estar alerta.

37.2 ¿Qué enunciado relacionado con los antihistamínicos H_1 es correcto?

A. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación están relativamente libres de efectos adversos.
B. Debido a la seguridad a largo plazo establecida de los antihistamínicos H_1 de primera generación, son

la primera opción para la rinitis alérgica.

C. La coordinación motora requerida para conducir un automóvil no se ve afectada por el uso de los antihistamínicos H_1 de primera generación.

D. Los antihistamínicos H_1 pueden usarse en el tratamiento de la anafilaxis aguda.

Respuesta correcta = A. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación se prefieren a los agentes de primera generación debido a que están relativamente libres de efectos adversos. El desempeño en la conducción se ve afectado de forma adversa por los antihistamínicos H_1 de primera generación. Epinefrina, que no es un antihistamínico, es un tratamiento aceptable para la anafilaxis aguda. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación penetran en la barrera hematoencefálica en menor grado que los fármacos de primera generación.

37.3 ¿Qué antagonista del receptor de histamina se sabe que entra al sistema nervioso central sin problemas y causa sedación?

A. Hidroxizina
B. Cetiricina
C. Desloratadina
D. Loratadina

Respuesta correcta = A. Las opciones B, C y D son todas antihistamínicos de segunda generación que cruzan la barrera hematoencefálica a un grado mucho menor que hidroxizina. El único fármaco que cruza la barrera hematoencefálica con facilidad es hidroxizina.

37.4 ¿Qué fármaco es un antagonista del receptor H_1 que también tiene antagonismo del receptor de serotonina sobre el centro del apetito con la capacidad de estimular el apetito?

A. Hidroxizina
B. Loratadina
C. Difenhidramina
D. Ciproheptadina

Respuesta correcta = D. Ciproheptadina tiene antagonismo significativo para serotonina y se sabe que aumenta el apetito.

37.5 ¿Qué fármaco para la cefalea está contraindicado en pacientes con enfermedad vascular periférica?

A. Ergotamina
B. Aspirina
C. Paracetamol
D. Naproxeno

Respuesta correcta = A. Ergotamina está contraindicada en la enfermedad vascular periférica debido a que es un importante vasoconstrictor.

37.6 Una mujer de 29 años de edad se queja de cefaleas por migraña relacionadas con vómito de inicio temprano. A la fecha, usa ibuprofeno según se requiere para sus migrañas, pero no es muy efectivo. ¿Qué triptano sería ideal para esta paciente?

A. Naratriptano
B. Zolmitriptano
C. Frovatriptano
D. Almotriptano

Respuesta correcta = B. Aunque todos los triptanos que se enlistan aquí están disponibles como tableta oral, esta paciente sufre de vómito relacionado con sus migrañas. Zolmitriptano y sumatriptano están disponibles en forma de dosificación intranasal, lo que sería ideal para esta paciente.

37.7 Una mujer de 35 años de edad está presentando varias migrañas graves por mes. Las migrañas suelen

aliviarse con una o dos dosis de algún fármaco de tipo triptano. ¿Cuál sería lo más apropiado como profilaxis para reducir la frecuencia de sus migrañas?

A. Dihidroergotamina
B. Ibuprofeno
C. Propranolol
D. Sumatriptano

Respuesta correcta = C. Los β-bloqueadores como propranolol se usan como profilaxis para reducir la frecuencia de las migrañas. Todos los otros medicamentos se usan para tratar una cefalea aguda por migraña.

37.8 Una mujer casada de 27 años de edad está preguntando sobre opciones de tratamiento para obesidad. Recientemente dejó de usar sus anticonceptivos, ya que sentía que estaban contribuyendo a su aumento de peso. ¿Qué medicamento debe evitarse en esta paciente?

A. Fentermina/topiramato
B. Orlistat
C. Dietilpropión
D. Lorcaserina

Respuesta correcta = A. Aunque las pacientes no deben tomar ningún medicamento para perder peso durante el embarazo, el componente de topiramato de este medicamento es especialmente peligroso, debido a que puede ser teratógeno. Debido a que esta paciente dejó de tomar sus anticonceptivos, está en riesgo de quedar embarazada y que el feto desarrolle defectos congénitos mientras esté tomando este medicamento.

37.9 Un colega en el área de atención a la salud está preocupado por recetarle orlistat a pacientes adolescentes. Muchos de sus pacientes adolescentes están abandonando el medicamento durante el primer mes de tratamiento. ¿Qué efecto secundario probablemen te es el motivo por el que los adolescentes están abandonando orlistat?

A. Valvulopatía
B. Ideación suicida
C. Somnolencia
D. Flatulencia

Respuesta correcta = D. La flatulencia es un efecto secundario muy frecuente con orlistat, junto con otras varias alteraciones gastrointestinales. Para adolescentes, estos efectos secundarios pueden ser vergonzosos y difíciles de manejar. Es importante asesorar a los pacientes sobre estos efectos secundarios con orlistat y recomendarles una dieta baja en grasa, además de colestiramina para contrarrestar los efectos en caso de volverse problemáticos. Los otros efectos secundarios enlistados se han encontrado con otros medicamentos para la obesidad, pero no con orlistat.

37.10 Un hombre obeso de 38 años de edad con depresión está considerando un medicamento para perder peso después de varios intentos fallidos con dieta y ejercicio. ¿Qué medicamento se consideraría en este individuo?

A. Liraglutida
B. Bupropión + naltrexona
C. Orlistat
D. Lorcaserina

Respuesta correcta = C. Solo orlistat no se ha relacionado con ideación suicida. Todos los demás fármacos enlistados pueden provocar ideación suicida y no serían aconsejables en un individuo con depresión. Asimismo, con un antecedente de depresión, el paciente podría estar tomando algún medicamento que podría incrementar las concentraciones de serotonina. La adición de lorcaserina, un agonista del receptor de serotonina, podría conducir a síndrome de serotonina, lo que lo excluye adicionalmente de la lista de posibles opciones.

Agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos

38

Eric Dietrich y Amy Talana

I. GENERALIDADES

La inflamación es una respuesta protectora normal a una lesión tisular causada por un traumatismo físico, químicos nocivos o agentes microbiológicos. La inflamación es el esfuerzo del cuerpo por inactivar o destruir microorganismos invasores, retirar irritantes y preparar el escenario para la reparación de los tejidos. Cuando la cicatrización se ha completado, el proceso inflamatorio suele ceder. Sin embargo, la activación inapropiada del sistema inmunitario puede resultar en inflamación y enfermedades de mediación inmunitaria, como artritis reumatoide. En condiciones normales, el sistema inmunitario puede diferenciar entre lo propio y lo ajeno. En la artritis reumatoide, los linfocitos consideran la sinovia como ajeno e inician un ataque inflamatorio. La activación linfocítica conduce a la estimulación de los linfocitos T, que reclutan y activan monocitos y macrófagos. Estas células secretan citocinas proinflamatorias, incluyendo factor de necrosis tumoral (FNT) α e interleucina (IL-1), en la cavidad sinovial, lo que a la larga conduce a destrucción articular y otras anormalidades sistémicas características de la artritis reumatoide. Además de la activación de los linfocitos T, los linfocitos B también están involucrados y producen factor reumatoide y otros autoanticuerpos para mantener la inflamación. Estas reacciones de defensa causan una lesión progresiva de los tejidos, lo que resulta en daño y erosiones articulares, discapacidad funcional, dolor y reducción de la calidad de vida. La farmacoterapia para la artritis reumatoide incluye agentes antiinflamatorios o inmunosupresores o los dos que modulan/reducen el proceso inflamatorio, con el fin de reducir la inflamación y el dolor y detener o hacer más lenta la progresión de la enfermedad. Los agentes que se analizan en este capítulo (figura 38-1) incluyen antiinflamatorios no esteroides (AINE), *celecoxib, paracetamol* y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Además, se revisan los agentes usados para el tratamiento de la gota.

Figura 38-1
Resumen de los fármacos antiinflamatorios. AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroides. (*La figura continúa en la página siguiente*) Resumen de los fármacos antiinflamatorios.

II. PROSTAGLANDINAS

Los AINE actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Así, el entender los AINE requiere de la comprensión de las acciones y la biosíntesis de las prostaglandinas –derivados de ácidos grasos insaturados que contienen 20 carbonos que incluyen una estructura en anillo cíclica—. [Nota: estos compuestos en ocasiones se conocen como eicosanoides; "eicosa" se refiere a los 20 átomos de carbono].

A. Función de las prostaglandinas como mediadores locales

Las prostaglandinas y sus compuestos relacionados se producen en cantidades diminutas en casi todos los tejidos. Por lo general actúan a nivel local sobre los tejidos en que se sintetizan y se metabolizan rápidamente a productos inactivos en sus sitios de acción. Por lo tanto, las prostaglandinas no circulan en la sangre en

concentraciones significativas. Los tromboxanos y leucotrienos son compuestos relacionados que se sintetizan a partir de los mismos precursores que las prostaglandinas.

B. Síntesis de las prostaglandinas

El ácido araquidónico es el precursor primario de las prostaglandinas y compuestos relacionados y se presenta como un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares. Se libera ácido araquidónico libre a partir de los fosfolípidos tisulares mediante la acción de la fosfolipasa A_2 a través de procesos controlados por hormonas y otros estímulos. Hay dos vías principales en la síntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico, las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

1. **Vía de la ciclooxigenasa:** los eicosanoides con estructuras de anillo (es decir, prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas) se sintetizan a través de la vía de la ciclooxigenasa. Existen dos isoformas relacionadas de las enzimas de ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 (COX-1) es responsable de la producción fisiológica de prostanoides, en tanto que la ciclooxigenasa 2 (COX-2) causa la producción elevada de prostanoides que ocurre en sitios de enfermedad crónica e inflamación. COX-1 es una enzima constitutiva que regula los procesos celulares normales, como citoprotección gástrica, homeostasis vascular, agregación plaquetaria y funciones reproductora y renal. COX-2 se expresa de forma constitutiva en tejidos como el cerebro, riñones y hueso. Su expresión en otros sitios aumenta durante estados de inflamación crónica. Las diferencias en la forma del sitio de unión han permitido el desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 (figura 38-2). Adicionalmente, la expresión de COX-2 es inducida por mediadores inflamatorios como FNT-α e IL-1, pero también puede inhibirse a nivel farmacológico por glucocorticoides (figura 38-3), que puede contribuir a los efectos antiinflamatorios significativos de estos fármacos.
2. **Vía de la lipooxigenasa:** de forma alternativa, varias lipooxigenasas pueden actuar sobre el ácido araquidónico para formar leucotrienos (figura 38-3). Los fármacos antileucotrieno, como *zileutón, zafirlukast* y *montelukast* son opciones terapéuticas para asma (*véase* el capítulo 39).

Figura 38-2
Diferencias estructurales en sitios activos de ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2

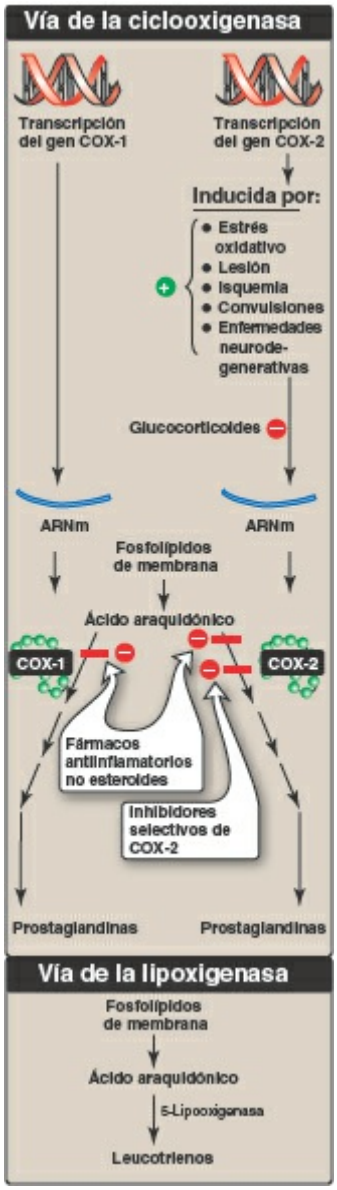


Figura 38-3
Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. COX = ciclooxigenasa.

C. Acciones de las prostaglandinas

Las acciones de las prostaglandinas están mediadas por su unión a una variedad de distintos receptores acoplados a proteína G en las membranas celulares. Las prostaglandinas y sus metabolitos actúan como señales locales que ajustan con precisión la respuesta de un tipo celular específico. Sus funciones varían dependiendo del tejido y de las enzimas específicas dentro de la vía que estén disponibles en ese sitio en particular. Por ejemplo, la liberación de tromboxano A_2 (TXA_2) de plaquetas durante la lesión tisular desencadena el reclutamiento de nuevas plaquetas para agregación y vasoconstricción local. Sin embargo, la prostaciclina (PGI_2) producida por células endoteliales, tiene efectos opuestos, al inhibir la agregación plaquetaria y producir vasodilatación. El efecto neto sobre las plaquetas y los vasos sanguíneos depende del equilibrio de estos dos prostanoides.

D. Usos terapéuticos de las prostaglandinas

Las prostaglandinas tienen una función importante en la modulación del dolor, la inflamación y la fiebre. Controlan muchas funciones fisiológicas, como la secreción de ácido y la producción de moco en el tracto gastrointestinal (GI), contracciones uterinas y flujo de sangre renal. Las prostaglandinas están entre los mediadores químicos liberados en los procesos alérgicos e inflamatorios. Por lo tanto, se les encuentra un uso en los trastornos que se analizan más adelante (figura 38-4).

E. Alprostadilo

Alprostadilo es un análogo de PGE_1 que se produce de forma natural en los tejidos como las vesículas seminales y los tejidos cavernosos, en la placenta y el conducto arterioso del feto. PGE_1 mantiene la permeabilidad del conducto arterioso durante el embarazo. El conducto se cierra poco después del parto para permitir la circulación normal de la sangre entre los pulmones y el corazón. En neonatos con cardiopatías congénitas, la infusión de *alprostadilo* mantiene los conductos abiertos, lo que da tiempo hasta que la corrección quirúrgica sea posible. *Alprostadilo* también se usa para la disfunción eréctil (*véase* el capítulo 41).

F. Lubiprostona

Lubiprostona es un derivado de PGE_1 indicado para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico, estreñimiento inducido por opioides y síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Estimula los canales de cloro en las células luminales del epitelio intestinal, con lo que aumenta la secreción de líquido intestinal (*véase* el capítulo 40). La náusea y la diarrea son los efectos adversos más frecuentes de *lubiprostona* (figura 38-5). La náusea puede disminuir si se toma con alimentos.

G. Misoprostol

Misoprostol, un análogo de PGE_1, se usa para proteger el recubrimiento mucoso del estómago durante el tratamiento crónico con AINE. *Misoprostol* interactúa con los receptores de prostaglandina en las células parietales dentro del estómago, lo que reduce la secreción de ácido gástrico. Asimismo, *misoprostol* tiene un efecto citoprotector GI al estimular la producción de moco y bicarbonato. Esta combinación de efectos disminuye la incidencia de úlcera gástrica inducida por AINE. [Nota: hay un producto de combinación que contiene el AINE *diclofenaco* y *misoprostol*]. *Misoprostol* también se usa fuera de indicación en el ámbito obstétrico para la inducción del parto, debido a que aumenta las contracciones uterinas al interactuar con los receptores de prostaglandina en el útero. *Misoprostol* tiene el potencial de inducir abortos. Por lo tanto, el fármaco está contraindicado durante el embarazo. Su uso se limita por sus efectos adversos frecuentes, que incluyen diarrea y dolor abdominal.

Figura 38-4
Resumen de análogos de prostaglandina y *prostaciclina*.

H. Análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$

Bimatoprost, latanoprost, tafluprost y *travoprost* son análogos de $PGF_{2\alpha}$ que están indicados en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Al unirse a los receptores de prostaglandina, incrementan el flujo de salida uveoesclerótico, lo que reduce la presión intraocular. Se administran como soluciones oftálmicas una vez al día y son tan efectivos como *timolol* o mejores para reducir la presión intraocular. *Bimatoprost* aumenta la prominencia de las pestañas, su longitud y su oscuridad y está aprobado para el tratamiento de la hipotricosis de las pestañas. Las reacciones oculares incluyen visión borrosa, cambio en el color de iris (aumento de la pigmentación parda), aumento en el número y el pigmento de las pestañas, irritación ocular y sensación de cuerpo extraño.

I. Análogos de prostaciclina (PGI_2)

Epoprostenol, la forma farmacéutica de la prostaciclina que ocurre de forma natural y los análogos sintéticos de prostaciclina (*iloprost* y *treprostinilo*) son potentes vasodilatadores pulmonares que se usan para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Estos fármacos imitan los efectos de prostaciclina en las células endoteliales, produciendo una reducción significativa en la resistencia arterial pulmonar con un aumento subsecuente en el índice cardiaco y

el suministro de oxígeno. Estos agentes tienen vidas medias breves. *Epoprostenol* y *treprostinilo* se administran en infusión continua intravenosa, y el treprostinil se administra por vía oral o mediante inhalación o infusión subcutánea. *Iloprost* inhalado requiere de dosificación frecuente debido a una vida media breve (figura 38-6). Los efectos adversos más frecuentes son mareo, cefalea, rubor y desmayos (figura 38-7). También pueden ocurrir broncoespasmo y tos después de la inhalación de *iloprost*.

Figura 38-5
Algunas reacciones adversas a *lubiprostona*.

III. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Los AINE son un grupo de agentes químicamente disimilar que difieren en sus actividades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. La clase incluye derivados del ácido salicílico (*aspirina, diflunisal, salsalato*), ácido propiónico (*ibuprofeno, fenoprofeno, flubiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina*) ácido acético (*diclofenaco, etodolaco, indometacina, ketorolaco, nabumetona, sulindac, tolmetina*), ácido enólico (*meloxicam, piroxicam*), fenamatos (*ácido mefenámico, meclofenamato*) y el inhibidor selectivo de COX-2 (*celecoxib*). Actúan de forma primaria al inhibir las enzimas de ciclooxigenasa que cataliza el primer paso en la biosíntesis de prostanoides. Esto conduce a una disminución en la síntesis de prostaglandinas con efectos tanto benéficos como indeseables. [Nota: las diferencias en seguridad y eficacia de los AINE pueden explicarse por la selectividad relativa por la enzima COX-1 o COX-2. Se cree que la inhibición de la COX-2 conduce a las acciones antiinflamatorias y analgésicas de los AINE, en tanto que la inhibición de COX-1 es responsable para la prevención de eventos cardiovasculares y la mayoría de los eventos adversos].

Figura 38-6
Administración y destino de *iloprost*.

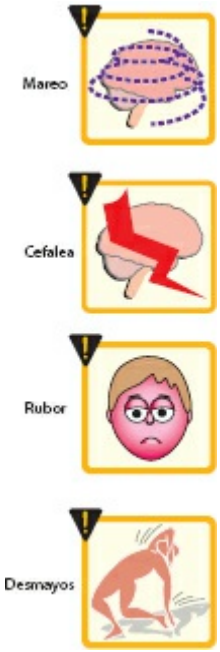


Figura 38-7
Algunas reacciones adversas a *iloprost*.

A. Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides

Aspirina puede considerarse un AINE tradicional, pero exhibe actividad antiinflamatoria solo a dosis relativamente altas que se usan rara vez. Se usa con mayor frecuencia a menores dosis para prevenir eventos cardiovasculares como accidente vascular cerebral y el infarto de miocardio. La *aspirina* a menudo se diferencia de otros AINE debido a que es un inhibidor irreversible de la actividad de ciclooxigenasa.

1. **Mecanismo de acción:** *aspirina* es un ácido orgánico débil que se acetila de forma irreversible y, por lo tanto, inactiva la ciclooxigenasa (figura 38-8). Los otros AINE son inhibidores reversibles de la ciclooxigenasa. Los AINE, incluyendo *aspirina,* tienen tres importantes acciones terapéuticas: reducen la inflamación (antiinflamatoria), el dolor (analgésica) y la fiebre (antipirética; figura 38-9). Sin embargo, no todos los AINE son igualmente efectivos en cada

una de estas acciones.

a. Acciones antiinflamatorias: la inhibición de la ciclooxigenasa disminuye la formación de las prostaglandinas y, por lo tanto, modula aspectos de la inflamación mediados por prostaglandinas. Los AINE inhiben la inflamación en la artritis, pero no detienen la progresión de la enfermedad o inducen su remisión.

b. Acción analgésica: se cree que PGE_2 sensibiliza las terminaciones nerviosas a la acción de bradicinina, histamina y otros mediadores químicos liberados a nivel local por el proceso inflamatorio. Así, al disminuir la síntesis de PGE_2, la sensación de dolor puede disminuirse. Debido a que COX-2 se expresa durante momentos de inflamación y lesión, se cree que la inhibición de esta enzima es responsable de la actividad analgésica de los AINE. Ningún AINE por sí solo ha demostrado una eficacia superior frente a otro y por lo general se considera que tienen una efectividad analgésica equivalente. Los AINE se usan sobre todo para el manejo del dolor leve a moderado que surge de trastornos musculoesqueléticos. Una excepción es *ketorolaco,* que puede usarse para el dolor más intenso, pero solo por poco tiempo.

c. Acción antipirética: la fiebre ocurre cuando un punto de ajuste del centro termorregulador hipotalámico anterior está elevado. Esto puede deberse a la síntesis de PGE_2, que es estimulada cuando los agentes endógenos productores de fiebre (pirógenos), como las citocinas, se liberan a partir de leucocitos que son activados por infección, hipersensibilidad, neoplasia o inflamación. Los AINE reducen la temperatura corporal en pacientes con fiebre al impedir la síntesis y liberación de PGE_2, volviendo a ajustar el "termostato" de vuelta a la normalidad. Esto reduce con rapidez la temperatura corporal de los pacientes febriles al aumentar la disipación del calor a través de vasodilatación periférica y sudoración. Los AINE no tienen efecto alguno sobre la temperatura corporal normal.

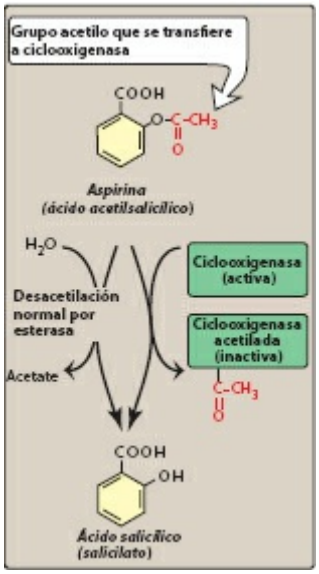


Figura 38-8
Metabolismo de la *aspirina* y acetilación de la ciclooxigenasa por *aspirina*.

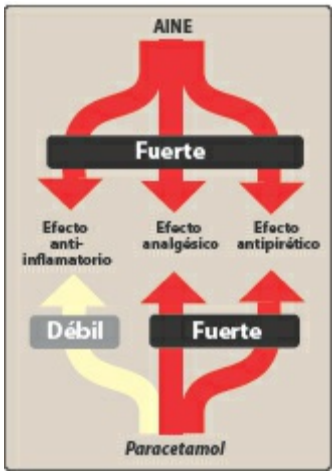


Figura 38-9
Acciones de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y *paracetamol*.

2. Usos terapéuticos

a. Usos antiinflamatorios y analgésicos: los AINE se usan en el tratamiento de la osteoartritis, la gota, la artritis reumatoide y trastornos frecuentes que requieren analgesia (p. ej., cefalea, artralgia, mialgia y dismenorrea). Las combinaciones de opioides y AINE pueden ser efectivas para tratar el dolor causado por las neoplasias. Asimismo, la adición de un AINE puede conducir a un efecto ahorrador de opioides, lo que permite el uso de menores dosis de opioides. Los salicilatos exhiben actividad analgésica a bajas dosis. Solo a dosis mayores es que estos fármacos muestran actividad antiinflamatoria (figura 38-10). Por ejemplo, dos tabletas de *aspirina* de 325 mg administrados cuatro veces al día producen analgesia, en tanto que 12 a 20 tabletas por día producen actividad tanto analgésica como antiinflamatoria.

b. Usos antipiréticos: *aspirina, ibuprofeno* y *naproxeno* pueden usarse para tratar la fiebre. [Nota: debe evitarse la *aspirina* en pacientes menores de 19 años de edad con infecciones virales, como varicela o influenza, para prevenir síndrome de Reye, un síndrome que puede causar hepatitis fulminante con edema cerebral, que a menudo conduce a la muerte].

c. Aplicaciones cardiovasculares: *aspirina* inhibe de forma irreversible la producción de TXA_2 mediada por COX-1, con lo que reduce la vasoconstricción mediada por TXA_2 y la agregación plaquetaria y el riesgo subsecuente de eventos cardiovasculares (figura 38-11). El efecto antiplaquetario persiste durante la vida de la plaqueta. Las dosis bajas de aspirina (75 a 162 mg, por lo general 81 mg) se usan de forma profiláctica para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes, crisis isquémica transitoria, accidente vascular cerebral y muerte en pacientes que se someten a ciertos procedimientos de revascularización.

d. Aplicaciones externas: el *ácido salicílico* se usa por vía tópica para tratar acné, durezas y callosidades y verrugas. El *salicilato de metilo* ("aceite de menta fresca") se usa por vía externa como contrairritante cutáneo en linimentos, como cremas para artritis y ungüentos para deporte. *Diclofenaco* está disponible en formulaciones tópicas (gel o solución) para el tratamiento de la osteoartritis en las rodillas o las manos. Además, las formulaciones oculares de *ketorolaco* están aprobadas para el manejo de la conjuntivitis alérgica estacional y la inflamación y el dolor relacionados con cirugía ocular.

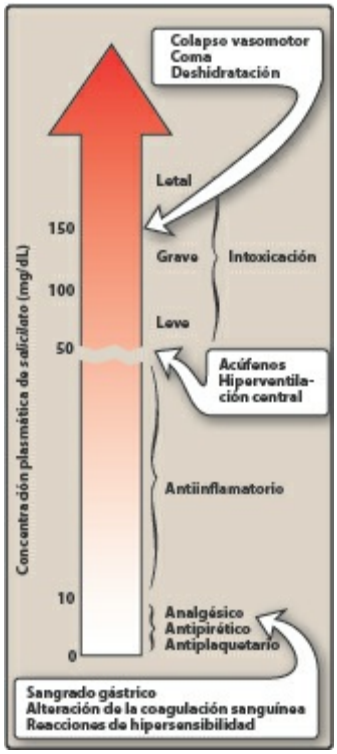


Figura 38-10
Efectos dependientes de la dosis de salicilato.

3. Farmacocinética

a. Aspirina: después de su administración oral, *aspirina* se desacetila con rapidez por esterasas en el cuerpo para producir salicilato. Los salicilatos no ionizados se absorben de forma pasiva sobre todo a partir de la parte superior del intestino delgado. Los salicilatos (excepto por *diflunisal*) cruzan tanto la barrera hematoencefálica como la placenta y se absorben a través de la piel intacta (en particular *metilsalicilato*). El salicilato se convierte en el hígado a conjugados hidrosolubles que son depurados sin demora por el riñón, lo que resulta en eliminación de primer orden y una vida media sérica de 3.5 horas. A dosis antiinflamatorias de *aspirina* (más de 4 g/día), la vía metabólica hepática se satura y se observa una cinética de orden cero, lo que conduce a una vida media de 15 horas o más (figura 38-12). Se secreta salicilato a la orina y puede afectar la excreción de ácido úrico. Por lo tanto, debe evitarse la *aspirina* en la gota, de ser posible, o en

pacientes que toman *probenecid*.

b. Otros AINE: la mayoría de los AINE se absorben bien después de su administración oral y circulan muy unidos a las proteínas plasmáticas. La mayoría son metabolizados por el hígado, sobre todo a metabolitos inactivos. Pocos (p. ej., *nabumetona* y *sulindac*) tienen metabolitos activos. La excreción del fármaco activo y los metabolitos es sobre todo a través de la orina.

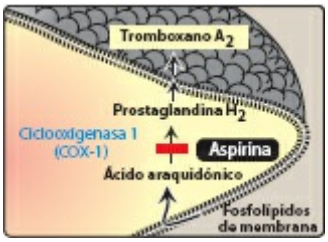


Figura 38-11
La *aspirina* inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa 1 plaquetaria.

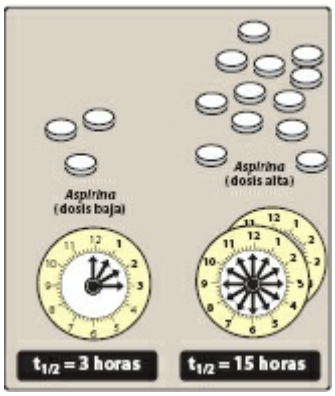


Figura 38-12
Efecto de la dosis sobre la vida media de *aspirina*.

4. Eventos adversos: debido al perfil de eventos adversos, es preferible usar AINE a la concentración efectiva más baja por la menor duración posible.

a. Gastrointestinales: estos son los efectos adversos más frecuentes de los AINES y van de dispepsia a sangrado. En condiciones normales, la producción de prostaciclina (PGI_2) inhibe la secreción de ácido gástrico y PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ estimulan la síntesis de moco protector tanto en el estómago como en el intestino delgado. Los agentes que inhiben COX-1 reducen las concentraciones benéficas de estas prostaglandinas, lo que resulta en un aumento en la secreción de ácido gástrico, disminución de la producción de moco y mayor riesgo de sangrado y ulceración GI. Los agentes con una mayor selectividad relativa para COX-1 pueden tener un mayor riesgo de eventos GI en comparación con aquellos con una menor selectividad para COX-1 (esto es, mayor selectividad para COX-2). Los AINE deben tomarse con alimentos o líquidos para disminuir las alteraciones GI. Si los AINE se usan en pacientes en mayor riesgo de eventos GI, los inhibidores de la

bomba de protones o *misoprostol* deben usarse de forma concomitante para prevenir úlceras inducidas por AINE (*véase* el capítulo 40).

b. Mayor riesgo de sangrado (efecto antiplaquetario): según se describió antes, *aspirina* inhibe la formación de TXA_2 mediada por COX-1 y reduce la agregación plaquetaria durante la vida de la plaqueta (3 a 7 días). La agregación plaquetaria es el primer paso en la formación de trombo y el efecto antiplaquetario de *aspirina* resulta en un tiempo de sangrado prolongado. Por este motivo, *aspirina* a menudo se suspende por al menos 1 semana antes de una cirugía. Los AINE distintos a *aspirina* no se utilizan por su efecto antiplaquetario pero pueden prolongar el tiempo de sangrado, en particular cuando se combinan con anticoagulantes. El uso concomitante de AINE y *aspirina* puede evitar que la *aspirina* se una a ciclooxigenasa. Los pacientes que toman *aspirina* para cardioprotección deben evitar el uso concomitante de AINE de ser posible o tomar aspirina al menos 30 minutos antes del antiinflamatorio no esteroide.

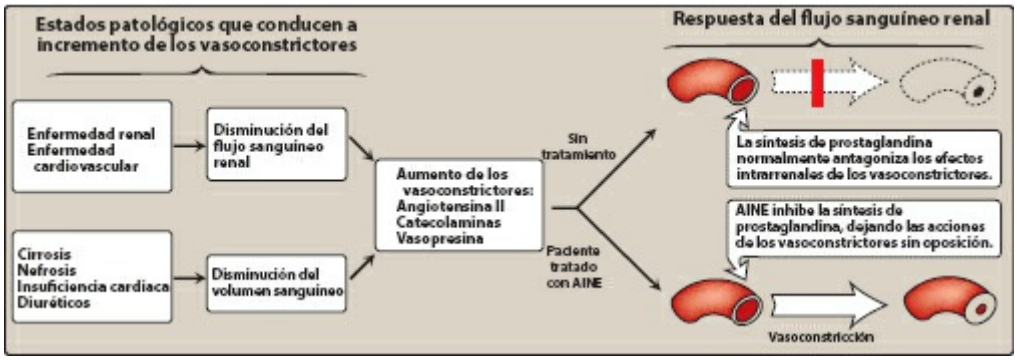


Figura 38-13
Efecto renal de la inhibición de los AINE de la síntesis de prostaglandina. AINE = antiinflamatorios no esteroides.

c. Efectos renales: los AINE previenen la síntesis de PGE_2 y PGI_2, las prostaglandinas que son responsables de mantener el flujo sanguíneo renal (figura 38-13). La menor síntesis de prostaglandinas puede resultar en la retención de sodio y agua y puede causar edema. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o enfermedad renal tienen un riesgo particularmente elevado. Estos efectos también pueden mitigar los efectos benéficos de los medicamentos antihipertensivos. En pacientes susceptibles, los AINE han llevado a lesión renal aguda.

d. Efectos cardiacos: los agentes como *aspirina,* con un grado muy elevado de selectividad de COX-1 a dosis bajas tienen un efecto cardiovascular protector que se cree se debe a una reducción en la producción de TXA_2. Los agentes con una mayor selectividad relativa a COX-2 se han relacionado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, posiblemente al disminuir la producción de PGI_2 mediada por COX-2. Un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, lo que incluye infarto de miocardio y accidente vascular cerebral, se ha relacionado con todos los AINE, excepto *aspirina.*

Todos los AINE se acompañan de advertencias de caja relacionadas con el mayor riesgo de eventos cardiovasculares. El uso de AINE, distintos a *aspirina,* se desaconseja en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Para los pacientes con enfermedad cardiovascular en quienes el tratamiento con AINE no puede evitarse, *naproxeno* puede ser el que tiene menos probabilidades de ser dañino.

e. Otros efectos adversos: los AINE son inhibidores de las ciclooxigenasas y, por lo tanto, inhiben la síntesis de prostaglandinas, pero no de leucotrienos. Por este motivo, los AINE deben usarse con precaución en pacientes con asma, ya que la inhibición de la síntesis de prostaglandina puede causar una desviación hacia la producción de leucotrienos y aumentar el riesgo de exacerbaciones de asma. Pueden ocurrir eventos adversos del sistema nervioso central (SNC), como cefalea, acúfenos y mareo. Aproximadamente 15% de los pacientes que toman *aspirina* experimentan reacciones de hipersensibilidad. Los síntomas de una alergia verdadera incluyen urticaria, broncoconstricción y angioedema. Los pacientes con hipersensibilidad grave a la *aspirina* deben evitar usar antiinflamatorios no esteroides.

f. Interacciones farmacológicas: salicilato está unido a proteínas plasmáticas (albúmina) en cerca de 80 a 90% y puede desplazarse de los sitios de unión a proteínas, lo que resulta en una mayor concentración de salicilato libre. De forma alternativa, *aspirina* puede desplazar otros fármacos altamente unidos a proteínas, como *warfarina, fenitoína* o *ácido valproico,* lo que resulta en mayores concentraciones libres de estos agentes (figura 38-14).

g. Toxicidad: la toxicidad leve por salicilatos se denomina salicilismo y se caracteriza por náusea, vómito, hiperventilación marcada, cefalea, confusión mental, mareo y acúfenos (zumbido o tronido de los oídos). Cuando se administran grandes dosis de salicilato, el resultado puede ser una intoxicación grave por salicilato (*véase* la figura 38-10). Es posible que ocurran inquietud, delirio, alucinaciones, convulsiones, coma, acidosis respiratoria y metabólica y muerte por insuficiencia respiratoria. Los niños son particularmente susceptibles a la intoxicación por salicilato; la ingestión de incluso 10 g de *aspirina* puede ser letal.

h. Embarazo: los AINE deben usarse en el embarazo solo si los beneficios superan a los riesgos para el feto en desarrollo. [Nota: se prefiere *paracetamol* si se requieren efectos analgésicos o antipiréticos durante el embarazo]. En el tercer trimestre, los AINE por lo general deben evitarse debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

Figura 38-14
Fármacos interactuando con salicilatos.

B. Celecoxib

Celecoxib, un inhibidor selectivo de COX-2, es significativamente más selectivo para la inhibición de COX-2 que COX-1 (figura 38-15). A diferencia de la inhibición de COX-1 por *aspirina* (que es irreversible), la inhibición de COX-2 es reversible.

1. **Usos terapéuticos:** *celecoxib* está aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y dolor agudo. *Celecoxib* tiene una eficacia similar a AINE en el tratamiento del dolor.

2. **Farmacocinética:** *celecoxib* se absorbe con facilidad después de su administración oral. Se metaboliza de forma extensa en el hígado por el citocromo P450 (CYP2C9) y los metabolitos se excretan en las heces y orina. La vida media es de unas 11 horas y el fármaco puede dosificarse una o dos veces al día. La dosificación debe reducirse en aquellos con afección hepática moderada y *celecoxib* debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes son cefalea, dispepsia, diarrea y dolor abdominal. *Celecoxib* se relaciona con menos sangrado GI y dispepsia que con otros AINE. Sin embargo, este beneficio se pierde cuando se añade *aspirina* al tratamiento con *celecoxib.* Los pacientes que están en riesgo elevado de úlceras y requieren *aspirina* para prevención cardiovascular deben

evitar el uso de *celecoxib*. Igual que otros AINE, *celecoxib* tiene un riesgo similar para eventos cardiovasculares. Los pacientes que han tenido reacciones anafilactoides a la *aspirina* o a los AINE no selectivos pueden estar en riesgo de efectos similares con *celecoxib*. Los inhibidores de CYP2C9, como *fluconazol*, pueden aumentar las concentraciones séricas de *celecoxib*.

La figura 38-16 resume algunas de las ventajas y desventajas terapéuticas de los miembros de la familia de los antiinflamatorios no esteroides.

IV. PARACETAMOL

Paracetamol (*N*-acetil-*p*-aminofenol o APAP) inhibe la síntesis de prostaglandina en el SNC, lo que conduce a efectos antipiréticos y analgésicos. *Paracetamol* tiene menos efecto sobre la ciclooxigenasa en tejidos periféricos (debido a inactivación periférica), lo que explica su actividad antiinflamatoria leve. *Paracetamol* no afecta la función plaquetaria o aumenta el tiempo de sangrado. No se considera un antiinflamatorio no esteroide.

A. Usos terapéuticos

Paracetamol se usa para el tratamiento de la fiebre y el alivio del dolor. Es útil en pacientes con quejas gástricas/riesgos con AINE y aquellos que no requieren la acción antiinflamatoria de los AINE. *Paracetamol* es el analgésico/antipirético de elección para niños con infecciones virales o varicela (debido al riesgo de síndrome de Reye con *aspirina*).

B. Farmacocinética

Paracetamol se absorbe con rapidez de las vías gastrointestinales y pasa por un importante metabolismo de primer paso. Se conjuga en el hígado para formar metabolitos glucuronidados o sulfatados inactivos. Una porción de *paracetamol* se hidroxila para formar *N*-acetilo-*p*-benzoquinoneimina, o NAPQI, un metabolito altamente reactivo que puede reaccionar con grupos sulfhidrilo y causar daño hepático. A dosis normales de *paracetamol,* NAPQI reacciona con el grupo sulfhidrilo de glutatión producido por el hígado, formando una sustancia no tóxica (figura 38-17). *Paracetamol* y sus metabolitos se excretan en la orina. El fármaco también está disponible en formulaciones rectal e intravenosa.

C. Efectos adversos

A dosis terapéuticas normales, *paracetamol* tiene unos cuantos efectos adversos significativos. Con grandes dosis de *paracetamol,* el glutatión disponible en el hígado se agota y NAPQI reacciona con los grupos sulfhidrilo o proteínas hepáticas (*véase* la figura 38-17). Puede ocurrir necrosis hepática, un trastorno grave con el potencial de poner en riesgo la vida. Los pacientes con enfermedad hepática, hepatitis viral o antecedentes de alcoholismo están en mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por *paracetamol.* [Nota: *N-acetilcisteína* es un antídoto en casos de sobredosis (*véase* el capítulo 44)]. *Paracetamol* debe evitarse en pacientes con afección hepática grave.

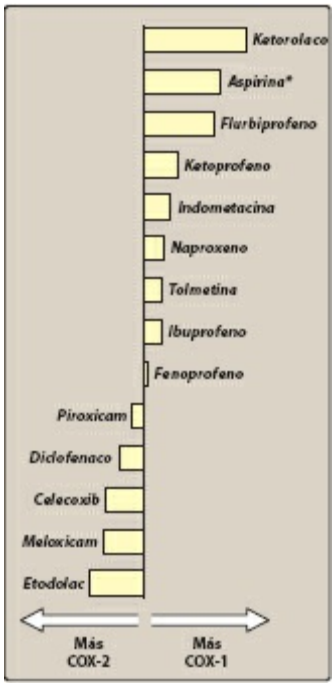


Figura 38-15
Selectividad relativa de algunos AINE de uso frecuente. Los datos se muestran como el logaritmo de su relación de IC_{80} (concentración farmacológica para alcanzar 80% de inhibición de ciclooxigenasa). **Aspirina* se graficó para un valor IC_{50} debido a que muestra una selectividad para COX-1 significativamente mayor a dosis menores y el graficar usando mayores concentraciones no refleja de forma exacta el uso o selectividad de *aspirina*.

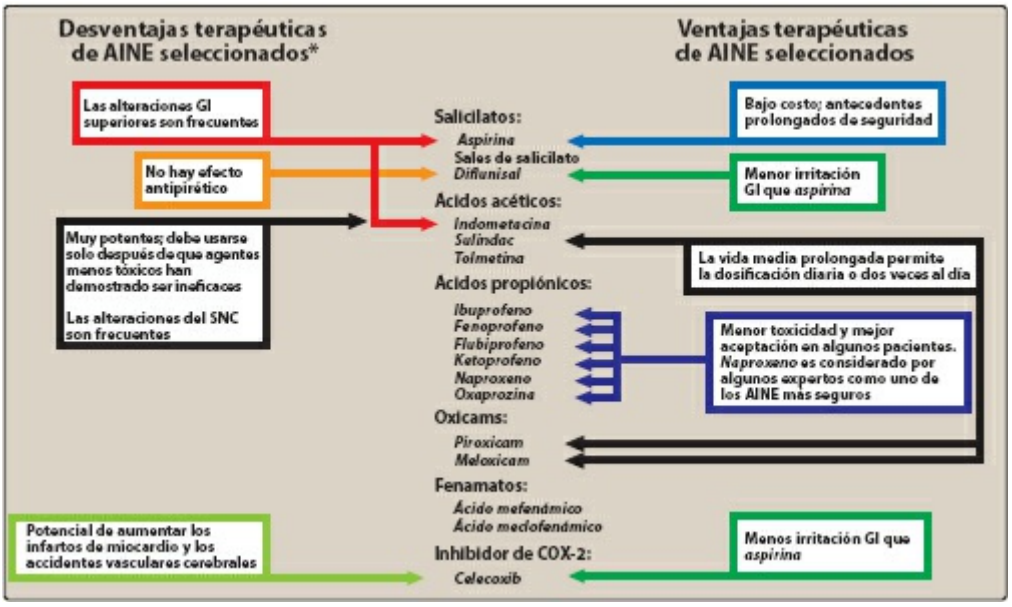


Figura 38-16
Resumen de agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE). *Como grupo, con la excepción de *aspirina,* estos fármacos pueden tener el potencial de aumentar el riesgo de infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. COX-2 = ciclooxigenasa-2; GI = gastrointestinal; SNC = sistema nervioso central.

V. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD TRADICIONALES

Los antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales (*metotrexato, hidrocloroquina, leflunomida* o *sulfasalazina*) se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide y han mostrado que hacen más lento el curso de la enfermedad, inducen remisión y previenen la destrucción adicional a las articulaciones y tejidos afectados. Después del diagnóstico de artritis reumatoide, estos agentes deben iniciarse tan pronto como sea posible para retrasar la progresión de la enfermedad. La monoterapia debe iniciarse con cualquiera de los antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales, aunque por lo general se requiere *metotrexato.* Para pacientes con una respuesta inadecuada a la monoterapia, puede requerirse una combinación de antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) o agente biológico distinto a factor de necrosis tumoral. Los AINE o los glucocorticoides también pueden usarse por sus acciones antiinflamatorias.

A. Metotrexato

Metotrexato es un antagonista de ácido fólico que inhibe la producción de citocina y la biosíntesis del nucleótido de purina, lo que conduce a efectos inmunosupresores y antiinflamatorios. Se ha convertido en una base del tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. La respuesta a *metotrexato* suele ocurrir en 3 a 6 semanas de iniciar el tratamiento. Otros antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales, inhibidores del factor de necrosis tumoral o agentes biológicos distintos a factor de necrosis tumoral pueden añadirse a *metotrexato* si hay una respuesta inadecuada a la monoterapia con este agente. Las dosis de *metotrexato* requeridas para el tratamiento de la artritis reumatoide son mucho más bajas que las necesarias en la quimioterapia para el cáncer y por lo general se administran una vez a la semana, con lo que se minimizan los efectos adversos. Algunos efectos adversos frecuentes de *metotrexato* cuando se usa para artritis reumatoide son ulceración mucosa y náusea. Pueden ocurrir citopenias (en particular leucopenia), cirrosis hepática y un síndrome similar a neumonía aguda con la administración crónica. [Nota: la suplementación con *ácido fólico* puede mejorar la tolerabilidad de *metotrexato* y reducir los efectos adversos gastrointestinales y hepáticos]. Se recomiendan pruebas de función hepática periódicas, biometrías hemáticas completas y vigilancia para signos de infección. *Metotrexato* está contraindicado en el embarazo.

B. Hidroxicloroquina

Hidroxicloroquina se usa para artritis reumatoide temprana y leve y puede combinarse con *metotrexato.* Su mecanismo de acción en trastornos autoinmunitarios se desconoce y el inicio de los efectos toma 6 semanas a 6 meses. *Hidroxicloroquina* tiene menos efectos adversos sobre el hígado y el sistema inmunitario que otros antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Sin embargo, puede causar toxicidad ocular, incluyendo daño retiniano irreversible y depósitos corneales, alteraciones del SNC, trastorno gastrointestinal, decoloración y erupciones cutáneas.

C. Leflunomida

Leflunomida es un agente inmunomodulador que causa de forma preferencial paro celular de los linfocitos autoinmunitarios mediante su acción sobre la deshidrogenasa de dihidroorotato (DHODH). Después de la biotransformación, *leflunomida* se convierte en un inhibidor reversible de DHODH, una enzima necesaria para la síntesis de primidina (figura 38-18). *Leflunomida* puede usarse como monoterapia en pacientes que tienen intolerancia o contraindicaciones para usar *metotrexato* en artritis reumatoide o puede usarse en combinación con *metotrexato* para pacientes con una respuesta subóptima al *metotrexato* por sí solo. Los efectos adversos frecuentes incluyen cefalea, diarrea y náusea. Otros efectos son pérdida de peso, reacciones alérgicas, lo que incluye síndrome similar a gripe, exantema cutáneo, alopecia e hipopotasemia. El fármaco no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática, ya que puede ser hepatotóxico. *Leflunomida* está contraindicada en el embarazo. Los parámetros de vigilancia incluyen signos de infección, biometría hemática completa, electrólitos y enzimas hepáticas.

D. Sulfasalazina

Sulfasalazina tiene recomendaciones de uso similares a *leflunomida* en el tratamiento de la artritis reumatoide. Su mecanismo de acción para tratar la artritis reumatoide no está claro. El inicio de actividad es de 1 a 3 meses y se relaciona con efectos adversos gastrointestinales (náusea, vómito, anorexia) y leucopenia.

E. Glucocorticoides

Los glucocorticoides (*véase* el capítulo 26) son potentes fármacos antiinflamatorios que suelen usarse en pacientes con artritis reumatoide para proporcionar alivio sintomático y dar tiempo a que otros antirreumáticos modificadores de enfermedad hagan efecto. Los glucocorticoides siempre deben usarse a la menor dosis y por la menor duración posibles para evitar efectos adversos relacionados con el uso a largo plazo.

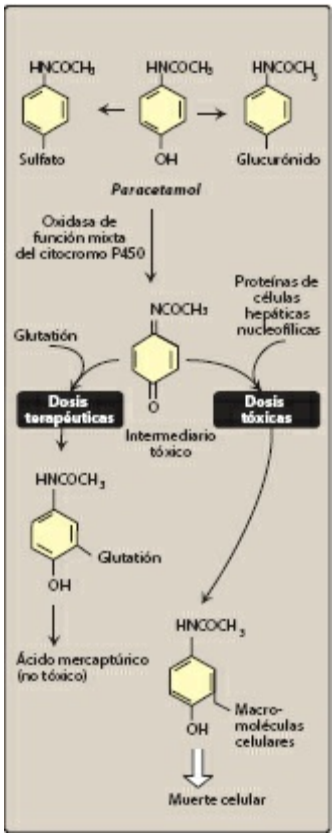


Figura 38-17
Metabolismo de *paracetamol*.

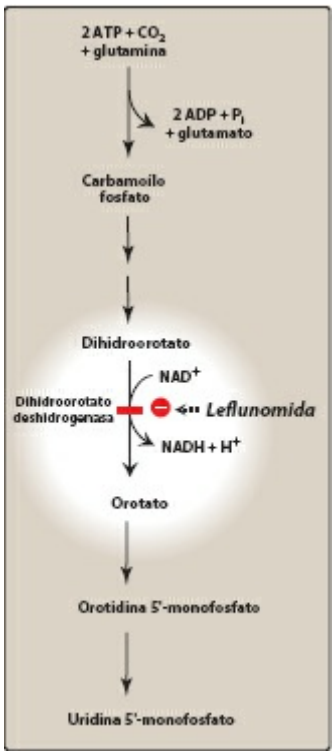


Figura 38-18
Sitio de acción de *leflunomida*.

VI. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS

IL-1 y FNT-α son citocinas proinflamatorias que participan en la patogénesis de la artritis reumatoide. Cuando son secretadas por macrófagos sinoviales, IL-1 y FNT-α estimulan a las células sinoviales para que proliferen y sinteticen colagenasa, con lo que degradan cartílago, estimulan la resorción ósea e inhiben la síntesis de proteoglucanos. Los inhibidores de FNT-α (*adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab* e *infliximab*) son antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos que han mostrado disminuir los signos y síntomas de artritis reumatoide, reducen la progresión del daño estructural y mejoran la función física. La respuesta clínica puede apreciarse en un lapso de 2 semanas del tratamiento. Los inhibidores del FNT-α suelen emplearse en la artritis reumatoide después de que un paciente tiene una respuesta inadecuada a los antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales. Estos agentes pueden usarse solos o en combinación con antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales. Si en un paciente ha fracasado la monoterapia con un inhibidor del FNT-α, puede añadirse un antirreumático modificador de la enfermedad tradicional, o puede intentarse con un agente biológico distinto a FNT o un inhibidor del FNT-α diferente. Los inhibidores del FNT-α deben usarse con cautela en personas con insuficiencia cardiaca, debido a que pueden causar o empeorar la insuficiencia cardiaca preexistente. Se ha observado un mayor riesgo de linfoma y otros cánceres con el uso de inhibidores del FNT-α.

Los antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos incluyen inhibidores del FNT-α, así como agentes biológicos distintos a FNT (*abatacept, rituximab, tocilizumab*). Al igual que los inhibidores del FNT-α, los biológicos distintos a FNT por lo general se usan en la artritis reumatoide después que un paciente ha tenido una respuesta inadecuada a los antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales y pueden usarse solos o en combinación con los antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales. Si en un paciente ha fracasado la monoterapia con un biológico distinto a FNT, el uso de otro biológico distinto a FNT con o sin *metotrexato* está justificado. Los pacientes que reciben antirreumáticos modificadores de la enfermedad están en mayor riesgo de infecciones, como tuberculosis, micóticas oportunistas y sepsis. [Nota: los inhibidores de los FNT-α y los agentes biológicos distintos a FNT no deben usarse juntos debido al riesgo de infecciones graves]. Puede ocurrir reactivación de la hepatitis B con el uso de estos agentes. No deben administrarse vacunas vivas a pacientes que toman cualquiera de los antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos. Las características de los tratamientos con inhibidores de FNT-α y biológicos distintos a FNT para la artritis reumatoide se delinean más adelante. [Nota: los inhibidores del FNT-α encuentran utilidad en una variedad de trastornos, como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (*véase* el capítulo 40), psoriasis y espondilitis anquilosante].

A. Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al FNT-α e interfiere con su actividad al bloquear la interacción del FNT-α con receptores de

superficie celular. *Adalimumab* se administra por vía subcutánea cada semana o cada tercera semana. Puede causar cefalea, náusea, agranulocitosis, exantema, reacción en el sitio de inyección y aumento del riesgo de infecciones.

B. Certolizumab

Certolizumab es un anticuerpo humanizado que neutraliza las acciones biológicas del FNT-α. Se combina con polietilenglicol (pegilado) y se administra cada 2 semanas mediante inyección subcutánea. Los efectos adversos son similares a otros inhibidores del factor de necrosis tumoral α.

C. Etanercept

Etanercept es una proteína de fusión creada con ingeniería genética que se une al FNT-α, con lo que bloquea su interacción con los receptores de FNT-α de superficie celular. La combinación de *etanercept* y *metotrexato* es más efectiva que *metotrexato* o *etanercept* solos para obstaculizar el proceso patológico de la artritis reumatoide, mejorando la función y logrando la remisión (figura 38-19). *Etanercept* se administra por vía subcutánea una vez a la semana y por lo general es bien tolerado.

D. Golimumab

Golimumab neutraliza la actividad biológica del FNT-α al unirse a éste y bloquear su interacción con los receptores de superficie celular. Se administra por vía subcutánea una vez al mes en combinación con *metotrexato*. *Golimumab* puede aumentar las enzimas hepáticas.

E. Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto de regiones humanas y murinas. El anticuerpo se une de forma específica al FNT-α humano e inhibe la unión con sus receptores. Este agente no está indicado para monoterapia, ya que conduce al desarrollo de anticuerpos anti*infliximab* y efectividad reducida. *Infliximab* debe administrarse con *metotrexato*. *Infliximab* se administra como una infusión IV cada 8 semanas. Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión, como fiebre, escalofríos, prurito y urticaria.

F. Abatacept

Los linfocitos T necesitan dos interacciones para activarse: 1) la célula presentadora de antígeno (macrófagos o linfocitos B) debe interactuar con el receptor en el linfocito T y 2) la proteína CD80/CD86 en la célula presentadora de antígeno debe interactuar con la proteína CD28 en el linfocito T. *Abatacept* es una proteína de fusión recombinante y un modulador de la coestimulación que compite con CD28 para unirse en la proteína CD80/CD86, con lo que previene la activación total de linfocito T y reduce la respuesta inflamatoria. *Abatacept* se administra como una infusión IV cada 4 semanas. Los efectos adversos frecuentes incluyen reacciones relacionadas con la infusión, cefalea, infecciones respiratorias superiores y náusea.

G. Rituximab

En la artritis reumatoide, los linfocitos B pueden perpetuar los procesos inflamatorios en la sinovia al 1) activar linfocitos T, 2) producir autoanticuerpos y factor reumatoide y 3) producir citocinas proinflamatorias, como FNT-α e IL-1. *Rituximab* es un anticuerpo monoclonal murino/humano quimérico dirigido contra el antígeno CD20 que se encuentra en la superficie de linfocitos B normales y malignos. La administración de *rituximab* resulta en agotamiento de linfocitos B. *Rituximab* se administra como una infusión intravenosa cada 16 a 24 semanas. Para reducir las reacciones a la infusión, se administran *metilprednisolona, paracetamol* y un antihistamínico antes de cada infusión. Las reacciones a la infusión (urticaria, hipotensión y angioedema) son las quejas más frecuentes y suelen ocurrir durante la primera infusión.

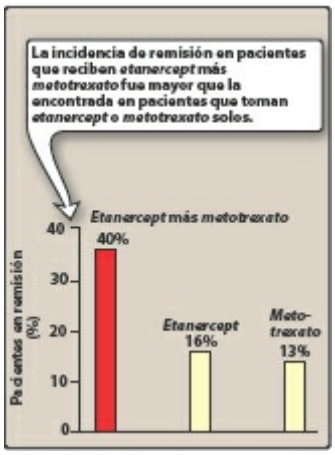


Figura 38-19
Incidencia de remisión de los síntomas de artritis reumatoide después de un año de tratamiento.

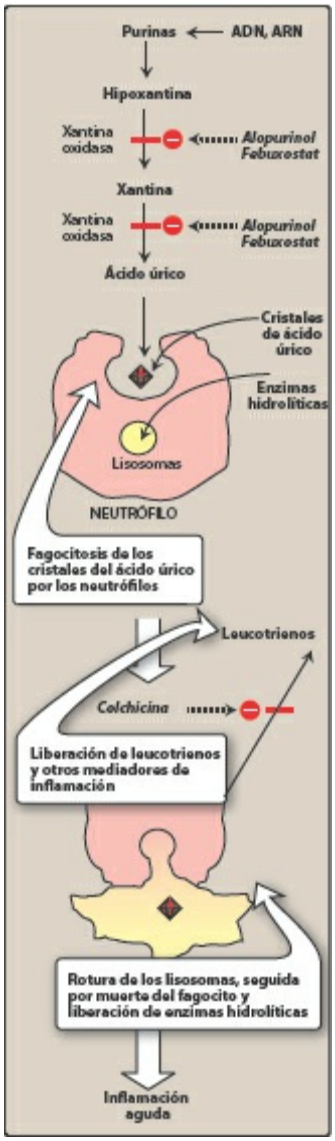


Figura 38-20
Función del ácido úrico en la inflamación por gota.

H. Tocilizumab y sarilumab

Tocilizumab y *sarilumab* son anticuerpos monoclonales recombinantes que se unen a los receptores IL-6 e inhiben la actividad de la citocina proinflamatoria IL-6. Tanto *tocilizumab* como *sarilumab* se administran como inyección subcutánea cada 2 semanas. *Tocilizumab* también puede administrarse por infusión intravenosa cada 4 semanas. Las reacciones alérgicas a *tocilizumab* incluyen pruebas de función hepática elevadas, hiperlipidemia, neutropenia, hipertensión y reacciones relacionadas con la infusión y en el sitio de inyección. Las reacciones adversas para *sarilumab* son similares.

VII. OTROS FÁRMACOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE

Las cinasas de Janus son enzimas intracelulares que modulan la actividad celular inmunitaria en respuesta a la unión de los mediadores inflamatorios a la membrana

celular. *Tofacitinib* es una pequeña molécula sintética que es un inhibidor oral de las cinasas de Janus. Están indicadas para el tratamiento de la artritis reumatoide establecida moderada a grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a *metotrexato.* El metabolismo de *tofacitinib* está mediado sobre todo por CYP3A4 y pueden requerirse ajustes a la dosis si el fármaco se ha estado tomando con inhibidores o inductores potentes de esta isoenzima. Las concentraciones de hemoglobina deben ser mayores de 9 g/dL para iniciar *tofacitinib* y deben monitorizarse durante el tratamiento debido al riesgo de anemia. De igual manera, los recuentos de linfocitos y neutrófilos deben verificarse antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse durante el mismo. El tratamiento con *tofacitinib* también puede aumentar el riesgo de una nueva neoplasia primaria e infecciones oportunistas. Debido a preocupaciones de seguridad a largo plazo, *tofacitinib* suele reservarse para pacientes que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a otros agentes. [Nota: *anakinra, azatioprina, ciclosporina, oro* y *minociclina* son otros agentes usados en casos raros en el tratamiento de la artritis reumatoide debido a su perfil de efectos adversos o la disponibilidad de otros agentes con más eficacia probada].

VIII. FÁRMACOS USADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA GOTA

La gota es un trastorno metabólico caracterizado por concentraciones elevadas de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia). La hiperuricemia puede conducir al depósito de cristales de urato de sodio en los tejidos, en particular las articulaciones y los riñones. El depósito de los cristales de urato inicia el proceso inflamatorio que involucra la infiltración de granulocitos que fagocitan los cristales de urato (figura 38-20). Las exacerbaciones agudas de gota suelen presentarse como dolor, hinchazón, hipersensibilidad y enrojecimiento en las extremidades afectadas (p. ej., dedo gordo del pie, rodillas, tobillos, muñecas o codos). La causa de la hiperuricemia en la gota es un desequilibrio entre la producción excesiva de ácido úrico o la incapacidad de excretar ácido úrico por vía renal. La mayoría de las estrategias terapéuticas para la gota incluyen reducir las concentraciones de ácido úrico por debajo del punto de saturación (6 mg/dL), con lo que se previene el depósito de cristales de urato. Esto puede lograrse al interferir con la síntesis de ácido úrico o aumentar su excreción.

A. Tratamiento de la gota aguda

Las crisis de gota aguda pueden ser el resultado de una variedad de condiciones, lo que incluye consumo excesivo de alcohol, una dieta con alto contenido en purinas y enfermedad renal. Los AINE, corticoesteroides y *colchicina* son agentes efectivos para el manejo de la artritis gotosa aguda. *Indometacina* se considera el AINE clásico de elección, aunque es probable que todos los AINE sean efectivos para disminuir el dolor y la inflamación. La administración intraarticular de corticoesteroides (cuando solo están afectadas una o dos articulaciones) también es apropiada en el ámbito agudo, o corticoesteroides sistémicos para la afección articular más diseminada. Los pacientes son candidatos para tratamiento profiláctico reductor de uratos si tienen más de dos crisis por año o tienen

enfermedad renal crónica, cálculos renales o tofos (depósitos de cristales de urato en las articulaciones, huesos, cartílago u otras estructuras corporales).

B. Tratamiento de la gota crónica

El tratamiento reductor de urato para la gota crónica se dirige a reducir la frecuencia de las crisis y complicaciones de la gota. Las estrategias de tratamiento incluyen el uso de inhibidores de xantina oxidasa para reducir la síntesis de ácido úrico o el uso de fármacos uricosúricos para aumentar su excreción. Los inhibidores de la xantina oxidasa (*alopurinol, febuxostat*) son agentes reductores de urato de primera línea. Pueden usarse agentes uricosúricos (*probenecid*) en pacientes que son intolerantes a los inhibidores de la xantina oxidasa o que no logran obtener una respuesta adecuada con estos agentes. [Nota: el inicio del tratamiento reductor de urato puede precipitar una crisis aguda de gota debido a los cambios rápidos en las concentraciones de urato sérico. Los medicamentos para la prevención de una crisis aguda de gota (*colchicina* a dosis bajas, AINE o corticoesteroides) deben iniciarse con un tratamiento reductor de urato y continuarse por al menos 6 meses].

C. Colchicina

Colchicina, un alcaloide vegetal, se usa para el tratamiento de las crisis de gota. No es un agente uricosúrico ni analgésico, aunque alivia el dolor en las crisis agudas de gota.

1. **Mecanismo de acción:** *colchicina* se une a tubulina, una proteína microtubular, que causa despolimerización. Esto altera las funciones celulares, como la movilidad de los neutrófilos, con lo que disminuye su migración hacia la articulación inflamada. Asimismo, *colchicina* bloquea la división celular al unirse a los husos mitóticos.

2. **Usos terapéuticos:** la actividad antiinflamatoria de *colchicina* es específica para la gota, por lo general aliviando el dolor de la gota aguda en un lapso de 12 horas. [Nota: *colchicina* debe administrarse en un lapso de 36 horas de inicio de la crisis para ser efectiva]. Los AINE han reemplazado en gran medida a *colchicina* en el tratamiento de las crisis de gota agudas por motivos de seguridad. *Colchicina* también se usa como un agente profiláctico para prevenir las crisis agudas de gota en pacientes que inician tratamiento reductor de uratos.

3. **Farmacocinética:** *colchicina* se administra por vía oral y se absorbe con rapidez a partir de las vías gastrointestinales. *Colchicina* se metaboliza por CYP450 3A4 hepática y otros tejidos. Pasa por recirculación enterohepática y exhibe una elevada variabilidad interpaciente en la vida media de eliminación. Una porción del fármaco se excreta sin cambios en la orina.

4. **Efectos adversos:** *colchicina* puede causar náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea (figura 38-21). La administración crónica puede conducir a miopatía, neutropenia, anemia aplásica y alopecia. El fármaco no debe usarse en el embarazo y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática,

renal o cardiovascular. Se re-quieren ajustes a la dosis en pacientes que toman inhibidores de CYP3A4 (p. ej., *claritromicina* e *itraconazol*) o inhibidores de P-gp (p. ej., *amiodarona* y *verapamilo*) y aquellos con afección renal grave.

Figura 38-21
Algunos efectos adversos de *colchicina*. GI = gastrointestinal.

D. Alopurinol

Alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, es un análogo de purina. Reduce la producción de ácido úrico al inhibir de forma competitiva los dos últimos pasos en la biosíntesis de ácido úrico que son catalizados por xantina oxidasa (*véase* la figura 38-20).

1. **Usos terapéuticos:** *alopurinol* es un tratamiento efectivo reductor de urato para la gota y la hiperuricemia secundarias a otros trastornos, como aquellos relacionados con ciertas neoplasias (aquellas en que se producen grandes cantidades de purinas, en especial después de la quimioterapia) o en enfermedad renal.

2. **Farmacocinética:** *alopurinol* se absorbe por completo después de su administración oral. El metabolito primario aloxantina (oxipurinol) también es un inhibidor de la xantina oxidasa con una vida media de 15 a 18 horas. Así, la inhibición efectiva de la xantina oxidasa puede mantenerse con una dosificación una vez al día. El fármaco y su metabolito activo se excretan en la orina. Se requiere el ajuste de la dosis si la filtración glomerular estimada es menor de 30 mL/min/1.73 m^2.

3. **Efectos adversos:** *alopurinol* es bien tolerado por la mayoría de los pacientes.

Las reacciones de hipersensibilidad, en especial los exantemas cutáneos, son las reacciones adversas más frecuentes. El riesgo aumenta en aquellos con función renal disminuida. Debido a que las crisis agudas de gota pueden ocurrir con mayor frecuencia durante los primeros meses del tratamiento, pueden administrarse *colchicina,* AINE o corticoesteroides al mismo tiempo.

E. Febuxostat

Febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa oral sin relación estructural con *alopurinol.* Su perfil de efectos adversos es similar al de *alopurinol,* aunque el riesgo de exantema y reacción de hipersensibilidad puede reducirse. *Febuxostat* no tiene el mismo grado de eliminación renal que *alopurinol* y por lo tanto requiere menos ajustes en aquellos con función renal reducida. *Febuxostat* debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía o accidente vascular cerebral, ya que este agente puede relacionarse con un mayor riesgo de estos eventos en comparación con *alopurinol*.

F. Probenecid

Probenecid es un fármaco uricosúrico oral. Es un ácido orgánico débil que promueve la depuración renal del ácido úrico al inhibir el intercambiador de urato-anión en el túbulo proximal. A dosis terapéuticas, bloquea la reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal. *Probenecid* debe evitarse si la depuración de creatinina es menor de 50 mL/min. Los efectos adversos incluyen náusea, vómito y reacciones dermatológicas y, en casos raros, anemia o reacciones anafilácticas.

G. Pegloticasa

Pegloticasa es una forma recombinante de la enzima oxidasa de urato o uricasa. Actúa al convertir ácido úrico a alantoína, un metabolito hidrosoluble no tóxico que se excreta sobre todo por los riñones. *Pegloticasa* está indicada para pacientes con gota en quienes fracasa el tratamiento con medicamentos estándar, como inhibidores de la xantina oxidasa. Se administra como infusión IV cada 2 semanas. Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión y anafilaxis con *pegloticasa* y los pacientes deben medicarse previamente con antihistamínicos y corticoesteroides.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

38.1 Un hombre de 64 años de edad se presenta con dorsalgia musculoesquelética moderada. Menciona que ha intentado con paracetamol sin alivio. Sus antecedentes médicos incluyen diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, úlcera gástrica (resuelta) y arteriopatía coronaria. ¿Cuál es el esquema de AINE más apropiado para tratar el dolor de este paciente?

A. Celecoxib
B. Indometacina y omeprazol
C. Naproxeno y omeprazol
D. Naproxeno

Respuesta correcta = C. Este paciente tiene un riesgo elevado de úlceras en el futuro, debido a su

antecedente de úlcera gástrica. Por lo tanto, está justificado usar un esquema que incluye un agente que es más selectivo de COX-2 o un inhibidor de la bomba de protones. Por lo tanto, D es incorrecto. Las opciones A y B son incorrectas debido a que este paciente tiene un importante riesgo cardiovascular y antecedentes de arteriopatía coronaria. Se considera que naproxeno es el AINE más seguro en relación con la enfermedad cardiovascular, aunque esto puede seguir presentando riesgos. Por lo tanto, C es correcto debido a que usa el AINE de primera elección con la protección GI de un inhibidor de la bomba de protones.

38.2 ¿Qué enunciado es correcto en relación con la diferencia entre paracetamol y naproxeno?

A. Paracetamol tiene más efectos antiinflamatorios en comparación con naproxeno.
B. Paracetamol tiene más efectos GI pero menos efectos sobre el sangrado en comparación con naproxeno.
C. Paracetamol tiene menos riesgos de eventos cardiovasculares en comparación con naproxeno.
D. Paracetamol tiene menos efectos antipiréticos que naproxeno.

Respuesta correcta = C. Si bien paracetamol inhibe la síntesis de prostaglandina mediante inhibición de COX, es inactivado a nivel periférico de modo que carece de efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y hemorrágicos, efectos adversos que son característicos de los AINE como naproxeno. Sin embargo, dado que paracetamol tiene actividad central, sigue siendo capaz de mantener efectos antipiréticos similares a otros antiinflamatorios no esteroides.

38.3 ¿Qué enunciado describe correctamente el mecanismo propuesto de cardioprotección de la aspirina a dosis bajas?

A. Aspirina inhibe de forma preferente COX-2 para llevar a una reducción relativa en las concentraciones de tromboxano A_2.
B. Aspirina inhibe de forma preferente COX-1 para llevar a una reducción relativa en las concentraciones de tromboxano A_2.
C. Aspirina inhibe de forma preferente COX-2 para llevar a una reducción relativa en las concentraciones de prostaciclina.
D. Aspirina inhibe de forma preferente COX-1 para llevar a una reducción relativa en las concentraciones de prostaciclina.

Respuesta correcta = B. A dosis baja, aspirina inhibe de forma selectiva COX-1, que reduce la producción de tromboxano A_2, una sustancia que promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Se cree que la actividad de COX-2 conduce a concentraciones relativamente mayores de prostaciclina que causa vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. Los inhibidores selectivos de COX-2, así como todos los AINE, pueden aumentar el riesgo de eventos CV al inhibir la producción benéfica de prostaciclina por COX-2, lo que conduce a un desequilibrio relativo de tromboxano A_2 y promueve agregación plaquetaria y vasoconstricción.

38.4 ¿Qué enunciado describe correctamente las acciones fisiopatológicas de las prostaglandinas en el tejido blanco?

A. Promueve la vasoconstricción en los riñones.
B. Promueve la retención de agua y sodio en los riñones.
C. Secreción disminuida de moco en el recubrimiento del estómago.
D. Secreción disminuida de ácido gástrico en el estómago.

Respuesta correcta = D. Las prostaglandinas, en especial PGE_2 y PGI_2, causan vasodilatación en las arterias renales; una disminución en las prostaglandinas por AINE puede conducir a vasoconstricción de las arterias renales, así como a retención de sodio y agua. En el estómago, PGI_2 inhibe la secreción de ácido gástrico, en tanto que PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ promueve la secreción de moco protector en el recubrimiento del estómago.

38.5 ¿Qué agente tipo prostaglandina puede usarse para mantener la permeabilidad del conducto arterioso en neonatos con cardiopatías congénitas mientras esperan a la cirugía?

A. Misoprostol
B. Epoprostenol

C. Bimatoprost
D. Alprostadilo

Respuesta correcta = D. Alprostadilo, un análogo PGE_1, se usa para protección gastrointestinal o inducción del parto. Epoprostenol, un análogo PGI_2, se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Bimatoprost, un análogo $PGF_{2\alpha}$, se usa por vía tópica en el ojo para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o en las pestañas para hipotricosis. Alprostadilo, un análogo PGE_1, se usa para mantener la permeabilidad del conducto arterioso en neonatos con problemas cardiacos congénitos. El fármaco también puede usarse para disfunción eréctil.

38.6 Una mujer de 34 años de edad con artritis reumatoide está planeando un embarazo. ¿Qué agentes para artritis reumatoide están absolutamente contraindicados en el embarazo?

A. Abatacept y rituximab
B. Adalimumab y certolizumab
C. Infliximab y etanercept
D. Metotrexato y leflunomida

Respuesta correcta = D. Tanto metotrexato como leflunomida están contraindicados en el embarazo. Los datos son limitados con otros agentes para artritis reumatoide para confirmar o descartar teratogenicidad en el embarazo. El riesgo del tratamiento para artritis reumatoide en el feto en desarrollo debe sopesarse frente a los beneficios de la mejoría en los síntomas de artritis reumatoide con estos tratamientos. Cualquier resultado adverso debe informarse al registro de embarazo.

38.7 ¿Qué agente para artritis reumatoide compite con CD28 para prevenir la activación completa de los linfocitos T?

A. Sarilumab
B. Abatacept
C. Golimumab
D. Adalimumab

Respuesta correcta = B. Abatacept es un modulador de la coestimulación que compite con CD28 para prevenir su unión con la proteína CD80/CD86, resultando en una menor activación de los linfocitos T. Golimumab y adalimumab son ambos inhibidores del FNT-α y sarilumab es un inhibidor de IL-6.

38.8 ¿Qué enunciado representa correctamente los mecanismos de acción de tofacitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide?

A. Inhibición del FNT-α
B. Inhibidor de la cinasa de Janus
C. Bloqueador del receptor de IL-6
D. Inhibidor de la dihidrofolato reductasa

Respuesta correcta = B. Tofacitinib es un inhibidor de las cinasas de Janus 1, 3 y en menor grado, 2. Metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa. Etanercept es un ejemplo de un inhibidor del FNT-α, y tocilizumab es un ejemplo de un inhibidor de IL-6.

38.9 Se encuentra que un hombre de 54 años de edad con gota tiene un problema con la excreción renal del ácido úrico. ¿Qué fármaco es un agente oral que podría dirigirse a la causa de sus crisis de gota agudas?

A. Alopurinol
B. Febuxostat
C. Probenecid
D. Pegloticasa

Respuesta correcta = C. Probenecid es un agente uricosúrico que aumenta la excreción renal al inhibir el intercambiador de urato-anión en el túbulo proximal, con lo que se bloquea la reabsorción de ácido úrico y se facilita su excreción. Alopurinol y febuxostat son inhibidores de la xantina oxidasa, que actúan sobre todo al disminuir la producción de ácido úrico. Pegloticasa funciona al aumentar la excreción renal de ácido

úrico; sin embargo, es una infusión intravenosa.

38.10 Un hombre de 64 años de edad se presenta con signos y síntomas de una exacerbación gotosa aguda. ¿Qué estrategia es *menos* probable que mejore de forma aguda sus síntomas y dolor por gota?

A. Naproxeno
B. Colchicina
C. Probenecid
D. Prednisona

Respuesta correcta = C. Probenecid es un agente uricosúrico indicado para reducir las concentraciones séricas de urato para prevenir las crisis de gota. No está indicado durante las exacerbaciones agudas de gota y no debe iniciarse sino hasta la resolución de la crisis aguda. Naproxeno, colchicina y prednisona representan todas opciones de tratamiento viables que reducen de forma aguda el dolor y la inflamación relacionados con las crisis de gota agudas.

Fármacos para trastornos del aparato respiratorio

39

Kyle Melin

I. GENERALIDADES

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la rinitis alérgica son trastornos respiratorios que se encuentran con frecuencia. Cada uno de estos trastornos puede relacionarse con una tos problemática, que puede ser la única queja de presentación. El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por vías respiratorias con hiperrespuesta que afecta a más de 235 millones de pacientes a nivel mundial. Este trastorno está subdiagnosticado y subtratado, creando una carga sustancial para los individuos y las familias y resultando en millones de visitas a la sala de urgencia. La EPOC es a la fecha la cuarta causa principal de muerte en el mundo y se predice que se convertirá en la tercera causa principal de muerte para 2030. La rinitis alérgica es una enfermedad crónica frecuente y se caracteriza por ojos con prurito, lagrimeo y rinorrea, así como una tos no productiva que puede disminuir de formas significativa la calidad de vida. Cada uno de estos trastornos respiratorios puede manejarse con una combinación de cambios en el estilo de vida y medicamentos. Los fármacos usados para tratar trastornos respiratorios pueden administrarse de forma tópica a la mucosa nasal, inhalarse a los pulmones o administrarse por vía oral y parenteral para su absorción sistémica. Los métodos de administración local, como aerosoles nasales o inhaladores, se prefieren para dirigir el medicamento a los tejidos afectados, al tiempo que se minimizan los efectos adversos sistémicos. Los medicamentos que se usan para tratar trastornos respiratorios frecuentes se resumen en la figura 39-1.

II. FÁRMACOS PREFERIDOS USADOS PARA TRATAR EL ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por episodios de broncoconstricción aguda que causan disnea, tos, opresión torácica, sibilancias y respiración rápida.

A. Fisiopatología del asma

La obstrucción del flujo de aire en el asma se debe a broncoconstricción que resulta de la contracción del músculo liso bronquial, inflamación de la pared bronquial y una mayor secreción de moco (figura 39-2). La inflamación

subyacente de las vías respiratorias contribuye a la hiperrespuesta de la vía respiratoria, la limitación del flujo de aire, los síntomas respiratorios y la cronicidad de la enfermedad. Las crisis de asma pueden desencadenarse por exposición a alérgenos, ejercicio, estrés e infecciones respiratorias. A diferencia de la EPOC, la fibrosis quística y la bronquiectasia, el asma no suele ser una enfermedad progresiva. Sin embargo, si no se trata, el asma puede causar remodelación de las vías respiratorias, lo que resulta en aumento de la gravedad e incidencia de las exacerbaciones de asma y o la muerte.

MEDICAMENTO	INDICACIÓN
AGONISTAS ADRENÉRGICOS β_2 DE ACCIÓN BREVE	
Albuterol PROAIR, PROVENTIL, VENTOLIN	Asma, EPOC
Levalbuterol XOPENEX	Asma, EPOC
AGONISTA ADRENÉRGICO β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA	
Arformoterol BROVANA	EPOC
Formoterol FORADIL, PERFOROMIST	Asma, EPOC
Indacaterol ARCAPTA	EPOC
Olodaterol STRIVERDI RESPIMAT	EPOC
Salmeterol SEREVENT	Asma, EPOC
CORTICOESTEROIDES INHALADOS	
Beclometasona BECONASE AQ*, QVAR	Rinitis alérgica, asma, EPOC
Budesonida PULMICORT, RHINOCORT*	Rinitis alérgica, asma, EPOC
Ciclesonida ALVESCO, OMNARIS*, ZETONNA*	Rinitis alérgica, asma
Fluticasona FLONASE*, FLOVENT	Rinitis alérgica, asma, EPOC
Mometasona ASMANEX, NASONEX*	Rinitis alérgica, asma
Triamcinolona NASACORT*	Rinitis alérgica, asma
COMBINACIÓN DE AGONISTAS ADRENÉRGICOS β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA/CORTICOESTEROIDES	
Formoterol/budesonida SYMBICORT	Asma, EPOC
Formoterol/mometasona DULERA	Asma, EPOC
Salmeterol/fluticasona ADVAIR	Asma, EPOC
Vilanterol/fluticasona BREO ELLIPTA	EPOC
ANTICOLINÉRGICO DE ACCIÓN BREVE	
Ipratropio ATROVENT	Rinitis alérgica, asma, EPOC
COMBINACIÓN DE AGONISTAS β_2 DE ACCIÓN BREVE/ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN BREVE	
Albuterol/ipratropio COMBIVENT RESPIMAT, DUONEB	EPOC
ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA	
Aclidinio TUDORZA PRESSAIR	EPOC
Glucopirrolato SEEBRI NEOHALER	EPOC
Tiotropio SPIRIVA	Asma, EPOC
Umeclidinio INCRUSE ELLIPTA	EPOC
COMBINACIÓN DE AGONISTAS β_2 DE ACCIÓN PROLONGADA/ANTICOLINÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA	
Formoterol/glucopirrolato BEVESPI AEROSPHERE	EPOC
Indacaterol/glucopirrolato UTIBRON NEOHALER	EPOC
Vilanterol/umeclidinio ANORO ELLIPTA	EPOC
Olodaterol/tiotropio STIOLTO RESPIMAT	EPOC
MODIFICADORES DE LEUCOTRIENO	
Montelukast SINGULAIR	Asma, rinitis alérgica
Zafirlukast ACCOLATE	Asma
Zileutón ZYFLO CR	Asma
ANTIHISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H_1)	
Azelastina ASTELIN*, ASTEPRO*	Rinitis alérgica
Cetirizina ZYRTEC	Rinitis alérgica
Desloratadina CLARINEX	Rinitis alérgica
Fexofenadina ALLEGRA	Rinitis alérgica
Loratadina CLARITIN	Rinitis alérgica
AGONISTAS α-ADRENÉRGICO	
Oximetazolina AFRIN, DRISTAN	Rinitis alérgica
Fenilefrina NEOSYNEPHRINE, SUDAFED PE	Rinitis alérgica
Seudoefedrina SUDAFED	Rinitis alérgica
AGENTES PARA LA TOS	
Benzonatato TESSALON PERLES	Supresor de la tos
Codeína (con gualfenesina) VARIOS	Supresor de la tos/expectorante
Dextrometorfano VARIOS	Supresor de la tos
Dextrometorfano (con gualfenesina) VARIOS	Supresor de la tos/expectorante
Gualfenesina VARIOS	Expectorante
OTROS AGENTES	
Benralizumab FASENRA	Asma
Cromolina NASALCROM*	Asma, rinitis alérgica
Mepolizumab NUCALA	Asma
Omalizumab XOLAIR	Asma
Reslizumab CINQAIR	Asma
Roflumilast DALIRESP	EPOC
Teofilina ELIXOPHYLLIN, THEO-24	Asma, EPOC

Figura 39-1
Resumen de fármacos que afectan el sistema respiratorio. *Indica formulación intranasal. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

B. Objetivos del tratamiento

La farmacoterapia para el control a largo plazo del asma está diseñada para revertir

y prevenir la inflamación de las vías respiratorias. Los objetivos del tratamiento para el asma son disminuir la intensidad y frecuencia de los síntomas de asma, prevenir exacerbaciones futuras y minimizar las limitaciones en la actividad relacionadas con los síntomas de asma. La farmacoterapia de primera línea basada en la clasificación del asma se presenta en la figura 39-3.

C. Agonistas adrenérgicos β_2

Los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados relajan directamente el músculo liso de las vías respiratorias. Se usan para el alivio rápido de los síntomas del asma, así como para tratamiento coadyuvante para el control a largo plazo de la enfermedad.

1. **Alivio rápido:** los agonistas β_2 de acción breve tienen un inicio rápido de acción (5 a 30 minutos) y proporcionan alivio durante 4 a 6 horas. Se usan para el tratamiento sintomático del broncoespasmo, proporcionando alivio rápido de la broncoconstricción aguda. Todos los pacientes con asma deben recibir un inhalador con agonista β_2 de acción breve para usarse según se requiera. Los agonistas β_2 carecen de efectos antiinflamatorios y no deben usarse como monoterapia en pacientes con asma persistente. Sin embargo, la monoterapia con agonistas β_2 de acción breve puede ser apropiada para pacientes con asma leve e intermitente o broncoespasmo inducido por el ejercicio. Los agonistas selectivos β_2 de acción directa incluyen *albuterol* y *levalbuterol.* Estos agentes proporcionan broncodilatación significativa con pocos efectos indeseables de estimulación α o β_1 (*véase* el capítulo 6). Los efectos adversos, como taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y temblores musculares mediados por β_2 se minimizan con la administración inhalada frente a la administración sistémica.

2. **Control a largo plazo:** *salmeterol* y *formoterol* son agonistas β_2 de acción prolongada y análogos químicos de *albuterol. Salmeterol* y *formoterol* tienen una duración de acción prolongada, proporcionando broncodilatación por al menos 12 horas. El uso de monoterapia con agonistas β_2 de acción prolongada está contraindicado, y los agonistas β_2 de acción prolongada solo deben usarse en combinación con medicamento para controlar el asma, como corticoesteroides inhalados. Los corticoesteroides inhalados siguen siendo los controladores a largo plazo de elección en asma y los agonistas β_2 de acción prolongada se consideran un tratamiento coadyuvante útil para lograr el control en el asma moderada a grave. Algunos agonistas β_2 de acción de acción prolongada están disponibles como un producto en combinación con corticoesteroides inhalados (*véase* la figura 39-1). Aunque ambos agonistas β_2 de acción prolongada suelen usarse de forma programada para controlar el asma, los adultos y los adolescentes con asma persistente moderada pueden usar una combinación de corticoesteroides inhalados/*formoterol* para el alivio de los síntomas agudos. Los efectos adversos de los agonistas β_2 de acción prolongada son similares a los agonistas β_2 de acción rápida.

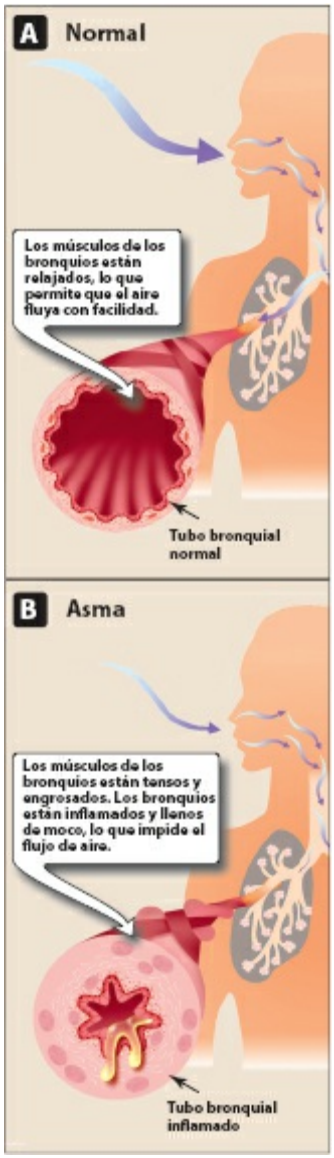


Figura 39-2
Comparación de los broncos de individuos normales y asmáticos.

CLASIFICACIÓN	EPISODIOS BRONCOCONS-TRICTORES	RESULTADOS DEL FLUJO MÁXIMO O ESPIROMETRÍA	CONTROL A LARGO PLAZO	ALIVIO RÁPIDO DE LOS SÍNTOMAS
Intermitente	Menos de 2 días por semana	Cercanos a lo normal*	Sin medicamentos diarios	Agonistas β_2 de acción breve
Leve persistente	Más de 2 días por semana, no diarios	Cercanos a lo normal*	CI a dosis bajas	Agonistas β_2 de acción breve
Moderada persistente	Diarios	60-80% de lo normal	CI a dosis bajas + ABAP o CI dosis media	Agonistas β_2 de acción breve CI/*formoterol* es una alternativa
Grave persistente	Continuos	Menos de 60% de lo normal	CI dosis media + ABAP o CI dosis alta + ABAP	Agonistas β_2 de acción breve CI/*formoterol* es una alternativa

Figura 39-3
Guías para el tratamiento del asma. En todos los pacientes asmáticos, se proporciona alivio rápido mediante un agonista β_2 de acción breve según se requiera para los síntomas. *Ochenta por ciento o más de función predecible. ABAP = agonista β_2 de acción prolongada; CI = corticoesteroides inhalados.

D. Corticoesteroides

Los corticoesteroides inhalados son los fármacos de elección para el control a

largo plazo en pacientes con asma persistente (figura 39-3). Los corticoesteroides (*véase* el capítulo 26) inhiben la liberación de ácido araquidónico a través de la inhibición de la fosfolipasa A_2, con lo que producen propiedades antiinflamatorias directas en las vías respiratorias (figura 39-4). Para ser efectivos en el control de la inflamación, estos agentes deben usarse con regularidad. El tratamiento de las exacerbaciones o asma persistente grave puede requerir la adición de un esquema breve de corticoesteroides intravenosos u orales.

1. **Acciones en el pulmón:** el tratamiento con corticoesteroides inhalados se dirige de forma directa a la inflamación subyacente de las vías respiratorias al disminuir la cascada inflamatoria (eosinófilos, macrófagos y linfocitos T), revirtiendo el edema de la mucosa, disminuyendo la permeabilidad de los capilares e inhibiendo la liberación de leucotrienos. Después de varios meses de uso regular, los corticoesteroides inhalados reducen a hiperrespuesta del músculo liso de las vías respiratorias a una variedad de estímulos broncoconstrictores, como alérgenos, irritantes, aire frío y ejercicio.

2. **Vías de administración**

   a. **Inhalación:** el desarrollo de corticoesteroides inhalados ha reducido de forma marcada la necesidad de tratamiento con corticoesteroides sistémicos para lograr el control de los síntomas de asma. Sin embargo, al igual que con todos los medicamentos inhalados, la técnica de uso del inhalador apropiada es fundamental para el éxito del tratamiento (*véase* la sección acerca de Técnicas de uso del inhalador).

   b. **Oral/sistémica:** los pacientes con una exacerbación grave del asma (estado asmático) pueden requerir *metilprednisolona* intravenosa o *prednisona* oral para reducir la inflamación de las vías respiratorias. En la mayoría de los casos, la supresión del eje-hipotalámico-hipofisario-corteza suprarrenal no ocurre durante el "estallido" de *prednisona* oral (esquema breve) que suele prescribirse para la exacerbación del asma. Así, la reducción gradual de la dosis es innecesaria antes de la descontinuación.

3. **Efectos adversos:** los corticoesteroides orales o parenterales tienen una variedad de efectos potencialmente graves (*véase* el capítulo 26), en tanto que los corticoesteroides inhalados, particularmente si se usan con un espaciador, tienen pocos efectos sistémicos. El depósito de corticoesteroides inhalados en la mucosa oral y laríngea puede causar candidiasis orofaríngea (debido a supresión inmunitaria local) y ronquera. Debe indicárseles a los pacientes que se enjuaguen la boca con un método de "agitar y escupir" con agua después del uso del inhalador para disminuir la probabilidad de estos eventos adversos. Debido al potencial de efectos adversos graves, el mantenimiento crónico con corticoesteroides orales debe reservarse para pacientes que no se controlan con un corticoesteroide inhalado.

III. FÁRMACOS ALTERNATIVOS USADOS PARA TRATAR EL

Estos fármacos son útiles para el tratamiento del asma en pacientes que están mal controlados con el tratamiento convencional o experimentan efectos adversos secundarios al tratamiento con corticoesteroides. Estos fármacos deben usarse en conjunto con tratamiento con corticoesteroides inhalados en la mayoría de los pacientes.

A. Modificadores de leucotrieno

Los leucotrienos (LT) B_4 y los cisteinil leucotrienos, LTC_4, LTD_4 y LTE_4, son productos de la vía de 5-lipoxigenasa del metabolismo de ácido araquidónico y parte de la cascada inflamatoria. La 5-lipoxigenasa se encuentra en células de origen mieloide, como mastocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos. LTB_4 es un potente quimioatrayente para los neutrófilos y eosinófilos, en tanto que los cisteinil leucotrienos constriñen el músculo liso bronquiolar, aumentan la permeabilidad endotelial y promueven la secreción de moco. *Zileutón* es un inhibidor selectivo y específico de la 5-lipooxigenasa, que previene la formación tanto de LTB_4 como de los cisteinil leucotrienos. *Zafirlukast* y *montelukast* son antagonistas selectivos del receptor de cisteinil leucotrienos 1 y bloquean los efectos de los cisteinil leucotrienos (figura 39-4). Estos agentes están aprobados para la prevención de los síntomas de asma. No deben usarse en situaciones en que se requiere broncodilatación inmediata. Los antagonistas del receptor de leucotrieno también han mostrado eficacia para la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio.

1. **Farmacocinética:** estos agentes tienen actividad oral y están unidos a proteínas. Los alimentos alteran la absorción de *zafirlukast.* Los fármacos pasan por un extenso metabolismo hepático. *Zileutón* y sus metabolitos se excretan en la orina, en tanto que *zafirlukast, montelukast* y sus metabolitos pasan por excreción biliar.

2. **Efectos adversos:** pueden ocurrir elevaciones en las enzimas hepáticas séricas con estos fármacos, lo que requiere vigilancia periódica y descontinuación cuando las enzimas exceden tres a cinco veces el límite superior de lo normal. Otros efectos incluyen cefalea y dispepsia. *Zafirlukast* es un inhibidor de las isoenzimas 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 (CYP) y *zileutón* inhibe CYP1A2. La coadministración con fármacos que son sustratos de estas isoenzimas puede resultar en mayores efectos o toxicidad.

B. Cromolina

Cromolina es un agente antiinflamatorio profiláctico que inhibe la desgranulación de mastocitos y libera histamina. Es un tratamiento alternativo para el asma leve persistente y está disponible como solución nebulizada. Debido a que *cromolina* no es un broncodilatador, no es útil en el manejo de las crisis agudas de asma. Debido a su duración de acción breve, este agente requiere de una dosificación de tres a cuatro veces al día, lo que afecta el cumplimiento y limita su uso. Los

efectos adversos son menores e incluyen tos, irritación y sabor desagradable.

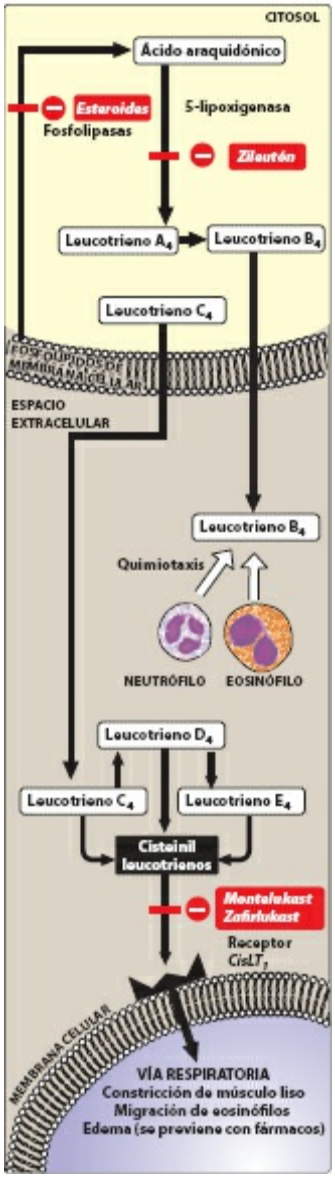


Figura 39-4
Sitios de acción para varios medicamentos respiratorios. $CisLT_1$ = cisteinil leucotrienos 1.

C. Antagonistas colinérgicos

Los agentes anticolinérgicos bloquean la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y la secreción de moco mediadas por el vago (*véase* el capítulo 5). *Ipratropio* inhalado, un derivado cuaternario de acción breve de *atropina,* no se recomienda para el tratamiento sistemático del broncoespasmo agudo en asma, ya que su inicio es mucho más lento que el de los agonistas β_2 de acción breve. Sin embargo, puede ser útil en pacientes que no son capaces de tolerar los agonistas β_2 de acción breve o los pacientes con síndrome de superposición de asma-EPOC. *Ipratropio* también ofrece un beneficio adicional cuando se usa con un agonista β_2 de acción breve para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma en la sala de urgencias. *Tiotropio,* un agente anticolinérgico de acción prolongada,

puede usarse como un tratamiento añadido en pacientes adultos con asma grave y antecedentes de exacerbaciones. Los efectos adversos como xerostomía y sabor amargo se relacionan con efectos anticolinérgicos locales.

D. Teofilina

Teofilina es un broncodilatador que alivia la obstrucción del flujo de aire en el asma crónica y disminuye los síntomas de asma. También posee actividad antiinflamatoria, aunque el mecanismo de acción no está claro. Con anterioridad, la base del tratamiento para asma, *teofilina,* se ha reemplazado en gran medida con agonistas β_2 y corticoesteroides debido a su estrecha ventana terapéutica, perfil de efectos adversos y potencial de interacciones farmacológicas. La sobredosis puede causar convulsiones o arritmias potencialmente letales. *Teofilina* se metaboliza en el hígado y es un sustrato de CYP1A2 y 3A4. Es sujeto de numerosas interacciones farmacológicas. La vigilancia de las concentraciones séricas debe realizarse cuando se usa *teofilina* de forma crónica.

E. Anticuerpos monoclonales

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva a la inmunoglobulina humana E (IgE). Esto conduce a una disminución en la unión de IgE a su receptor en la superficie de los mastocitos y basófilos. La reducción de la IgE unida a la superficie limita la liberación de mediadores de la respuesta alérgica. Los anticuerpos monoclonales *mepolizumab, benralizumab* y *reslizumab* son antagonistas de interleucina 5 (IL-5). IL-5 es la principal citocina involucrada en el reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos en el asma eosinofílica. Estos agentes están indicados para el tratamiento del asma grave persistente en pacientes que están pobremente controlados con tratamiento convencional. Su uso está limitado por su alto costo, vía de administración (IV para *reslizumab* y subcutánea para otros) y perfil de efectos adversos. Los efectos adversos incluyen reacciones anafilácticas graves (raras), artralgias, fiebre, exantema y mayor riesgo de infecciones. Se han reportado nuevas neoplasias.

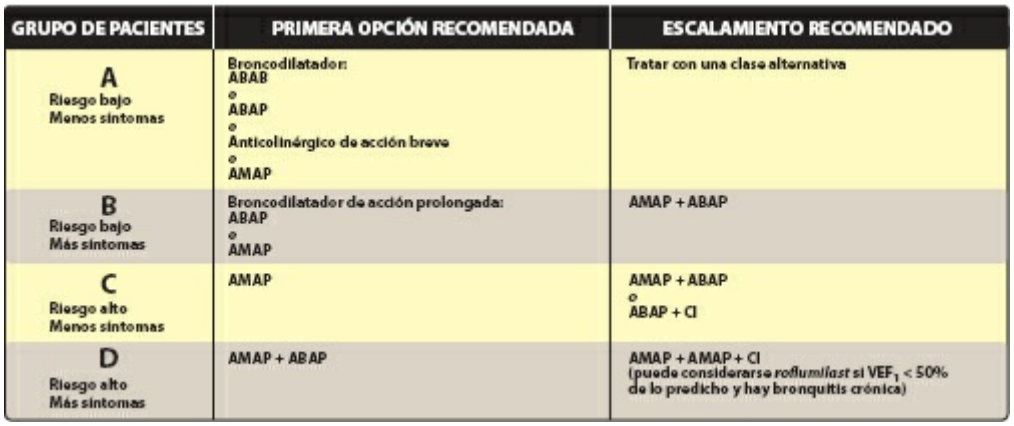
IV. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC es una obstrucción crónica e irreversible del flujo de aire que suele ser progresiva y caracterizarse por síntomas persistentes. Estos pueden incluir tos, exceso de producción de moco, opresión torácica, falta de aliento, dificultad para dormir y fatiga. Aunque los síntomas son similares al asma, la obstrucción al flujo de aire *irreversible* característica de la EPOC es una de las diferencias más significativas entre las enfermedades. El tabaquismo es el mayor factor de riesgo para EPOC y está directamente relacionado con la declinación progresiva de la función pulmonar, como se demuestra mediante el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1). Debe recomendarse dejar de fumar sin importar la etapa y la gravedad de la EPOC o la edad del paciente. La farmacoterapia para EPOC se dirige al alivio de los síntomas y a la prevención de la progresión de la enfermedad. Infortunadamente, con la atención

disponible en la actualidad, muchos pacientes siguen experimentando una declinación en la función pulmonar con el tiempo.

A. Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalados, incluyendo agonistas adrenérgicos β_2 y agentes anticolinérgicos (antagonistas muscarínicos), son la base del tratamiento para la EPOC (figura 39-5). Estos fármacos aumentan el flujo de aire, alivian los síntomas y disminuyen las exacerbaciones. Los broncodilatadores de acción prolongada, agonistas β_2 de acción prolongada y antagonistas muscarínicos de acción prolongada, se prefieren como tratamiento de primera línea de la EPOC en todos los pacientes excepto aquellos que tienen un bajo riesgo de menos síntomas. Los agonistas β_2 de acción prolongada incluyen *indacaterol*, *olodaterol* y *vilanterol* una vez al día, así como las formulaciones inhaladas dos veces al día de *arformoterol, formoterol* y *salmeterol*. *Aclidinio, tiotropio, glucopirrolato* y *umeclidinio* son antagonistas muscarínicos de acción prolongada. La combinación de un anticolinérgico y un agonista β_2 puede ser útil en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a un solo broncodilatador inhalado y están en riesgo de exacerbaciones.



GRUPO DE PACIENTES	PRIMERA OPCIÓN RECOMENDADA	ESCALAMIENTO RECOMENDADO
A Riesgo bajo Menos síntomas	Broncodilatador: ABAB o ABAP o Anticolinérgico de acción breve o AMAP	Tratar con una clase alternativa
B Riesgo bajo Más síntomas	Broncodilatador de acción prolongada: ABAP o AMAP	AMAP + ABAP
C Riesgo alto Menos síntomas	AMAP	AMAP + ABAP o ABAP + CI
D Riesgo alto Más síntomas	AMAP + ABAP	AMAP + AMAP + CI (puede considerarse *roflumilast* si VEF_1 < 50% de lo predicho y hay bronquitis crónica)

Figura 39-5
Guías para el tratamiento farmacológico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. ABAB = agonistas β_2 de acción breve; ABAP = agonistas β_2 de acción prolongada; AMAP = antagonistas muscarínicos de acción prolongada; CI = corticoesteroides inhalados; VEF_1 = volumen; espiratorio forzado en 1 segundo.

B. Corticoesteroides

La adición de un corticoesteroide inhalado a un broncodilatador de acción prolongada puede mejorar los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida en los pacientes con EPOC con VEF_1 menor de 60% de lo predicho o pacientes con síntomas tanto de asma como de EPOC. Sin embargo, el tratamiento con corticoesteroides inhalados en la EPOC debe restringirse a estos pacientes, ya que su uso se relaciona con un mayor riesgo de neumonía. Aunque a menudo se usan para las exacerbaciones agudas, los corticoesteroides orales no se recomiendan para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

C. Otros agentes

Roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral usado para reducir las exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica grave. Aunque su actividad no está bien definida en la EPOC, se considera que reduce la inflamación al aumentar las concentraciones de AMPc intracelular en las células pulmonares. *Rof lumilast* no es un broncodilatador y no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo. Su uso está limitado por efectos adversos frecuentes, lo que incluye pérdida de peso, náusea, diarrea y cefalea. En la EPOC, el uso de *teofi lina* ha sido sustituido en gran medida por broncodilatadores más efectivos y tolerables de acción prolongada.

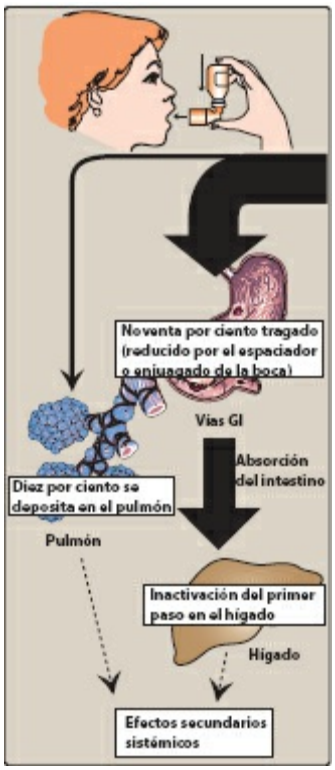


Figura 39-6
Farmacocinética de glucocorticoides inhalados. GI = gastrointestinal.

V. TÉCNICAS DE USO DEL INHALADOR

Las técnicas de uso del inhalador apropiadas difieren entre inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco. La técnica apropiada es fundamental para el éxito del tratamiento y la técnica de uso del inhalador debe valorarse con regularidad.

A. Inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de dosis medida tienen propulsores que expulsan el medicamento activo de la lata. Debe enseñársele a los pacientes que exhalen antes de que activen el inhalador y después que empiecen a inhalar *lenta* y *profundamente* a lo largo de la activación. Esta técnica evita que el medicamento se impacte en la mucosa laríngea y facilita que el fármaco alcance el sitio de acción en el músculo liso bronquial. Una importante fracción (por lo general 80 a 90%) del medicamento inhalado (p. ej., corticoesteroides) se deposita en la boca o la faringe o se traga (figura 39-6). El 10 a

20% restante de la dosis de glucocorticoides inhalados que no se traga alcanza el sitio de acción en las vías respiratorias. El uso de una técnica apropiada con los corticoesteroides inhalados reduce el riesgo de absorción sistémica y efectos adversos. Los inhaladores de polvo seco requieren una técnica diferente con el inhalador. Debe enseñársele a los pacientes a que inhalen de forma *rápida* y *profunda* para optimizar la administración del fármaco a los pulmones. Los pacientes que usan cualquier tipo de dispositivo para corticoesteroides inhalados deben recibir instrucciones para enjuagarse la boca después de su uso y prevenir así el desarrollo de candidiasis oral.

B. Espaciadores

Un espaciador es una cámara de gran volumen acoplada a un inhalador de dosis medida. La cámara reduce la velocidad del aerosol antes de entrar a la boca, permitiendo que grandes partículas del fármaco se depositen en el dispositivo. Las partículas más pequeñas del fármaco, de mayor velocidad, tienen menos probabilidades de depositarse en la boca y más de alcanzar el tejido objetivo en las vías respiratorias (figura 39-7). Debe aconsejársele a los pacientes que laven o enjuaguen los espaciadores para reducir el riesgo de crecimiento bacteriano o micótico que pueda inducir una crisis de asma.

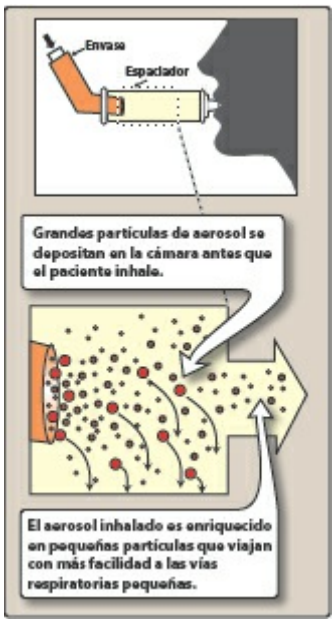


Figura 39-7
Efecto de un espaciador sobre la administración de un aerosol inhalado.

VI. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA RINITIS ALÉRGICA

La rinitis es una inflamación de las membranas mucosas de la nariz y se caracteriza por estornudos, prurito en nariz/ojos, rinorrea acuosa, congestión nasal y en ocasiones tos no productiva. Puede precipitarse una crisis por inhalación de un alérgeno (como polvo, polen o caspa animal). El material extraño interactúa con los mastocitos recubiertos con IgE generada en respuesta a una exposición previa a alérgenos. Los

mastocitos liberan mediadores, como histamina, leucotrienos y factores quimiotácticos que promueven el espasmo bronquiolar y el engrosamiento de la mucosa por edema e infiltración celular. Los antihistamínicos o corticoesteroides intranasales o ambos, son los tratamientos preferidos para la rinitis alérgica.

A. Antihistamínicos

Los antihistamínicos orales (antagonistas del receptor H_1; *véase* el capítulo 37) tienen un inicio rápido de acción y son útiles para el manejo de los síntomas de rinitis alérgica causados por liberación de histamina como estornudos, rinorrea acuosa y prurito en los ojos/nariz. Sin embargo, son más efectivos para la prevención de síntomas en la enfermedad leve o intermitente, más que para tratamiento una vez que los síntomas han empezado. Los antihistamínicos de primera generación, como *difenhidramina* y *clorfeniramina,* no suelen ser los preferidos debido a sus efectos adversos, como sedación, alteración del desempeño y otros efectos anticolinérgicos. Los antihistamínicos de segunda generación (p. ej., *fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetiricina*) por lo general son mejor tolerados. Existen dispositivos para antihistamínicos oftálmicos y nasales que permiten su administración dirigida a tejidos tópicos. Algunos ejemplos de antihistamínicos intranasales tópicos incluyen *olopatadina* y *azelastina.* Los antihistamínicos intranasales proporcionan una mayor administración del fármaco con menos efectos adversos. Las combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes (*véase* más adelante) son efectivas cuando la congestión es una característica de la rinitis o cuando los pacientes no responden o controlan de forma incompleta los síntomas con corticoesteroides intranasales.

B. Corticoesteroides

Los corticoesteroides intranasales, como *beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida, mometasona* y *triamcinolona* son los medicamentos más efectivos para el tratamiento de la rinitis alérgica. Con un inicio de acción que varía de 3 a 36 horas después de la primera dosis, los corticoesteroides intranasales mejoran los estornudos, el prurito, la rinorrea y la congestión nasal. La absorción sistémica es mínima y los efectos adversos del tratamiento son localizados. Estos incluyen irritación nasal, sangra do de la nariz, irritación faríngea y, en casos raros, candidiasis. Para minimizar la absorción sistémica, debe indicársele a los pacientes que eviten la inhalación profunda durante la administración hacia la nariz, debido a que el tejido objetivo es la nariz, no los pulmones o la garganta. Para pacientes con rinitis crónica, puede no observarse una mejoría hasta 1 a 2 semanas después de empezar el tratamiento.

C. Agonistas α-adrenérgicos

Los agonistas α-adrenérgicos de acción breve (“descongestionantes nasales”) como *fenilefrina,* constriñen las arteriolas dilatadas en la mucosa nasal y reducen la resistencia de las vías respiratorias. *Oximetazolina,* que tiene una acción más prolongada, también está disponible. Cuando se administran por vía intranasal, estos fármacos tienen un inicio de acción rápido y exhiben pocos efectos sistémicos. Sin embargo, las formulaciones intranasales de los agonistas α-

adrenérgicos deben usarse por no más de 3 días debido al riesgo de congestión nasal de rebote (rinitis medicamentosa). Por este motivo, los agentes α-adrenérgicos no se usan en el tratamiento a largo plazo de la rinitis alérgica. La administración de agonistas α-adrenérgicos orales resulta en una mayor duración de acción, pero también en mayores efectos sistémicos, como aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca (*véase* el capítulo 6). Al igual que con las formulaciones intranasales, no se recomienda el uso regular de un agonista α-adrenérgico (*fenilefrina* y *seudoefedrina*) solo o en combinación con antihistamínicos.

D. Otros agentes

Cromolina intranasal puede ser útil en la rinitis alérgica, en especial cuando se administra antes del contacto con un alérgeno. Para optimizar el efecto terapéutico, la dosificación debe comenzar al menos 1 a 2 semanas antes de la exposición al alérgeno. Aunque son potencialmente inferiores a los otros tratamientos, algunos antagonistas del receptor de leucotrieno son efectivos para la rinitis alérgica como monoterapia o en combinación con otros agentes. Pueden ser una opción razonable en pacientes que también tienen asma. Está disponible una formulación intranasal de *ipratropio* para tratar la rinorrea relacionada con rinitis alérgica o el resfriado común. No alivia los estornudos o la congestión nasal.

VII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA TOS

La tos es un mecanismo de defensa importante del sistema respiratorio en respuesta a irritantes y es un motivo frecuente para pacientes que buscan atención médica. Una tos problemática puede representar varias etiologías, como resfriado común, sinusitis o una enfermedad respiratoria crónica subyacente. En algunos casos, la tos puede ser un reflejo de defensa efectivo contra una infección bacteriana subyacente y no debe suprimirse. Antes de tratar la tos, la identificación de su causa es importante para asegurar que el tratamiento antitusivo es apropiado. La prioridad siembre debe ser tratar la causa subyacente de la tos cuando sea posible.

A. Opioides

Codeína, un opioide, disminuye la sensibilidad de los centros de la tos en el sistema nervioso central a estímulos periféricos y disminuye la secreción mucosa. Estos efectos terapéuticos ocurren a dosis menores de las requeridas para analgesia. Sin embargo, siguen ocurriendo efectos adversos frecuentes, como estreñimiento, disforia y fatiga. Además, *codeína* tiene un potencial adictivo, que limita su uso, dada la preocupación creciente sobre la adicción a opioides en Estados Unidos (*véase* el capítulo 14). *Dextrometorfano* es un derivado sintético de morfina que no tiene un efecto analgésico en dosis antitusivas. Tiene un mejor perfil de efectos adversos que *codeína* y es igualmente efectivo para la supresión de la tos. En dosis bajas, *dextrometorfano* tiene un perfil adictivo bajo. Sin embargo, también tiene el potencial de abuso de sustancias, debido a que puede causar disforia a dosis elevadas. *Guaifenesina,* un expectorante, está disponible

como una formulación de un solo ingrediente y suele encontrarse en productos para la tos combinados con *codeína* o *dextrometorfano.*

B. Benzonatato

A diferencia de los opioides, *benzonatato* suprime el reflejo de la tos mediante una acción periférica. Anestesia los receptores de estiramiento ubicados en los pasajes respiratorios, pulmones y pleura. Los efectos adversos incluyen mareo, adormecimiento de la lengua, boca y garganta. Estos efectos localizados pueden ser particularmente problemáticos si las cápsulas se rompen o mastican y el fármaco entra en contacto directo con la mucosa nasal.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

39.1 Una niña de 12 años de edad con asma se presenta a la sala de urgencia con quejas de tos, disnea y sibilancias después de haber visitado un establo para caballos. ¿Cuál es el fármaco más apropiado para revertir sin demora su broncoconstricción?

A. Fluticasona inhalada
B. Beclometasona inhalada
C. Albuterol inhalado
D. Propranolol intravenoso

Respuesta correcta = C. La inhalación de un agonista β_2 de acción rápida, como albuterol, suele proporcionar broncodilatación inmediata. Una crisis asmática aguda a menudo requiere de corticoesteroides intravenosos, como metilprednisolona. Los corticoesteroides inhalados como beclometasona y fluticasona tratan la inflamación crónica de las vías respiratorias pero no proporcionan ningún efecto inmediato. Propranolol es un β-bloqueador no selectivo y agravaría la broncoconstricción.

39.2 Una niña de 9 años de edad tiene asma grave que requirió tres hospitalizaciones el año anterior. Ahora está recibiendo tratamiento que ha reducido en gran medida la frecuencia de crisis graves. ¿Qué fármaco es más probable que sea responsable de este beneficio?

A. Albuterol inhalado
B. Ipratropio inhalado
C. Fluticasona inhalada
D. Zafirlukast oral

Respuesta correcta = C. La administración de un corticoesteroide inhalado como fluticasona reduce significativamente la frecuencia de las crisis de asma graves. Este beneficio se logra con un riesgo mínimo de efectos adversos sistémicos graves del tratamiento con corticoesteroides orales. El agonista β_2 albuterol se usa para tratar los síntomas del asma agudo. Ipratropio tiene un uso más frecuente en la EPOC y en ocasiones en el manejo de las exacerbaciones agudas de asma. Zafirlukast puede reducir la gravedad de las crisis, pero no al mismo grado o consistencia que fluticasona (u otros corticoesteroides).

39.3 Un hombre de 68 años de edad tiene EPOC con obstrucción moderada de las vías respiratorias. A pesar de usar salmeterol dos veces al día, informa síntomas continuados de disnea con esfuerzo leve. ¿Qué agente es una adición apropiada a su tratamiento actual?

A. Corticoesteroides sistémicos
B. Albuterol
C. Tiotropio
D. Roflumilast

Respuesta correcta = C. La adición del broncodilatador anticolinérgico al agonista β_2 de acción prolongada

salmeterol sería apropiada y proporcionaría un beneficio terapéutico adicional. Los corticoesteroides sistémicos se usan para tratar las exacerbaciones en pacientes con EPOC, pero no se recomiendan para su uso crónico. La adición de un agonista β_2 de acción breve (albuterol) tiene menos probabilidades de proporcionar un beneficio adicional debido a que el paciente ya está usando un medicamento con el mismo mecanismo de acción. Roflumilast no está indicado, debido a que el paciente solo tiene una obstrucción moderada de las vías respiratorias.

39.4 Una mujer de 58 años de edad con EPOC se ha hospitalizado tres veces en el año anterior por exacerbaciones de la EPOC. Solo informa síntomas leves entre exacerbaciones. Su esquema en el año anterior ha incluido salmeterol inhalado dos veces al día y tiotropio inhalado una vez al día. Su VEF_1 actual está por debajo de 60%. ¿Cuál es un cambio apropiado a su farmacoterapia?

A. Descontinuar tiotropio.
B. Descontinuar salmeterol.
C. Cambiar salmeterol por un producto en combinación que incluya tanto un agonista β_2 de acción prolongada como un corticoesteroide inhalado (p. ej., salmeterol/fluticasona en inhalador de polvo seco).
D. Añadir teofilina.

Respuesta correcta = C. La adición de un corticoesteroide inhalado puede proporcionar un beneficio adicional debido a que la paciente tiene una obstrucción significativa de las vías respiratorias y exacerbaciones frecuentes que requieren hospitalización. No se recomienda de forma sistemática descontinuar un broncodilatador de acción prolongada a menos que el paciente experimente un efecto adverso o no experimente beneficio terapéutico alguno. En este caso, la paciente informa síntomas leves entre exacerbaciones, lo que sugiere que puede beneficiarse de ambos broncodilatadores. Teofilina es un broncodilatador oral que es benéfico en algunos pacientes con EPOC estable. Sin embargo, debido a su potencial tóxico, su uso no se recomienda de forma sistemática.

39.5 Un hombre de 32 años de edad con antecedentes de adicción a opioides se presenta con tos debido a una infección sistémica viral en las vías respiratorias superiores. ¿Cuál es un tratamiento sistémico apropiado para la tos en este paciente?

A. Guaifenesina/dextrometorfano
B. Guaifenesina/codeína
C. Benzonatato
D. Montelukast

Respuesta correcta = C. Benzonatato suprime el reflejo de la tos mediante una acción periférica y no tiene potencial de abuso. Dextrometorfano, un derivado opioide, y codeína, un opioide, tienen ambos potencial de abuso. Montelukast no está indicado para la supresión de la tos.

39.6 Debido a su mecanismo antiinflamatorio de acción, ¿qué fármaco requiere de su administración regular para el tratamiento del asma?

A. Tiotropio
B. Salmeterol
C. Mometasona
D. Albuterol

Respuesta correcta = C. Los corticoesteroides inhalados tienen propiedades antiinflamatorias directas sobre las vías respiratorias y requieren de dosificación regular para ser efectivos. Tiotropio se usa con mayor frecuencia para el tratamiento de la EPOC. No tiene efectos antiinflamatorios como los corticoesteroides. Salmeterol y albuterol son ambos broncodilatadores, pero no tienen propiedades antiinflamatorias.

39.7 ¿Qué agente es un antihistamínico preferido para el manejo de la rinitis alérgica?

A. Clorfeniramina
B. Difenhidramina
C. Fenilefrina
D. Cetiricina

Respuesta correcta = D. Clorfeniramina y difenhidramina son antihistamínicos de primera generación y no suelen ser un tratamiento preferido debido a su mayor riesgo de efectos adversos, como sedación, alteración del desempeño y otros efectos anticolinérgicos. Fenilefrina es un agonista α-adrenérgico de acción breve ("descongestionante nasal"). Cetiricina es un antihistamínico de segunda generación y por lo general es mejor tolerado, haciéndola un agente preferido para la rinitis alérgica.

39.8 ¿Qué medicamento inhibe la acción de 5-lipooxigenasa y en consecuencia la acción de leucotrieno B_4 y los cisteinil leucotrienos?

A. Cromolina
B. Zafirlukast
C. Zileutón
D. Montelukast

Respuesta correcta = C. Zileutón es el único inhibidor de la 5-lipoxigenasa disponible. Si bien zafirlukast y montelukast inhiben los efectos de los leucotrienos, lo hacen al bloquear el receptor. Cromolina inhibe la desgranulación de mastocitos y la liberación de histamina.

39.9 ¿Qué enunciado describe la técnica de uso apropiado del inhalador para un inhalador de polvo seco?

A. Inhalar de forma lenta y profunda justo antes y durante la activación del inhalador.
B. Usar una cámara de gran volumen (espaciador) para disminuir el depósito del fármaco en la boca causado por una técnica inapropiada del inhalador.
C. Inhalar de forma rápida y profunda para maximizar la administración del fármaco a los pulmones.
D. Enjuagar la boca con un método de "agitar y escupir" antes del uso del inhalador para disminuir la probabilidad de eventos adversos.

Respuesta correcta = C. La inhalación "rápida y profunda" es necesaria para el uso efectivo de un inhalador de polvo seco. El inhalar de forma "lenta y profunda" y el uso de un espaciador describen las técnicas relacionadas con un inhalador de dosis medida, no uno de polvo seco. El enjuagarse la boca puede ser apropiado para cualquier tipo de inhalador si el medicamento que se está administrando es un corticoesteroide inhalado; sin embargo, esto siempre debe hacerse después de usar el inhalador, no antes.

39.10 ¿Qué categoría de medicamentos para rinitis alérgica tiene mayores probabilidades de relacionarse con rinitis medicamentosa (congestión nasal de rebote) con su uso prolongado?

A. Corticoesteroide intranasal.
B. Descongestionante intranasal.
C. Antagonista de leucotrieno.
D. Antihistamínico oral.

Respuesta correcta = B. Los descongestionantes intranasales no deben usarse más de 3 días debido al riesgo de congestión nasal de rebote (rinitis medicamentosa). Por este motivo, los agentes α-adrenérgicos no deben usarse en el tratamiento a largo plazo de la rinitis alérgica. Los otros agentes pueden usarse como tratamientos crónicos.

Fármacos gastrointestinales y antieméticos

40

Carol Motycka y Adonice Khoury

I. GENERALIDADES

Este capítulo describe los fármacos usados para tratar seis trastornos médicos frecuentes que afectan el tracto gastrointestinal (GI): 1) úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), 2) emesis inducido por quimioterapia, 3) diarrea, 4) estreñimiento, 5) síndrome de intestino irritable (SII) y 6) enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Muchos fármacos descritos en otros capítulos también encuentran aplicación en el tratamiento de los fármacos GI. Por ejemplo, el derivado *meperidina difenoxilato*, que disminuye la actividad peristáltica del intestino, es útil en el tratamiento de la diarrea grave. Otros fármacos se usan casi de forma exclusiva para tratar los trastornos de las vías GI. Por ejemplo, los antagonistas del receptor H_2 y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan para la curación de las úlceras pépticas.

II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR ENFERMEDAD ÁCIDO-PÉPTICA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Las dos principales causas de enfermedad ácido-péptica son infección con *Helicobacter pylori* gramnegativo y el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). El aumento de la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y la inadecuada defensa de la mucosa contra el ácido gástrico también desempeñan un papel. Los abordajes al tratamiento incluyen 1) erradicar la infección por *H. pylori*, 2) reducir la secreción de ácido gástrico con el uso de IBP o antagonistas del receptor H_2 y 3) proporcionar agentes que protegen la mucosa gástrica de daño, como *misoprostol* y *sucralfato*. La figura 40-1 resume los agentes que son efectivos para tratar la enfermedad ácido-péptica.

A. Agentes antimicrobianos

Los pacientes con enfermedad ácido-péptica (úlceras duodenales o gástricas) que están infectados con *H. pylori* requieren tratamiento antimicrobiano. La infección con *H. pylori* se diagnostica mediante biopsia endoscópica de la mucosa gástrica o varios métodos no invasivos, incluyendo pruebas de serología, antígeno fecal y de urea en el aliento (figura 40-2). La figura 40-3 muestra una muestra de biopsia en

que se descubre *H. pylori* en la mucosa gástrica. La erradicación de *H. pylori* con varias combinaciones de fármacos antimicrobianos resulta en una curación rápida de úlceras activas y bajas tasas de recurrencia (menos de 15%, en comparación con 60 a 100% por año para úlceras que sanan solo con tratamiento reductor de ácido). A la fecha, el tratamiento cuádruple de *subsalicilato de bismuto, metronidazol* y *tetraciclina* más un IBP es una opción de primera línea recomendada. Esto suele resultar en una tasa de erradicación de 90% o más. La terapia triple que consiste de un IBP combinado con *amoxicilina* (puede usarse *metronidazol* en pacientes alérgicos a *penicilina*) más *claritromicina* es un tratamiento preferido cuando las tasas de resistencia de *claritromicina* son bajas y el paciente no tiene exposición previa a antibióticos macrólidos.

Figura 40-1
Resumen de los fármacos usados para tratar la enfermedad ácido-péptica.

B. Antagonistas del receptor H_2

La secreción de ácido gástrico está estimulada por acetilcolina, histamina y gastrina (figura 40-4). La unión mediada por receptor de acetilcolina, histamina o gastrina resulta en la activación de proteínas cinasas, que a su vez estimulan la

bomba de protones de H^+/K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa) para secretar iones de hidrógeno a cambio de K^+ en la luz del estómago. Al bloquear de forma competitiva la unión de histamina a los receptores H_2, estos agentes reducen la secreción de ácido gástrico. Los cuatro fármacos usados en Estados Unidos: *cimetidina, famotidina, nizatidina* y *ranitidina*, inhiben la secreción basal, estimulada por alimentos y secreción nocturna del ácido gástrico, lo que reduce la secreción de ácido en aproximadamente 70%. *Cimetidina* fue el primer antagonista del receptor H_2. Sin embargo, su utilidad está limitada por su perfil de efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco.

1. **Acciones:** el antagonista del receptor de histamina H_2 actúa de forma selectiva sobre los receptores H_2 en el estómago, sin efectos en los receptores H_1. Son antagonistas competitivos de histamina y son completamente reversibles.
2. **Usos terapéuticos:** el uso de estos agentes ha disminuido con el advenimiento de los IBP.
   a. **Úlceras pépticas:** los cuatro agentes son igualmente efectivos para promover la curación de las úlceras duodenales y gástricas. Sin embargo, la recurrencia es frecuente si hay *H. pylori* presente y el paciente es tratado con estos agentes por sí solos. Los pacientes con úlceras inducidas por AINE deben tratarse con IBP debido a que estos agentes curan y previenen úlceras futuras con mayor efectividad que los antagonistas de los receptores H_2.
   b. **Úlceras por estrés agudas:** estos fármacos se administran como una infusión intravenosa para prevenir y manejar las úlceras por estrés agudo relacionadas con riesgo elevado en pacientes en el ámbito de cuidados intensivos. Sin embargo, debido a que puede ocurrir tolerancia con estos agentes, los IBP también se usan para esta indicación.
   c. **Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** los antagonistas del receptor H_2 son efectivos para el tratamiento de la pirosis o la ERGE. Los antagonistas del receptor H_2 actúan al disminuir la secreción de ácido; por lo tanto, pueden no aliviar los síntomas de pirosis hasta después de 45 minutos. Los antiácidos neutralizan el ácido gástrico de forma más rápida y eficiente, pero su acción es breve. Por estos motivos, los IBP se usan ahora de forma preferente en el tratamiento de la ERGE, en particular para pacientes con pirosis grave y frecuente.

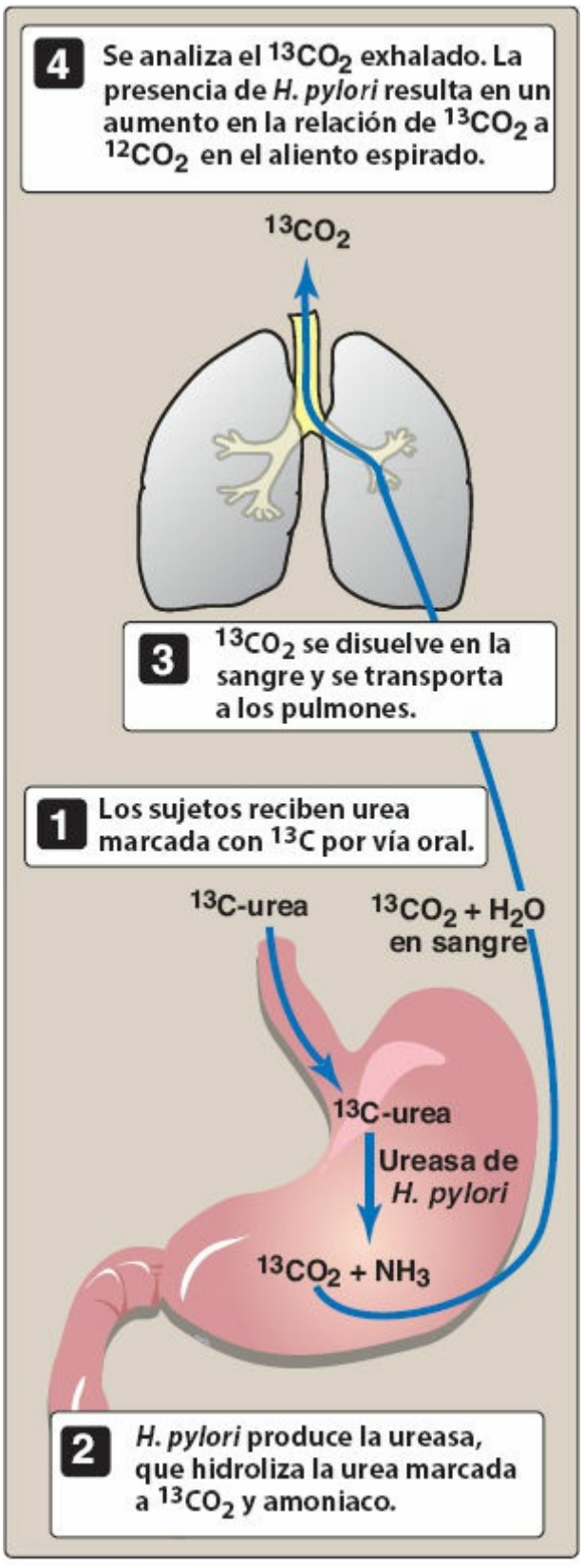


Figura 40-2
Prueba de urea en el aliento, uno de los varios métodos no invasivos para detectar la presencia de *Helicobacter pylori*.

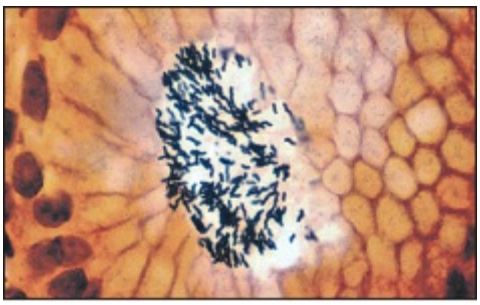


Figura 40-3
Helicobacter pylori relacionado con la mucosa gástrica.

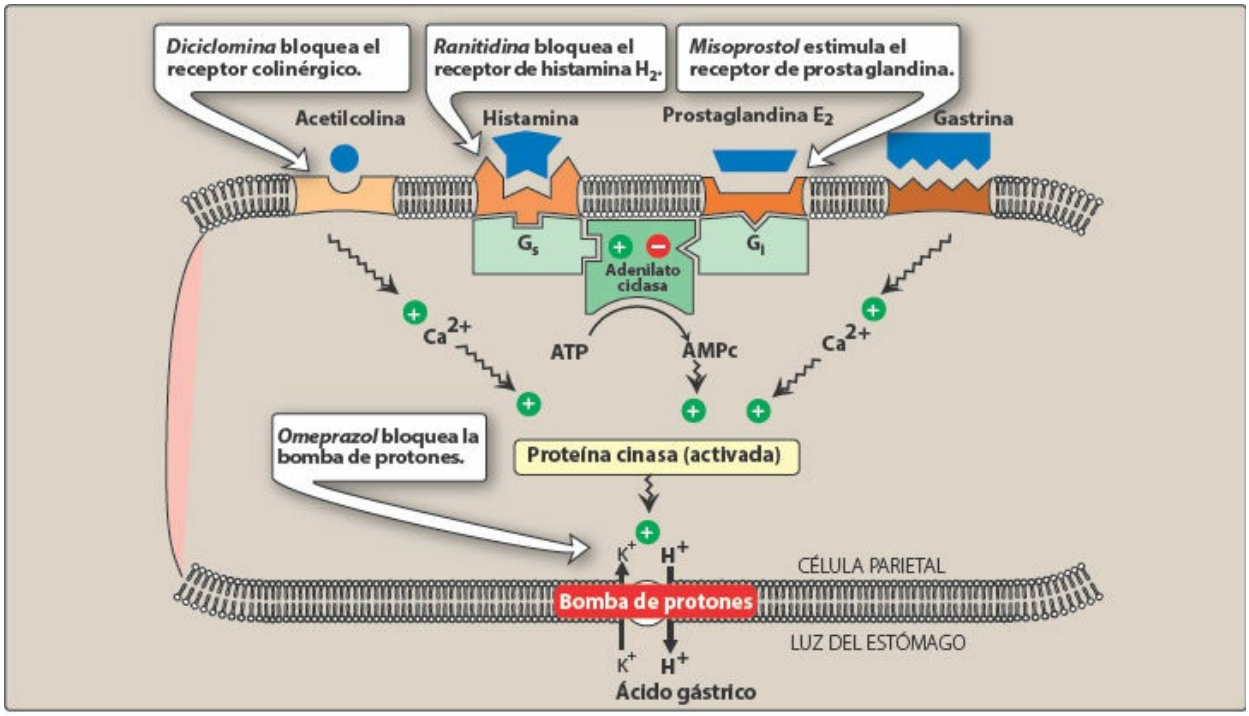


Figura 40-4
Efectos de acetilcolina, histamina, prostaglandina E_2 y gastrina sobre la secreción de ácido gástrico por las células parietales del estómago. G_s y G_i son proteínas de membrana que median el efecto estimulante o inhibitorio del receptor que se acopla a la adenilato ciclasa.

3. **Farmacocinética:** después de su administración oral, los antagonistas del receptor H_2 se distribuyen ampliamente a lo largo del cuerpo (lo que incluye hacia la leche materna y a través de la placenta) y se excretan sobre todo en la orina. *Cimetidina, ranitidina* y *famotidina* también están disponibles en formulaciones intravenosas. La vida media de estos agentes puede aumentar en pacientes con disfunción renal y se requieren ajustes a la dosificación.

4. **Efectos adversos:** en general, los antagonistas del receptor H_2 se toleran bien. Sin embargo, *cimetidina* puede tener efectos endocrinos, como ginecomastia y galactorrea (liberación/descarga continua de leche), debido a que actúa como un antiandrógeno no esteroideo. Otros efectos en el sistema nervioso central, como confusión y estado mental alterado, ocurren sobre todo en pacientes de edad avanzada y después de su administración intravenosa. Los antagonistas

del receptor H_2 pueden reducir la eficacia de los fármacos que requieren de un ambiente ácido para su absorción, como *ketoconazol. Cimetidina* inhibe varias isoenzimas del citocromo P450 y puede interferir con el metabolismo de muchos fármacos, como *warfarina, fenitoína* y *clopidogrel* (figura 40-5).

C. Inhibidores de la bomba de protones de H^+/K^+-ATPasa

Los IBP se unen al sistema de enzimas de H^+/K^+-ATPasa (bomba de protones) y suprimen la secreción de los iones hidrógeno hacia la luz gástrica. La bomba de protones unida a membrana es el paso final en la secreción de ácido gástrico (figura 40-4). Los IBP disponibles incluyen *dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol* y *rabeprazol.*

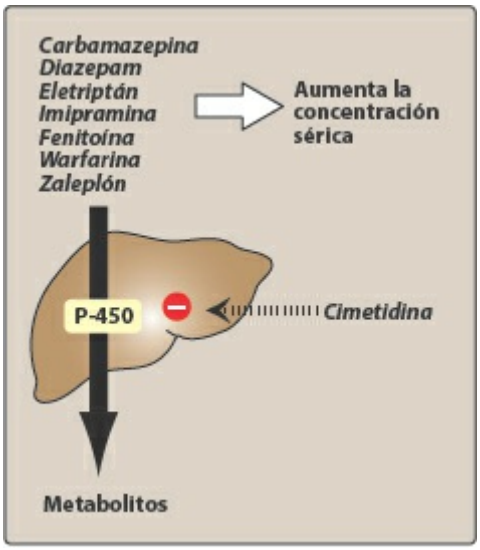


Figura 40-5
Interacciones farmacológicas con *cimetidina.*

1. **Acciones:** estos agentes son profármacos con recubrimiento entérico acidorresistente para protegerlos de la degradación prematura por ácido gástrico. El recubrimiento se elimina en el duodeno que es alcalino y el profármaco, una base débil, se absorbe y transporta a las células parietales. Ahí, se convierte en el fármaco activo y forma un enlace covalente estable con la enzima H^+/K^+-ATPasa. Toma alrededor de 18 horas para que la enzima se vuelva a sintetizar y la secreción de ácido se inhibe durante este tiempo. A dosis estándar, los IBP inhiben tanto la secreción de ácido gástrico basal como la estimulada en más de 90%. También está disponible un producto oral que contiene *omeprazol* combinado con *bicarbonato de sodio* para una absorción más rápida.
2. **Usos terapéuticos:** los IBP son superiores a los antagonistas H_2 para suprimir la producción de ácido y sanar las úlceras. Así, son los fármacos preferidos para el tratamiento de ERGE, esofagitis erosiva, úlcera duodenal activa y condiciones hipersecretoras patológicas como síndrome de Zollinger-Ellison. Los IBP reducen el riesgo de sangrado de úlceras causadas por *aspirina* y otros

AINE y pueden usarse para la prevención o tratamiento de las úlceras inducidas por AINE. Los IBP también se usan para la profilaxis de las úlceras por estrés y su manejo. Por último, los IBP se combinan con esquemas antimicrobianos usados para erradicar *H. pylori.*

3. **Farmacocinética:** estos agentes son efectivos por vía oral. Para un efecto máximo, los IBP deben tomarse 30 a 60 minutos antes del desayuno o la comida más abundante del día. [Nota: *dexlansoprazol* tiene una formulación dual de liberación retrasada y puede tomarse sin tomar en cuenta los alimentos]. *Esomeprazol, lansoprazol* y *pantoprazol* están disponibles en formulaciones intravenosas. Aunque la vida media plasmática de estos agentes es de solo unas cuantas horas, tienen una larga duración de acción debido a un enlace covalente con la enzima H^+/K^+-ATPasa. Los metabolitos de estos agentes se excretan en la orina y las heces.

4. **Efectos adversos:** los IBP por lo general son bien tolerados. *Omeprazol* y *esomeprazol* pueden disminuir la efectividad de *clopidogrel* debido a que inhiben la CYP2C19 e impiden la conversión del clopidogrel en su metabolito activo. El uso concomitante de estos IBP con *clopidogrel* no se recomienda. Los IBP pueden incrementar el riesgo de fracturas, en particular si la duración de uso es de 1 año o más (figura 40-6). La supresión prolongada de ácido con IBP (y antagonistas del receptor H_2) puede resultar en una deficiencia de vitamina B_{12} debido a que se requiere ácido para su absorción en un complejo con factor intrínseco. El pH gástrico elevado también afecta la absorción de *carbonato de calcio. Citrato de calcio* es una opción efectiva para la suplementación de calcio en pacientes con tratamiento de supresión de ácido, debido a que la absorción de la sal de citrato no está afectada por el pH gástrico. Pueden ocurrir diarrea y colitis por *Clostridium difficile* en pacientes que reciben IBP. Debe asesorarse a los pacientes para descontinuar el tratamiento con IBP y contacten a su médico si tienen diarrea durante varios días. Los efectos adversos adicionales pueden incluir hipomagnesiemia y una mayor incidencia de neumonía.

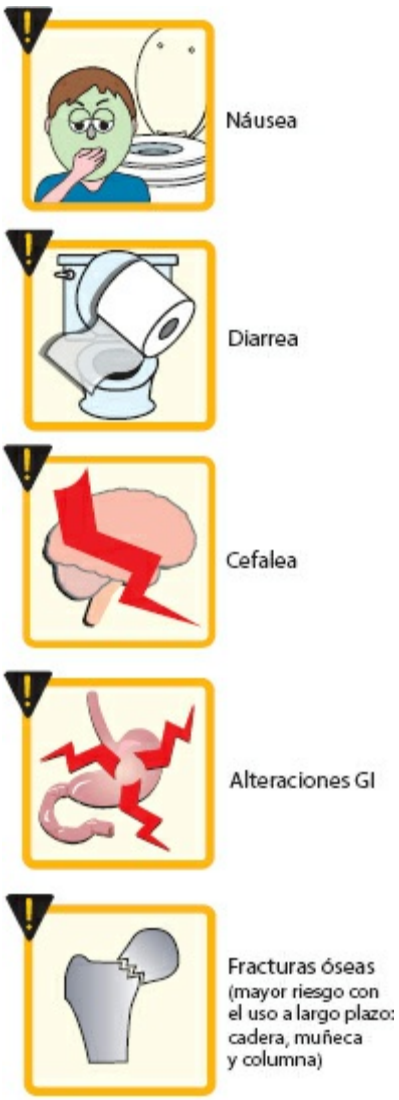


Figura 40-6
Algunos efectos adversos del tratamiento de bomba de protones. GI = gastrointestinal.

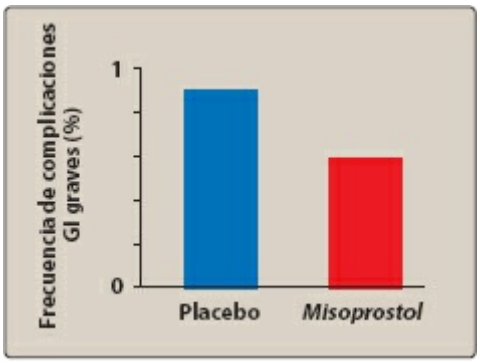


Figura 40-7
Misoprostol reduce las complicaciones gastrointestinales (GI) graves en pacientes con artritis reumatoide que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

D. Prostaglandinas

Prostaglandina E, producida por la mucosa gástrica, inhibe la secreción de ácido y estimula la secreción de moco y bicarbonato (efecto citoprotector). Se cree que

una deficiencia de prostaglandinas participa en la patogénesis de las úlceras pépticas. *Misoprostol*, un análogo de prostaglandina E_1, está aprobado para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE (figura 40-7). El uso profiláctico de *misoprostol* debe considerarse en pacientes que toman AINE y que tienen un riesgo moderado a elevado de úlceras inducidas por AINE, como pacientes de edad avanzada y aquellos con úlceras previas. *Misoprostol* está contraindicado en el embarazo, debido a que puede estimular contracciones uterinas y provocar un aborto. La diarrea relacionada con la dosis es el efecto adverso más frecuente y limita el uso de este agente. Así, los IBP son los agentes preferidos para la prevención de úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroides.

E. Antiácidos

Los antiácidos son bases débiles que reaccionan con ácido gástrico para formar agua y una sal para disminuir la acidez gástrica. Debido a que pepsina (una enzima proteolítica) es inactiva a un pH mayor de 4, los antiácidos también reducen la actividad de pepsina.

1. **Química:** los productos de antiácidos varían ampliamente en su composición química, capacidad neutralizante de ácido, contenido de sodio y el sabor agradable. La eficacia de un antiácido depende de su capacidad para neutralizar el HCl gástrico y de si el estómago está lleno o vacío. El alimento retrasa el vaciado gástrico, dando más tiempo para que el antiácido reaccione, y prolonga la duración de acción. Los antiácidos que se usan con frecuencia son combinaciones de sales de aluminio y magnesio, como *hidróxido de aluminio* e *hidróxido de magnesio* [$Mg(OH)_2$]. El *carbonato de calcio* [$CaCO_3$] reacciona con HCl para formar CO_2 y $CaCl_2$ y también es una preparación de uso frecuente. La absorción sistémica de *bicarbonato de sodio* [$NaHCO_3$] puede producir alcalosis metabólica transitoria y producir una carga de sodio importante. Por lo tanto, este antiácido no se recomienda.

2. **Usos terapéuticos:** los antiácidos se usan para el alivio sintomático de la enfermedad ácido-péptica, pirosis y ERGE. Deben administrarse después de las comidas para una efectividad máxima. [Nota: las preparaciones de *carbonato de calcio* se usan como suplementos de calcio para la prevención de osteoporosis].

3. **Efectos adversos:** *hidróxido de aluminio* tiende a causar estreñimiento, en tanto que *hidróxido de magnesio* tiende a producir diarrea. Las preparaciones que combinan estos agentes ayudan a normalizar la función intestinal. La absorción de los cationes de los antiácidos (Mg^{2+}, Al^{3+}, Ca^{2+}) no suele ser un problema en pacientes con función renal normal; sin embargo, la acumulación y los efectos adversos pueden ocurrir entre pacientes con afección renal.

F. Agentes protectores de la mucosa

También conocidos como compuestos citoprotectores, estos agentes tienen varias acciones que promueven los mecanismos de protección de la mucosa, lo que

previene la lesión de la mucosa, reduce la inflamación y curan las úlceras existentes.

1. **Sucralfato:** este complejo del *hidroxilo de aluminio* y la sacarosa sulfatada se une a grupos con carga positiva en las proteínas de la mucosa tanto normal como necrótica. Al formar geles complejos con células epiteliales, *sucralfato* crea una barrera física que protege la úlcera de la pepsina y el ácido, permitiendo que la úlcera cure. Aunque *sucralfato* es efectivo para el tratamiento de las úlceras duodenales y la prevención de úlceras por estrés, su uso está limitado debido a la necesidad de múltiples dosis diarias, interacciones fármaco-fármaco y disponibilidad de agentes más efectivos. Debido a que requiere un pH ácido para su activación, *sucralfato* no debe administrarse con IBP, antagonistas H_2 o antiácidos. *Sucralfato* es bien tolerado, pero puede unirse a otros fármacos e interferir con su absorción.
2. **Subsalicilato de bismuto:** este agente se usa como un componente del tratamiento cuádruple para la curación de úlceras pépticas relacionadas con *H. pylori.* Además de sus acciones antimicrobianas, inhibe la actividad de la pepsina, aumenta la secreción de moco e interactúa con glucoproteínas en el tejido mucoso necrótico para recubrir y proteger la úlcera.

III. FÁRMACOS USADOS PARA CONTROLAR LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

Aunque la náusea y el vómito ocurren en una variedad de trastornos (p. ej., cinetosis, embarazo y enfermedades gastrointestinales) y siempre son desagradables para el paciente, la náusea y el vómito producidos por los agentes quimioterapéuticos demandan un manejo especialmente efectivo. Cerca de 70 a 80% de los pacientes que se someten a quimioterapia experimentan náusea o vómito. Varios factores influyen sobre la incidencia y gravedad de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia, lo que incluye el fármaco quimioterapéutico específico (figura 40-8); la vía, dosis y esquema de administración; y variables del paciente. Por ejemplo, los pacientes jóvenes y las mujeres son más susceptibles que los pacientes de mayor edad y los hombres y 10 a 40% de los pacientes experimentan náusea o vómito, o ambos en anticipación a la quimioterapia (vómito anticipatorio). La náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia no solo afectan la calidad de vida, también pueden conducir a rechazo de una quimioterapia potencialmente curativa. Además, el vómito no controlado puede producir deshidratación, desequilibrios metabólicos profundos y agotamiento de nutrientes.

A. Mecanismos que desencadenan el vómito

Dos sitios en el tronco encefálico tienen funciones clave en la vía del reflejo del vómito. La zona disparadora quimiorreceptora se ubica en el área postrema (una estructura circunventricular en el extremo caudal del cuarto ventrículo). Se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica. Así, puede responder directamente a los estímulos químicos en la sangre o el líquido cefalorraquídeo. El segundo sitio

importante, el centro del vómito, que se ubica en la formación reticular lateral del bulbo raquídeo, coordina los mecanismos motores del vómito. El centro del vómito responde también a la entrada aferente del sistema vestibular, la periferia (faringe y vías gastrointestinales) y estructuras del tronco encefálico y corticales. El sistema vestibular funciona sobre todo en la cinetosis.

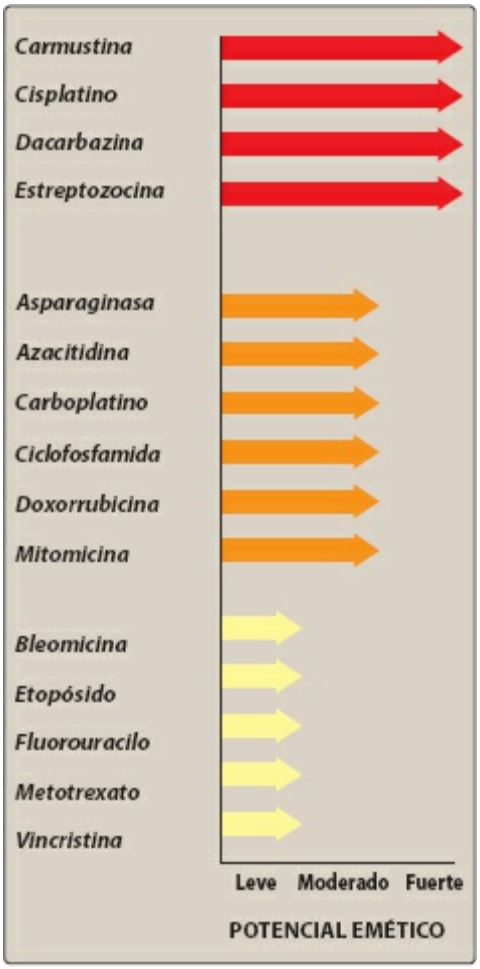


Figura 40-8
Comparación del potencial emético de los fármacos anticáncer.

Figura 40-9
Resumen de los fármacos usados para tratar la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia. *En combinación con *palonosetrón*.

B. Acciones eméticas de los agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos pueden activar directamente la zona disparadora quimioterapéutica medular o centro del vómito. Varios neurorreceptores, lo que incluye al receptor de dopamina tipo 2 y al de serotonina tipo 3 (5-HT_3) desempeñan funciones críticas. A menudo, el color o el olor de los fármacos quimioterapéuticos (e incluso estímulos relacionados con la quimioterapia) pueden activar los centros cerebrales mayores y desencadenar emesis. Los fármacos quimioterapéuticos también pueden actuar de forma periférica al causar daño celular en las vías gastrointestinales y al liberar serotonina de las células enterocromafines del intestino delgado. La serotonina activa los receptores 5-HT_3 en las fibras aferentes vagales y esplácnicas, que después transmiten señales sensoriales al bulbo raquídeo, lo que conduce a la respuesta emética.

C. Fármacos antieméticos

Considerando la complejidad de los mecanismos involucrados en la emesis, no es sorprendente que los antieméticos representen una variedad de clases (figura 40-9) y ofrezcan un rasgo de eficacias (figura 40-10). Los fármacos anticolinérgicos, en especial el antagonista del receptor muscarínico *escopolamina* y los antagonistas del receptor H_1, como *dimenhidrinato, meclizina* y *ciclicina*, son muy útiles en la cinetosis, pero son ineficaces contra sustancias que actúan directamente sobre la

zona disparadora quimioterapéutica. Las principales categorías de fármacos usados para controlar el vómito y la náusea inducidos por quimioterapia incluyen las siguientes:

1. **Fenotiacinas:** las fenotiacinas, como *proclorperacina*, actúan al bloquear los receptores de dopamina en la zona disparadora quimioterapéutica. *Proclorperacina* es efectiva contra agentes quimioterapéuticos de emetogenicidad baja o moderada (p. ej., *fluorouracilo* y *doxorrubicina*). Aunque aumentar la dosis mejora la actividad antiemética, los efectos adversos limitan la dosis.
2. **Bloqueadores del receptor 5-HT_3:** los antagonistas del receptor 5-HT_3 incluyen *dolasetrón, granisetrón, ondansetrón* y *palonosetrón.* Estos agentes bloquean de forma selectiva los receptores de 5-HT_3 en la periferia (fibras aferentes vagales viscerales) y en la zona disparadora quimioterapéutica. Esta clase de agentes es importante para tratar el vómito y la náusea inducidos por quimioterapia, debido a su eficacia superior y mayor duración de acción. Estos fármacos pueden administrarse como una sola dosis antes de la quimioterapia (por vía intravenosa u oral) y son eficaces contra todos los grados de tratamiento emetógeno. *Ondansetrón* y *granisetrón* previenen el vómito en 50 a 60% de los pacientes tratados con *cisplatino.* Estos agentes también son útiles en el manejo de la náusea y el vómito posoperatorios. Los antagonistas 5-HT_3 se metabolizan extensamente por el hígado; sin embargo, solo *ondansetrón* requiere ajustes de la dosis en la insuficiencia hepática. La excreción es a través de la orina. Puede ocurrir prolongación del intervalo QT con dosis elevadas de *ondansetrón* y *dolasetrón.* Por este motivo, la indicación de profilaxis para náusea y vómito inducidos por quimioterapia se retiró para *dolasetrón* intravenoso.

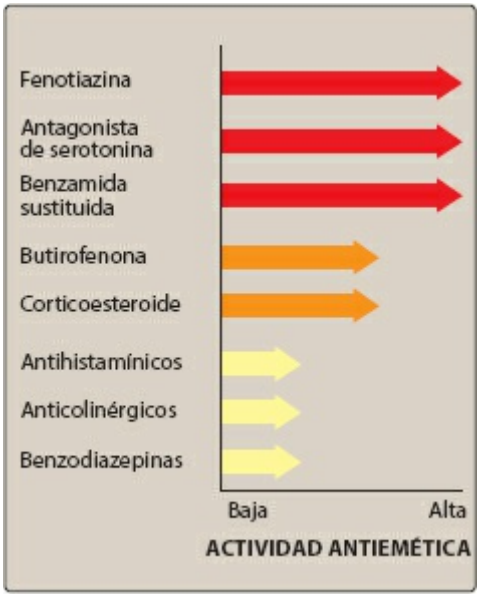


Figura 40-10
Eficacia de los fármacos antieméticos.

3. **3. Benzamidas sustituidas:** una de las varias benzamidas sustituidas con actividad antiemética, *metoclopramida*, es efectiva a dosis elevadas contra *cisplatino* emetógeno, previniendo la emesis en 30 a 40% de los pacientes y reduciendo la emesis en la mayoría de los pacientes. *Metoclopramida* logra esta inhibición mínima de dopamina en la zona disparadora quimioterapéutica. Los efectos adversos antidopaminérgicos, incluyendo los síntomas extrapiramidales, limitan el uso prolongado de dosis elevadas. *Metoclopramida* promueve la motilidad gástrica y es útil para pacientes con gastroparesia.

4. **Butirofenonas:** *droperidol* y *haloperidol* actúan al bloquear los receptores de dopamina. Las butirofenonas son antieméticos moderadamente efectivos. *Droperidol* se ha usado más a menudo para sedación en endoscopia y cirugía, por lo general en combinación con opioides o benzodiazepinas. Sin embargo, puede prolongar el intervalo QT_c y debe reservarse para pacientes con respuesta inadecuada a otros agentes.

5. **Benzodiazepinas:** la potencia antiemética de *lorazepam* y *alprazolam* es baja. Sus efectos benéficos pueden deberse a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas (*véase* el capítulo 9). Estas propiedades hacen a las benzodiazepinas útiles para tratar el vómito anticipatorio. El uso concomitante de alcohol debe evitarse debido a las propiedades aditivas de efectos depresores del sistema nervioso central.

6. **Corticoesteroides:** *dexametasona* y *metilprednisolona*, usadas solas, son efectivas contra la quimioterapia moderadamente emetógena. Con mayor frecuencia, se usan en combinación con otros agentes. Su mecanismo antiemético se desconoce, pero puede involucrar el bloqueo de prostaglandinas.

7. **Antagonistas del receptor de sustancia P/neurocinina 1:** *aprepitant, netupitant* y *rolapitant* se dirigen al receptor de neurocinina en el centro del vómito y bloquean las acciones de sustancia P. [Nota: *fosaprepitant* es un profármaco de *aprepitant* que se administra por vía intravenosa]. Estos agentes orales están indicados para esquemas quimioterapéuticos alta o moderadamente emetógenos y suelen administrarse con *dexametasona* y antagonistas 5-HT_3. A diferencia de la mayoría de los antagonistas 5-HT_3, estos agentes son efectivos para la fase retrasada de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia, que ocurre 24 horas o más después de la quimioterapia. *Aprepitant* y *rolapitant* pasan por metabolismo hepático, sobre todo mediante CYP3A4. La coadministración con inhibidores o inductores fuertes de CYP3A4 (p. ej., *claritromicina* o *hierba de San Juan*, respectivamente) debe evitarse. *Aprepitant* es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9 y también exhibe la inhibición dependiente de la dosis de CYP3A4. Por lo tanto, puede afectar el metabolismo de otros fármacos que son sustratos de estas isoenzimas y es sujeto a numerosas interacciones farmacológicas. *Rolapitant* es un inhibidor moderado de CYP2D6. Algunos efectos adversos de esta clase son fatiga, diarrea, dolor abdominal e hipo.

8. **Esquemas en combinación:** los fármacos antieméticos a menudo se combinan

para aumentar la eficacia o disminuir la toxicidad (figura 40-11). Los corticoesteroides, más a menudo *dexametasona*, aumentan la actividad antiemética cuando se administran con *metoclopramida* a dosis elevadas, un agonista de 5-HT_3, fenotiacina, butirofenona o una benzodiazepina. Los antihistamínicos, como *difenhidramina*, a menudo se administran en combinación con *metoclopramida* a dosis altas para reducir las reacciones extrapiramidales o con corticoesteroides para contrarrestar la diarrea inducida por *metoclopramida.* La adición de un antagonista de sustancia P/agonista del receptor de neurocinina 1 a un antagonista 5-HT_3 y *dexametasona* es benéfico en esquemas altamente emetógenos, en particular aquellos con náusea y vómito inducidos por quimioterapia.

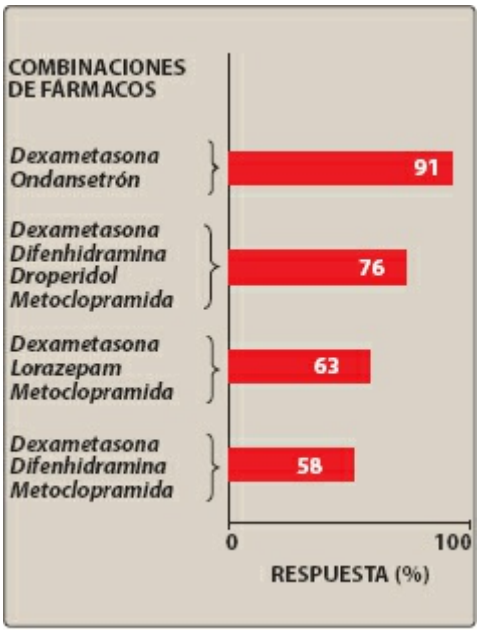


Figura 40-11
Efectividad de la actividad antiemética de algunas combinaciones de fármacos contra episodios eméticos en las primeras 24 horas después de quimioterapia con *cisplatino.*

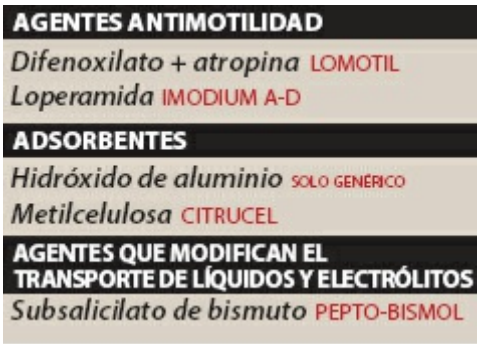


Figura 40-12
Resumen de los fármacos usados para tratar diarrea.

IV. ANTIDIARREICOS

Un aumento en la motilidad de las vías gastrointestinales y una menor absorción de líquido son los principales factores en la diarrea. Los fármacos antidiarreicos incluyen agentes antimotilidad, adsorbentes y fármacos que modifican el transporte de líquidos y electrólitos (figura 40-12).

A. Agentes antimotilidad

Dos fármacos que se usan ampliamente para controlar la diarrea son *difenoxilato* y *loperamida.* Ambos son análogos de *meperidina* y tienen acciones similares a opioides en el intestino. Activan los receptores opioides presinápticos en el sistema nervioso entérico para inhibir la liberación de acetilcolina y disminuir la peristalsis. A las dosis habituales, carecen de efectos analgésicos. *Loperamida* se usa para el tratamiento general de la diarrea aguda, lo que incluye la diarrea del viajero. Debido a que estos fármacos pueden contribuir a megacolon tóxico, no deben usarse en niños pequeños o en pacientes con colitis grave.

B. Adsorbentes

Los agentes adsorbentes, como *hidróxido de aluminio* y *metilcelulosa*, se usan para controlar la diarrea. Presumiblemente, estos agentes actúan al adsorber las toxinas o los microorganismos intestinales o al recubrir o proteger la mucosa intestinal. Son mucho menos efectivos que los agentes antimotilidad y pueden interferir con la absorción de otros fármacos.

C. Agentes que modifican el transporte de líquidos y electrólitos

Subsalicilato de bismuto, usado para la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, disminuye la secreción de líquido en el intestino. Su acción puede deberse a su componente de salicilato, así como a su acción de recubrimiento. Los efectos adversos pueden incluir lengua y heces negras.

Figura 40-13
Resumen de los fármacos usados para tratar el estreñimiento.

V. LAXANTES

Los laxantes suelen usarse en el tratamiento del estreñimiento para acelerar la motilidad del intestino, ablandar las heces y aumentar la frecuencia de los movimientos intestinales. Estos fármacos se clasifican con base en su mecanismo de acción (figura 40-13). Los laxantes aumentan el potencial de pérdida de efecto farmacológico de preparaciones orales con absorción deficiente, acción retrasada y liberación extendida al acelerar su tránsito a través de los intestinos. También pueden causar desequilibrios electrolíticos cuando se usan de forma crónica. Muchos de estos fármacos tienen un riesgo de dependencia para el usuario.

A. Irritantes y estimulantes

1. **Senósidos:** estos agentes se usan ampliamente como laxantes estimulantes. Su ingrediente activo es un grupo de senósidos, un complejo natural de glucósidos de antraquinona. Cuando se toman por vía oral, los *senósidos* provocan la evacuación del intestino en 6 a 12 horas. También causan secreción de agua y electrólitos en el intestino. En productos de combinación con un ablandador de heces que contiene *docusato*, es útil para tratar el estreñimiento inducido por opioides.
2. **Bisacodilo:** disponible como supositorios y tabletas con recubrimiento entérico, *bisacodilo* es un potente estimulante del colon. Actúa directamente sobre las fibras nerviosas en la mucosa del colon.
3. **Aceite de ricino:** este agente se degrada en el intestino delgado a ácido ricinoleico, que es muy irritante para el tracto gastrointestinal y aumenta la peristalsis sin demora. Las embarazadas deben evitar el *aceite de ricino* debido a que puede estimular las contracciones uterinas. El uso del *aceite de ricino* por lo general no se recomienda debido a su sabor desagradable y potencial de efectos adversos gastrointestinales.

B. Laxantes de volumen

Los laxantes de volumen incluyen coloides hidrofílicos (de partes indigeribles de frutas y verduras). Forman geles en el intestino grueso, causando retención de agua y distensión intestinal, con lo que aumenta la actividad peristáltica. Acciones similares producen *metilcelulosa*, semillas de psilio y salvado. Deben usarse con cuidado en pacientes que se encuentran inmóviles debido a su potencial de causar obstrucción intestinal. *Psilio* puede reducir la absorción de otros fármacos orales y la administración de otros agentes debe ir separada de *psilio* por al menos dos horas.

C. Laxantes salinos y osmóticos

Los catárticos salinos, como *citrato de magnesio* e *hidróxido de magnesio* son sales no absorbibles (aniones y cationes) que conservan agua en el intestino mediante ósmosis. Esto distiende el intestino, aumentando la actividad intestinal y produciendo la defecación en unas cuantas horas. Las soluciones electrolíticas que contienen *polietilenglicol (PEG)* se usan como soluciones para lavado colónico

que preparan el intestino para procedimientos radiológicos o endoscópicos. El polvo de *PEG* para solución sin electrólitos también se usa como laxante y ha mostrado que causa menos cólicos y gas que otros laxantes. *Lactulosa* es un azúcar disacárida semisintética que actúa como un laxante osmótico. No puede hidrolizarse por enzimas gastrointestinales. Las dosis orales alcanzan el colon y se degradan por bacterias colónicas en ácidos láctico, fórmico y acético. Esto aumenta la presión osmótica, causando acumulación de líquido, distensión del colon, heces blandas y defecación. La *lactulosa* también se usa para el tratamiento de la encefalopatía hepática debido a su capacidad para reducir las concentraciones de amoniaco.

D. Ablandadores de heces (laxantes emolientes o surfactantes)

Los agentes activos en la superficie que se emulsifican con las heces producen heces más blandas y un fácil paso de las mismas. Estos incluyen *docusato sódico* y *docusato cálcico.* Pueden tomar días para ser efectivos y a menudo se usan como profilaxis más que para el tratamiento agudo. Los ablandadores de heces no deben tomarse de forma concomitante con *aceite mineral* debido al potencial de absorción del *aceite mineral.*

E. Laxantes lubricantes

El *aceite mineral* y los *supositorios de glicerina* son lubricantes y actúan al facilitar el paso de heces duras. *El aceite mineral* debe tomarse por vía oral en posición erguida y evitar su aspiración y el potencial de neumonía lípida o lipoide.

Figura 40-14
Resumen de fármacos usados para tratar el síndrome de intestino irritable. SII-E =síndrome de intestino irritable con estreñimiento; SII-D = síndrome de intestino irritable con diarrea.

F. Activadores de los canales de cloro

Lubiprostona funciona al activar los canales de cloro para aumentar la secreción de líquido en la luz intestinal. Esto facilita el paso de las heces y causa pocos cambios en el equilibrio de electrólitos. *Lubiprostona* se usa en el tratamiento del estreñimiento crónico y el síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E), en especial debido a que no se ha relacionado tolerancia o dependencia con este fármaco. Asimismo, las interacciones fármaco-fármaco son mínimas debido a que el metabolismo ocurre con rapidez en el estómago y el yeyuno.

VI. SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor abdominal crónico y hábitos intestinales alterados en ausencia de una causa orgánica. El SII puede clasificarse como con predominio de estreñimiento (SII-E), predominio de diarrea (SII-D) o una combinación de ambos. La dieta y las modificaciones psicosociales desempeñan una importante función en el manejo de la enfermedad, así como la farmacoterapia (figura 40-14). Las características clave de los medicamentos usados para el tratamiento del (SII-E) y (SII-D) se proporcionan en la figura 40-15.

VII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es un grupo de trastornos intestinales idiopáticos caracterizados por inflamación de las vías gastrointestinales de mediación inmunitaria en respuesta a los antígenos bacterianos en la luz intestinal. Los subtipos más frecuentes de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier porción de las vías gastrointestinales de la boca hasta el ano en una forma no continua y se caracteriza por inflamación transmural. La colitis ulcerativa suele afectar el recto. Puede extenderse de forma continua para afectar otras partes del colon y se caracteriza por inflamación limitada a la capa mucosa (figura 40-16). La gravedad, la extensión de la enfermedad y el riesgo de complicaciones guían el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria. La remisión de esta enfermedad puede inducirse con el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA) rectales y orales, corticoesteroides (rectales, orales administrados de manera local y sistémicos) y agentes biológicos (inhibidores del FNT-α, inhibidores de la integrina α-4 y el inhibidor de IL-12/23 *ustekinumab*). Los fármacos usados para mantener la remisión son los mismos que los que se usan para inducción. Los inmunomoduladores (*azatioprina, 6-mercaptopurina* y *metotrexato*) son agentes adicionales utilizados en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad intestinal inflamatoria. Los agentes usados en el tratamiento de la EII se resumen en la figura 40-17.

FÁRMACO	INDICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Linaclotida	SII-E*	Aumenta la secreción de líquido intestinal a través de aumento de GMPC	Diarrea, dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal No usar en niños < 17 años de edad
Lubiprostona	Mujeres con SII-E*	Activador de los canales de cloro	Náusea y vómito, dispepsia, cefalea, mareo e hipotensión
Alosetrón	Mujeres con SII-D grave	Antagonista 5-HT_3	Estreñimiento, náusea y vómito, pirosis, colitis isquémica (rara)
Eluxadolina	SII-D	Agonista del receptor opioide μ	Estreñimiento, dolor abdominal, náusea, pancreatitis (rara) Posible riesgo de dependencia y sobredosis
Rifaximina	Uso a corto plazo en SII-D	Disminuye la carga bacteriana (análogo estructural de *rifampicina*)	Náusea, fatiga, cefalea, mareo, edema periférico y riesgo de infección por *Clostridium difficile*
Diciclomina	SII-E y SII-D	Antimuscarínico; disminuye los espasmos GI y la motilidad	Efectos anticolinérgicos como somnolencia y boca seca
Hiosciamina	SII-E y SII-D	Antimuscarínico, disminuye los espasmos GI y la motilidad	Efectos colinérgicos como somnolencia y boca seca La sobredosis puede producir alucinaciones, arritmias y náusea y vómito

Figura 40-15
Características de los fármacos usados para tratar el síndrome de intestino irritable. GI = gastrointestinal; GMPc = guanosina monofosfato cíclico; SII-D = síndrome de intestino irritable con diarrea; SII-E = síndrome de intestino irritable con estreñimiento. *También está indicado para el tratamiento del estreñimiento crónico.

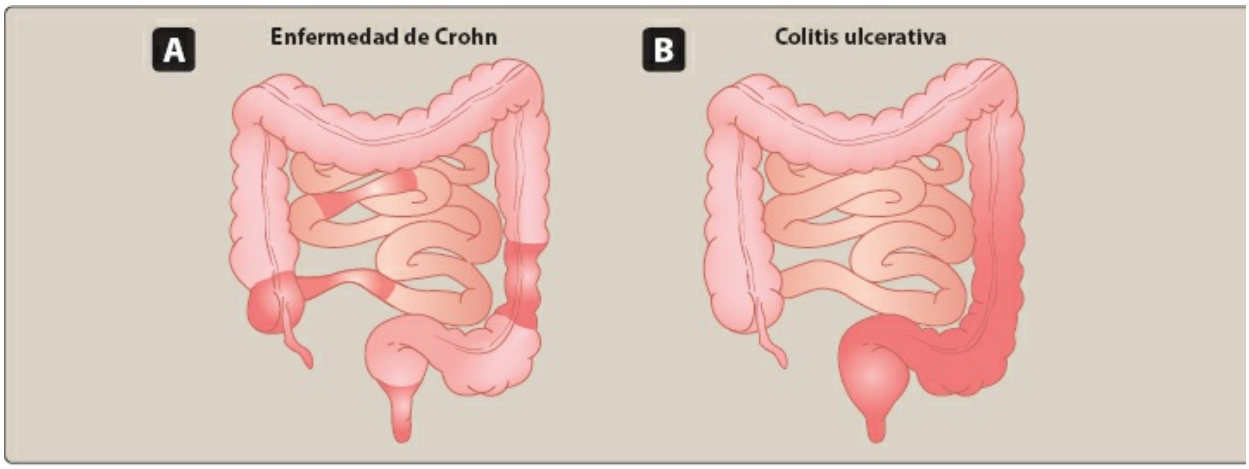


Figura 40-16
Patrones de distribución de la enfermedad con **(A)** lesiones salteadas en la enfermedad de Crohn y **(B)** afección continua del colon empezando con el recto, en la colitis ulcerativa.

A. A. 5-aminosalicilatos

Existen dos tipos de compuestos 5-ASA, los compuestos azo y los compuestos *mesalamina.* Los compuestos azo son profármacos que consisten de una molécula 5-ASA unida mediante un enlace azo (N=N) con otra molécula. Estos incluyen *balsalazida, olsalazina* y *sulfasalazina.* Los compuestos orales *mesalamina* consisten de una sola molécula 5-ASA dentro de una cubierta entérica o membrana semipermeable. El primer agente 5-ASA usado en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, *sulfasalazina*, es un profámaco que consiste de 5-ASA unido a sulfapiridina. Las bacterias colónicas escinden *sulfasalazina* para producir 5-ASA (*mesalamina*) y sulfapiridina (figura 40-18). Cuando se supo que 5-ASA era responsable de la eficacia de *sulfasalazina* en tanto que sulfapiridina

era responsable sobre todo de sus efectos adversos, se produjeron formulaciones de 5-ASA sin enlace. Sin embargo, 5-ASA sin enlace se absorbe rápidamente, con solo 20% alcanzando el sitio de acción en el íleon terminal y el colon. Por lo tanto, se desarrollaron compuestos con enlace azo y varias formulaciones de *mesalamina* para limitar la absorción de 5-ASA en las vías GI proximales y permitir una mayor administración del fármaco al colon. Estas formulaciones difieren en sus sitios de administración tópica dentro de las vías intestinales y en la frecuencia de dosificación (figura 40-19). En comparación con *sulfasalazina*, las formulaciones de *mesalamina* y los otros compuestos azo tienen mejor tolerabilidad con una eficacia similar, haciéndoles la base del tratamiento de la colitis ulcerativa.

Figura 40-17
Agentes usados en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria.

1. **Acciones:** el 5-ASA exhibe propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que son los principales determinantes de su eficacia en la EII. El mecanismo de acción exacto de 5-ASA se desconoce, pero se cree que se debe en parte a 1) inhibición de la síntesis de citocina, 2) inhibición de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, 3) barrido de radicales libres, 4) inhibición de la proliferación, activación y diferenciación de linfocitos T y 5) alteración de la adhesión y función de los leucocitos. Se cree que 5-ASA actúa a través de

interacción tópica con la mucosa intestinal y los mecanismos son iguales tanto con la administración oral como rectal.

2. **Usos terapéuticos:** los fármacos 5-ASA son la base del tratamiento en la colitis ulcerativa. Todas las formulaciones de 5-ASA y *sulfasalazina* están indicadas en la colitis ulcerativa para la inducción y el mantenimiento de la remisión. Las guías actuales recomiendan estos agentes como primera línea para la enfermedad leve a moderada. El uso de fármacos 5-ASA en la enfermedad de Crohn es limitado debido a una falta de eficacia general.

3. **Farmacocinética:** la farmacocinética de 5-ASA (*mesalamina*) es variable y dependiente de la vía de administración (p. ej., rectal frente a oral), tipo de formulación oral (*véase* la figura 40-19) y actividad de la enfermedad. La absorción de 5-ASA aumenta con la enfermedad más grave y disminuye al reducirse el pH. En la colitis ulcerosa, los 5-ASA funcionan por efecto local. Por lo tanto, las preparaciones de 5-ASA transportan el fármaco al colon para su máxima exposición intestinal. La absorción de *mesalamina* administrada por vía rectal y la exposición sistémica dependen del tiempo de retención rectal. Debido al mecanismo tópico de acción, las diferencias en la exposición sistémica no se relacionan con su eficacia, pero pueden ser importantes para sus efectos adversos. *Sulfasalazina* se administra por vía oral y el componente sulfapiridina tiene una absorción significativa (60 a 80%).

4. **Efectos adversos:** los efectos adversos de *sulfasalazina* ocurren en hasta 45% de los pacientes, con la mayoría debido al componente sulfapiridina. Los más frecuentes son cefalea, náusea y fatiga y están relacionados con la dosis. Las reacciones graves incluyen anemia hemolítica, mielosupresión, hepatitis, neumonitis, nefrotoxicidad, fiebre, exantema y síndrome de Stevens-Johnson. El tratamiento debe descontinuarse ante el primer signo de exantema cutáneo o hipersensibilidad. *Sulfasalazina* afecta la fecundidad masculina de forma reversible. *Sulfasalazina* también inhibe la absorción intestinal de folato y se recomiendan los suplementos de folato en el uso crónico. Las formulaciones más nuevas de *mesalamina* son bien toleradas; los efectos adversos más frecuentes son cefalea y dispepsia. En casos raros puede ocurrir nefritis intersticial aguda y debe vigilarse la función renal en pacientes que reciben *mesalamina.* Ocurre diarrea acuosa en hasta 20% de los pacientes tratados con *olsalazina.* Algunas formulaciones de *mesalamina* dependen del pH para su liberación (*véase* la figura 40-19) y la coadministración de fármacos que aumentan el pH (p. ej., IBP, antagonistas del receptor H_2 y antiácidos) puede resultar en un aumento de la absorción sistémica y la liberación prematura de 5-ASA antes de alcanzar el sitio de acción. El uso concomitante debe evitarse o usarse otra formulación de 5-ASA que no dependa del pH (p. ej., *olsalazina, balsalazida*).

B. Corticoesteroides

Los corticoesteroides se usan en la EII por sus efectos antiinflamatorios del mismo modo que en otros trastornos inflamatorios (*véase* el capítulo 26). Aunque es muy

efectivo para inducir la remisión en la EII, el mantenimiento a largo plazo con corticoesteroides debe evitarse debido a los efectos deletéreos de su uso crónico. Las formulaciones rectales (p. ej., enema de *hidrocortisona* y espuma de *budesonida*) tienen menos efectos adversos que los esteroides sistémicos, pero su uso se limita a la enfermedad del lado izquierdo en la colitis ulcerativa. Las preparaciones de liberación entérica de *budesonida* oral hacen llegar a los corticoesteroides a una porción del intestino inflamado. Este agente tiene efectos adversos sistémicos mínimos debido a la baja biodisponibilidad resultante del extenso metabolismo hepático de primer paso. *Budesonida* de liberación retrasada hace llegar el fármaco a lo largo del colon y se usa en pacientes con colitis ulcerativa con pancolitis. Aunque la exposición sistémica es menor que con otros corticoesteroides, el uso de *budesonida* en el mantenimiento extendido de la remisión es limitado debido a preocupaciones con su uso a largo plazo.

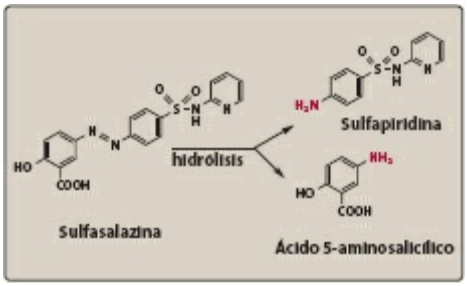


Figura 40-18
Metabolismo de *sulfasalazina.*

C. Agentes biológicos

Los inhibidores de FNT-α, inhibidores de integrina α-4 y el inhibidor de IL-12/23 *ustekinumab* son agentes biológicos usados en el manejo de la EII. El uso de estos agentes se relaciona con un mayor riesgo de infección. Los pacientes deben evaluarse para tuberculosis y el tratamiento de la tuberculosis latente debe considerarse antes del uso de estos fármacos. Muchos de estos agentes tienen otras indicaciones terapéuticas, comoartritis reumatoide (*véase* el capítulo 38) o psoriasis (*véase* el capítulo 43). Las acciones, farmacocinética y efectos adversos de estos fármacos en otros trastornos son similares en la enfermedad intestinal inflamatoria.

FÁRMACO	MARCA(S)	VÍA	FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN	FORMULACIÓN	LUGAR DE SUMINISTRO
Balsalazida	Colazal	PO	Tres veces al día	Azo 5-ASA se une a la molécula transportadora inerte; liberación dependiente de escisión por bacterias colónicas	Colon
Mesalamina	Apriso	PO	Una vez al día	Liberación retrasada dependiente de pH (≥ 6) con núcleo de matriz de liberación extendida	Colon
	Asacol, Asacol HD	PO	Tres veces al día	Liberación retrasada dependiente de pH (≥ 7)	Íleon distal, colon
	Canasa	Rectal	Una vez al día	Supositorio	Recto
	Lialda	PO	Una vez al día	Sistema de multimatriz de liberación retrasada dependiente de pH (≥ 7)	Íleon distal, colon
	Pentasa	PO	Cuatro veces al día	Microgránulos de liberación controlada de membrana de etilcelulosa	Totalidad del intestino delgado, colon
	Rowasa	Rectal	Una vez al día	Enema líquido	Recto, colon sigmoides
Olsalazina	Dipentum	PO	Dos veces al día	Azo 5-ASA se une a otra molécula 5-ASA; liberación dependiente de escisión por bacterias colónicas	Colon

Figura 40-19
Formulaciones de 5-aminosalicilato.

1. **Inhibidores del FNT-α:** los inhibidores del FNT-α son agentes parenterales que son efectivos tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión de la EII. *Infliximab* y *adalimumab* están indicados tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerativa moderadas a graves. *Certolizumab* está indicado para la enfermedad de Crohn moderada a grave y *golimumab* está indicado para la colitis ulcerativa moderada a grave. Los inhibidores del FNT-α por lo general se reservan como agentes de segunda línea en pacientes con colitis ulcerativa en quienes han fracasado los 5-ASA, no responden o son dependientes a los corticoesteroides o que se presentan con una enfermedad más grave. En la enfermedad de Crohn, los inhibidores del FNT-α tienen un papel de primera línea en pacientes con enfermedad moderada a grave y están en mayor riesgo de progresión y peores resultados. Estos agentes se relacionan con el desarrollo de inmunogenicidad y anticuerpos antifármaco que pueden resultar en pérdida de la respuesta en una proporción significativa de pacientes.
2. **Inhibidores de la integrina α-4:** las integrinas α-4 son moléculas de adhesión que promueven la migración de leucocitos a sitios de inflamación. El uso de inhibidores de integrina α-4 reduce la migración de linfocitos hacia la mucosa intestinal y la inflamación. El uso de inhibidores de integrina α-4 en la EII se reserva para la enfermedad refractaria a los inhibidores de FNT-α. *Vedolizumab* exhibe unión específica a la integrina α-4/β-7 y está indicado para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa refractarias. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen cefalea, artralgia, náusea, fatiga y dolor musculoesquelético.
3. **Inhibidor de IL-12/23:** *ustekinumab* inhibe las citocinas IL-12 e IL-23 que participan en la activación linfocítica. Está indicada para psoriasis, artritis psoriásica e inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a inhibidores de FNT-α,

inmunomoduladores o corticoesteroides. Los efectos adversos frecuentes incluyen cefalea, artralgia, infección, náusea y nasofaringitis.

D. Inmunomoduladores

Los fármacos inmunomoduladores usados más a menudo en la EII son *metotrexato* y las tiopurinas *azatioprina* y *6-mercaptopurina (6-MP)*. *Metotrexato (MTX)* también tiene aplicaciones terapéuticas en cáncer, artritis reumatoide y psoriasis (*véanse* los capítulos 35, 38 y 43) y *azatioprina* en ocasiones se usa en el trasplante renal (*véase* el capítulo 36). Las acciones, farmacocinética y efectos adversos de los inmunomoduladores en otros trastornos son similares en la enfermedad intestinal inflamatoria.

1. **Metotrexato:** *MTX* es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe la producción de ácido folínico. El mecanismo exacto de acción en la enfermedad de Crohn se desconoce. Solo la administración intramuscular o subcutánea de *MTX* tiene eficacia en la enfermedad de Crohn. *MTX* es una opción de monoterapia recomendada para el mantenimiento o la remisión en la enfermedad de Crohn, pero no se recomienda en el mantenimiento de la colitis ulcerativa. Los efectos adversos de *MTX* son cefalea, náusea, vómito, molestias abdominales, elevaciones de la aminotransferasa sérica y exantema. La administración diaria de ácido fólico es efectiva para reducir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales y se recomienda en pacientes que reciben *metotrexato.*
2. **Tiopurinas:** las tiopurinas *azatioprina* y *6-mercaptopurina (6-MP)* son medicamentos orales que tienen efectos ahorradores de corticoesteroides en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Se consideran de primera línea para monoterapia de mantenimiento de la remisión. El uso de tiopurinas en la EII está limitado por preocupaciones de toxicidad, lo que incluye supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad. La vigilancia de las biometrías hemáticas completas y las pruebas de función hepática se recomienda en todos los pacientes tratados con tiopurinas.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

40.1 Una paciente de 68 años de edad con insuficiencia cardiaca se diagnostica con cáncer ovárico. Comienza a usar cisplatino pero experimenta náusea y sufre de vómito intenso. ¿Qué fármaco sería más efectivo para contrarrestar la emesis en esta paciente sin exacerbar su problema cardiaco?

A. Droperidol
B. Dolasetrón
C. Proclorperacina
D. Palonosetrón

Respuesta correcta = D. Palonosetrón es un antagonista de 5-HT_3 que es efectivo contra fármacos con una alta actividad emetógena, como cisplatino. Aunque dolasetrón también entra en esta categoría, su propensión a afectar el corazón lo hace una mala opción para esta paciente. Droperidol es solo un antiemético moderadamente efectivo y tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc, por lo que no se

prefiere para esta paciente. El efecto antiemético de proclorperacina, una fenotiacina, es más benéfico contra fármacos anticancerosos con propiedades emetógenas moderadas a bajas.

40.2 Una mujer de 45 años de edad se queja de pirosis intensa y persistente y de un desagradable sabor ácido en la boca. El médico sospecha que tiene enfermedad por reflujo gastroesofágico. ¿Qué fármaco es más apropiado?

A. Un antiácido como hidróxido de aluminio
B. Diciclomina
C. Granisetrón
D. Esomeprazol

Respuesta correcta = D. Es apropiado tratar a esta paciente con un IBP para reducir la producción de ácido y promover la curación. Un antagonista del receptor H_2 también puede ser efectivo, pero se prefieren los IBP. Un antiácido disminuiría el ácido gástrico, pero sus efectos son breves en comparación con aquellos de los IBP y antagonistas del receptor H_2. Diciclomina es un fármaco antimuscarínico que se usa sobre todo como un antiespasmódico para la EII. El antagonista del receptor 5-HT_3 granisetrón es un antiemético y no es apropiado para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

40.3 Una pareja que está celebrando su 30 aniversario de bodas recibe un viaje a Perú para visitar Machu Picchu. Debido a sus experiencias en viajes previos, piden a su médico que les prescriba un agente en caso que experimenten diarrea. ¿Qué fármaco sería efectivo?

A. Omeprazol
B. Loperamida
C. Famotidina
D. Lubiprostona

Respuesta correcta = B. Loperamida es el único fármaco que tiene actividad antidiarreica. Omeprazol es un IBP, famotidina antagoniza el receptor H_2 para reducir la producción de ácido y lubiprostona está indicada para el estreñimiento crónico por EII relacionada con estreñimiento.

40.4 Una mujer de 27 años de edad que tiene un embarazo de 34 semanas está en reposo en cama y experimenta estreñimiento leve. ¿Qué fármaco es más apropiado para ella?

A. Agente de ricino
B. Docusato
C. Aceite mineral
D. Loperamida

Respuesta correcta = B. Aunque sus efectos no son inmediatos, docusato puede usarse para el estreñimiento leve y por lo general se considera seguro en el embarazo. El aceite de ricino no debe usarse en el embarazo debido a su capacidad para causar contracciones uterinas. El aceite mineral no debe usarse en pacientes confinados a la cama debido a la posibilidad de aspiración. Loperamida se usa para la diarrea, no el estreñimiento.

40.5 ¿Qué fármaco se sabe que causa decoloración de la lengua?

A. Amoxicilina
B. Omeprazol
C. Subsalicilato de bismuto
D. Lubiprostona

Respuesta correcta = C. Los compuestos de subsalicilato de bismuto pueden causar una decoloración negruzca inocua de la lengua. Los otros agentes no se han relacionado con este efecto.

40.6 Una mujer de edad avanzada con antecedentes recientes de infarto de miocardio está buscando atención médica para ayudarle a tratar su pirosis ocasional. A la fecha está tomando varios medicamentos, lo que incluye aspirina, clopidogrel, simvastatina, metoprolol y lisinoprilo. ¿Qué fármaco debe evitarse en esta paciente?

A. Citrato de calcio
B. Famotidina
C. Omeprazol
D. Ranitidina

Respuesta correcta = C. Es posible que omeprazol disminuya la eficacia de clopidogrel debido a que inhibe la conversión de clopidogrel a su forma activa.

40.7 ¿Con qué fármaco se han relacionado síntomas extrapiramidales?

A. Metoclopramida
B. Sucralfato
C. Aprepitant
D. Bisacodilo

Respuesta correcta = A. Solo metoclopramida se ha relacionado con síntomas extrapiramidales. Esto se debe a su capacidad para inhibir la actividad de dopamina.

40.8 ¿Qué agente para problemas gastrointestinales está contraindicado en el embarazo?

A. Carbonato de calcio
B. Famotidina
C. Lansoprazol
D. Misoprostol

Respuesta correcta = D. Misoprostol, un análogo de prostaglandina sintético, está contraindicado en el embarazo debido a que puede estimular contracciones uterinas. Los otros medicamentos pueden usarse durante el embarazo para el tratamiento de pirosis (frecuente en el embarazo) o enfermedad ácido-péptica.

40.9 Un paciente se presenta con antecedentes de 2 meses de dolor abdominal tipo cólico en el cuadrante inferior derecho. Los resultados de la endoscopia son consistentes con enfermedad de Crohn moderada que afecta el íleon terminal y la parte proximal del intestino grueso. ¿Qué fármaco es mejor iniciar en este paciente en este momento?

A. Budesonida de liberación extendida
B. Budesonida de liberación retrasada
C. Enema de mesalamina
D. Ustekinumab

Respuesta correcta = B. Budesonida de liberación retrasada está indicada en la enfermedad de Crohn debido a que se libera en la parte terminal del íleon y proximal del intestino grueso y es efectiva para inducir la remisión. Budesonida de liberación extendida, aunque efectiva para inducir remisión, solo está indicada en colitis ulcerativa debido a que no se libera en el intestino delgado y no se esperaría que fuera efectiva en la enfermedad ileal de este paciente. El enema de mesalamina solo es efectivo en la porción distal del intestino grueso. Ustekinumab solo está indicado en pacientes que son refractarios o intolerantes a inhibidores del FNT-α.

40.10 Un paciente con antecedentes de colitis ulcerativa bien controlada con mesalamina (Apriso) se presenta con dolor epigástrico y heces oscuras como brea. Se encuentra que tiene una úlcera duodenal y se le prescribe esomeprazol durante 8 semanas. Al seguimiento 2 semanas después, su dolor epigástrico y heces oscuras como brea se resuelven. Sin embargo, los informes sobre el dolor abdominal inferior han aumentado, al igual que la frecuencia de las heces. ¿Qué cambio en la farmacoterapia es adecuado en este momento?

A. Cambiar esomeprazol por omeprazol debido a interacción con mesalamina (Apriso).
B. Descontinuar esomeprazol.
C. Cambiar mesalamina (Apriso) por mesalamina (Asacol).
D. Cambiar mesalamina (Apriso) por olsalazina (Dipentum).

Respuesta correcta = D. El paciente parece presentar un aumento de los síntomas de colitis ulcerativa

después de iniciar el IBP, esomeprazol. Las formulaciones de mesalamina de liberación dependiente del pH tienen una interacción significativa con los IBP, que pueden conducir a liberación temprana y pérdida de la eficacia. A es incorrecta debido a que se espera que omeprazol tenga la misma interacción. B es incorrecta debido a que este paciente sigue requiriendo tratamiento con IBP. C es incorrecta debido a que Asacol también tiene liberación dependiente de pH y es probable que se vea afectado. D es correcta porque olsalazina no depende de pH y la liberación depende de la escisión por las bacterias colónicas.

Fármacos para trastornos urológicos

41

Katherine Vogel Anderson y Kaylie Smith

I. GENERALIDADES

La disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna son trastornos urológicos frecuentes en hombres. La disfunción eréctil es la incapacidad de mantener una erección peneana para el desempeño exitoso de la actividad sexual. La disfunción eréctil tiene muchas causas físicas y psicológicas, incluyendo enfermedad vascular, diabetes, medicamentos, depresión y secuelas de cirugía prostática. Se estima que afecta a más de 30 millones de hombres en Estados Unidos. La hiperplasia prostática benigna es el agrandamiento no maligno de la próstata, que ocurre de forma natural a medida que los hombres envejecen. A medida que la próstata aumenta de tamaño, se desarrollan síntomas de las vías urinarias inferiores, que pueden impactar de forma significativa en la calidad de vida del paciente. Se proporciona un resumen de los fármacos para disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna en la figura 41-1.

II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

El tratamiento para la disfunción eréctil incluye implantes peneanos, inyecciones intrapeneanas de *alprostadilo*, supositorios intrauretrales de *alprostadilo* e inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Debido a la eficacia, facilidad de uso y seguridad de los inhibidores de PDE-5, estos fármacos son el tratamiento de primera línea para la disfunción eréctil.

A. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Cuatro inhibidores de PDE-5, *sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo* y *avanafilo* están aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil. [Nota: *sildenafilo* y *tadalafilo* también están indicados para tratar la hipertensión pulmonar, aunque el esquema de dosificación difiera para esta indicación]. Los cuatro inhibidores de PDE-5 son igualmente efectivos en el tratamiento de la disfunción eréctil y los perfiles de efectos adversos de los fármacos son similares. Sin embargo, estos agentes difieren en su duración de acción y los efectos de los alimentos sobre la absorción farmacológica.

1. **Mecanismos de acción:** la estimulación sexual resulta en la relajación de músculo liso del cuerpo cavernoso, lo que aumenta el flujo entrante de sangre

(figura 41-2). El mediador de esta respuesta es el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico activa la guanililciclasa, que forma guanosín monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosín trifosfato. El GMPc produce relajación de músculo liso a través de una reducción en la concentración de Ca^{2+} intracelular. La duración de acción de los nucleótidos cíclicos está controlada por la acción de PDE. Se han caracterizado al menos 11 isoenzimas de PDE. *Sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo* y *avanfilo* inhiben PDE-5, la enzima encargada de la degradación de GMPc en el cuerpo cavernoso. La acción de los inhibidores de PDE-5 consiste en aumentar el flujo de sangre en el cuerpo cavernoso en cualquier nivel de estimulación sexual. A dosis recomendadas, los inhibidores de PDE-5 carecen de efecto en ausencia de estimulación sexual.

FÁRMACOS PARA DISFUNCIÓN ERÉCTIL
Alprostadilo MUSE, CAVERJECT, EDEX
Avanafilo STENDRA
Sildenafilo VIAGRA
Tadalafilo CIALIS
Vardenafilo LEVITRA, STAXYN
α BLOQUEADORES
Alfuzosina UROXATRAL
Doxazosina CARDURA
Prazosina MINIPRESS
Silodosina RAPAFLO
Tamsulosina FLOMAX
Terazosina HYTRIN
INHIBIDORES DE LA REDUCTASA 5-α
Dutasterida AVODART
Finasterida PROPECIA, PROSCAR
PRODUCTO EN COMBINACIÓN
Dutasterida/tamsulosina JALYN

Figura 41-1
Resumen de los fármacos usados para el tratamiento de trastornos urológicos.

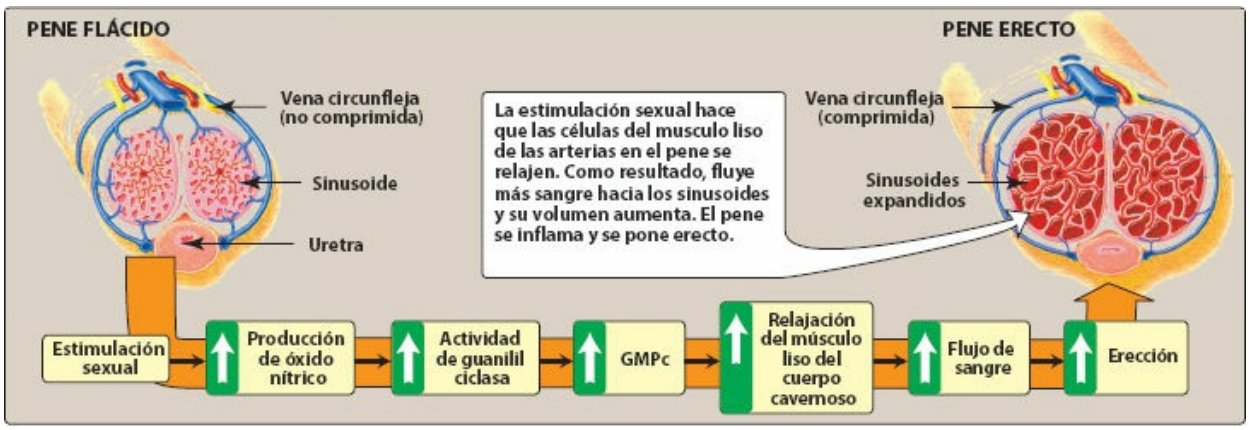


Figura 41-2
Mecanismo de la erección peneana. GMPc = guanosín monofosfato cíclico.

Figura 41-3
Algunas propiedades de los inhibidores de fosfodiesterasas. *Retraso en el tiempo hasta alcanzar la concentración farmacológica máxima cuando se toma con alimentos ricos en grasa.

2. **Farmacocinética:** *sildenafilo* y *vardenafilo* tienen propiedades farmacocinéticas similares. Ambos fármacos deben tomarse aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual anticipada, observándose el aumento eréctil hasta por 4 horas después de la administración. Así, la administración de *sildenafilo* y *vardenafilo* debe programarse de forma apropiada en relación con la actividad sexual anticipada. La absorción de ambos fármacos se retrasa con el consumo de alimentos con alto contenido en grasa. *Vardenafilo* también está disponible en formulación de tabletas que se disuelven en la boca, las cuales no se ven afectadas por los alimentos ricos en grasa. Sin embargo, la biodisponibilidad de esta formulación puede disminuir con agua y, por lo tanto, las formulaciones que se disuelven en la boca deben colocarse bajo la lengua y no administrarse con líquidos. La formulación que se disuelve en la boca de *vardenafilo* proporciona una mayor biodisponibilidad sistémica que la tableta de *vardenafilo* con cubierta entérica y estos productos no son intercambiables. *Tadalafilo* tiene un inicio de acción más lento (figura 41-3) que *sildenafilo* y *vardenafilo*, pero una vida media significativamente más prolongada de alrededor de 18 horas. Como tal, está aprobado para dosificación una vez al día (además de dosificación según se requiera). Esto resulta en un aumento de la función eréctil por hasta 36 horas. Asimismo, la absorción de *tadalafilo* no se ve clínicamente influida por los alimentos. El momento en que ocurre la

actividad sexual es menos crítico para *tadalafilo* debido a su duración de efecto prolongada. De todos los inhibidores de PDE-5, *avanafilo* tiene el inicio de acción más rápido. Debe tomarse 30 minutos antes de la actividad sexual. Todos los inhibidores de PDE-5 son metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Los ajustes a la dosis para *sildenafilo*, *tadalafilo* y *vardenafilo* se recomiendan en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Los inhibidores de PDE-5 deben evitarse con afección hepática grave. Para pacientes con disfunción renal grave, la dosis de *sildenafilo* y *tadalafilo* debe reducirse, y la dosis diaria de *tadalafilo* y *avanafilo* según se requiera están contraindicadas en estos pacientes.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de PDE-5 son cefalea, rubor, dispepsia y congestión nasal. Estos efectos por lo general son leves y los hombres con disfunción eréctil rara vez descontinúan el tratamiento debido a los efectos adversos. Pueden ocurrir alteraciones en la visión del color (pérdida de la discriminación azul/verde), probablemente debido a inhibición de PDE-6 (un PDE que se encuentra en la retina y que es importante para la visión a color). Sin embargo, *tadalafilo* no parece alterar PDE-6 y con este medicamento, los informes de cambios en la visión a color han sido raros. La incidencia de esta reacción al parecer es dependiente de la dosis. También se ha informado hipoacusia repentina con el uso de inhibidores de PDE-5, tal vez debido a cambios en la presión sinusal debido a vasodilatación. *Tadalafilo* se ha relacionado con dorsalgia y mialgias, probablemente debido a la inhibición de PDE-11, una enzima que se encuentra en el músculo esquelético. Existe un riesgo inherente relacionado con la actividad sexual. Por lo tanto, los inhibidores de PDE-5 deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de PDE-5 no deben usarse más de una vez al día para el tratamiento de la disfunción eréctil. Todos los inhibidores de PDE-5 tienen el potencial de causar priapismo (una erección prolongada y dolorosa). Aunque este es un efecto secundario raro, es una urgencia médica.

4. **Interacciones farmacológicas:** debido a la capacidad de los inhibidores de PDE-5 de potenciar la actividad hipotensora de NO, la administración de estos medicamentos en combinación con nitratos orgánicos (p. ej., productos con *nitroglicerina, dinitrato de isosorbida* o *mononitrato de isosorbida*) está contraindicada. Los inhibidores de PDE-5 pueden producir efectos aditivos de reducción de la presión arterial cuando se usan en pacientes que toman antagonistas α-adrenérgicos para el tratamiento de hipertensión o alivio de los síntomas relacionados con hiperplasia prostática benigna. La combinación de inhibidores de PDE-5 y antagonistas α-adrenérgicos debe usarse con precaución. Los pacientes deben recibir una dosis estable del antagonista α-adrenérgico antes de iniciar el inhibidor de PDE-5 y con este último debe iniciarse a una dosis baja si se usa esta combinación. Puede ser necesario reducir las dosis de inhibidores de PDE-5 en presencia de inhibidores potentes de CYP3A4, como *claritromicina, ritonavir* y otros inhibidores de la proteasa.

Debido a prolongación del intervalo QT, la combinación de *vardenafilo* y *dronedarona* debe evitarse.

B. Alprostadilo

Alprostadilo es una prostaglandina E1 sintética (PGE1). En el tejido peneano, PGE1 permite la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso. *Alprostadilo* está disponible como un supositorio interuretral y una formulación inyectable. Aunque los inhibidores PDE-5 se consideran el tratamiento de primera línea para el tratamiento de la disfunción eréctil, *alprostadilo* puede usarse para pacientes que no son candidatos para tratamientos orales. En contraste con los agentes orales, *alprostadilo* actúa a nivel local, lo que puede reducir la ocurrencia de eventos adversos.

1. **Mecanismo de acción:** *alprostadilo* causa relajación del músculo liso mediante un mecanismo desconocido. Se cree que *alprostadilo* aumenta las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en el tejido cavernoso. Como resultado, la proteína cinasa se activa, permitiendo la relajación de músculo liso trabecular y la dilatación de arterias cavernosas. El aumento del flujo de sangre a la cámara de erección comprime el flujo de salida venoso, de modo que la sangre queda atrapada y la erección puede ocurrir.
2. **Farmacocinética:** la absorción sistémica de *alprostadilo* es mínima. Si se absorbe cualquier cantidad de *alprostadilo* por vía sistémica, se metaboliza con rapidez. El inicio de acción de *alprostadilo* es de 5 a 10 minutos cuando se administra como supositorio uretral y de 2 a 25 minutos cuando se administra mediante inyección. La erección resultante puede durar 30 a 60 minutos, o más, dependiendo del paciente en particular.
3. **Efectos adversos:** debido a que *alprostadilo* no se absorbe por vía sistémica, los efectos adversos sistémicos son raros. Sin embargo, es posible que ocurra hipotensión o cefalea debido a vasodilatación inducida por PGE1. A nivel local, los efectos adversos de *alprostadilo* incluyen dolor peneano, dolor uretral y dolor testicular. El sangrado por la inserción o inyección de *alprostadilo* es raro. Es posible que ocurran hematoma, equimosis y exantema por la inyección de *alprostadilo*, aunque estos efectos adversos también son raros. La administración de *alprostadilo* puede conducir a priapismo.

III. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Se usan tres clases de medicamentos para tratar la hiperplasia prostática benigna: antagonistas α_1-adrenérgicos, inhibidores de la reductasa 5-α e inhibidores de PDE-5.

A. Antagonistas α_1-adrenérgicos

Terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y *silodosina* son bloqueadores competitivos selectivos del receptor α_1. Los cinco agentes están indicados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (figura 41-1). *Prazosina* es un bloqueador α que se usa fuera de indicación en el tratamiento de la hiperplasia

prostática benigna. Sin embargo, las guías actuales no promueven el uso de *prazosina* para hiperplasia prostática benigna. Favor de referirse al capítulo 7 para una discusión sobre los bloqueadores α en casos de hipertensión.

1. **Mecanismo de acción:** los receptores α_{1A} se encuentran en la próstata, los receptores α_{1B} se encuentran en la próstata y la vasculatura y los receptores α_{1D} se encuentran en la vasculatura. Al bloquear los receptores α_{1A} y α_{1B} en la próstata, los bloqueadores α causan relajación del músculo liso prostático, lo que conduce a un mejor flujo de orina. *Doxazosina, terazosina* y *alfuzosina* bloquean los receptores α_{1A} y α_{1B}, en tanto que *tamsulosina* y *silodosina* son más selectivas para el receptor α_{1A}. Debido a que *doxazosina, terazosina* y *alfuzosina* bloquean los receptores α_{1B}, estos agentes disminuyen la resistencia vascular periférica y reducen la presión arterial al causar relajación del músculo liso tanto venoso como arterial. En contraste, *tamsulosina* y *silodosina* tienen un menor efecto sobre la presión arterial debido a que son más selectivos para el receptor α_{1A} específico de la próstata.

2. **Farmacocinética:** los bloqueadores α se absorben bien después de su administración oral. Cuando se toman con alimentos, la absorción de *tamsulosina, alfuzosina* y *silodosina* aumenta. Por lo tanto, para una mejor eficacia, estos agentes deben tomarse con alimentos o después de una comida, por lo general la más abundante. *Do-xazosina, alfuzosina, tamsulosina* y *silodosina* se metabolizan mediante el sistema de citocromo P450. *Silodosina* también es un sustrato de P-glucoproteína (P-gp). *Terazosina* se metaboliza en el hígado, pero no mediante el sistema CYP. En general, los bloqueadores α tienen una vida media de 8 a 22 horas, con efectos máximos 1 a 4 horas después de la administración. *Silodosina* requiere un ajuste de la dosis en la afección renal y está contraindicada en pacientes con disfunción renal.

3. **Efectos adversos:** los bloqueadores α pueden causar mareo, una falta de energía, congestión nasal, cefalea, somnolencia e hipotensión ortostática. Debido a que *tamsulosina* y *silodosina* son más selectivas para los receptores α_{1A} que se encuentran en el músculo liso de la próstata, tienen efectos relativamente mínimos sobre la presión arterial, aunque pueden ocurrir mareo y ortostasis. Al bloquear los receptores α en los conductos eyaculatorios y alterar la contracción de músculo liso, se han informado inhibición de la eyaculación y eyaculación retrógrada. Varios de estos agentes tienen una advertencia sobre "síndrome de iris flácido", un trastorno en que el iris ondula en respuesta a cirugía ocular intraoperatoria (figura 41-4).

4. **Interacciones farmacológicas:** los fármacos que inhiben CYP3A4 y CYP2D6 (p. ej., *verapamilo, diltiacem*) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de *doxazosina, alfuzosina, tamsulosina* y *silodosina*, en tanto que los fármacos que inducen el sistema CYP450 (p. ej., *carbamazepina, fenitoína* y *hierba de San Juan*) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas. *Alfuzosina* puede prolongar el intervalo QT, de modo que debe usarse con precaución con otros fármacos que causan prolongación de QT (p. ej.,

antiarrítmicos clase III). Debido a que *silodosina* es un sustrato para P-gp, los fármacos que inhiben P-gp, como *ciclosporina*, pueden aumentar las concentraciones de *silodosina*.

B. Inhibidores de la reductasa 5-α

Finasterida y *dutasterida* inhiben la reductasa 5-α. En comparación con los α-bloqueadores, que proporcionan a los pacientes alivio de los síntomas de hiperplasia prostática benigna en un lapso de 7 a 10 días, estos agentes pueden tardar hasta 12 meses en aliviar los síntomas.

1. **Mecanismo de acción:** tanto *finasterida* como *dutasterida* inhiben la enzima reductasa 5-α, que es responsable de convertir *testosterona* en *dihidrotestosterona* (DHT), que es más activa. DHT es un andrógeno que estimula el crecimiento prostático. Al reducirse la DHT, la próstata se encoge y el flujo de orina mejora. En comparación con *finasterida, dutasterida* es más potente y causa una mayor disminución en DHT. Para que los inhibidores de la reductasa 5-α sean efectivos, la próstata debe presentar aumento de tamaño. Debido a que los inhibidores de la reductasa 5-α tardan varios meses en reducir el tamaño de la próstata, es apropiado usar estos agentes en combinación con un α-bloqueador para proporcionar alivio de los síntomas. *Dutasterida* y *tamsulosina* están disponibles como un producto de combinación para esta indicación. Las figuras 41-5 y 41-6 resumen importantes diferencias entre estas dos clases de agentes. *Finasterida* y *dutasterida* también se usan para alopecia, debido a que una reducción en DHT en suero y en el cuero cabelludo previene la caída del pelo.

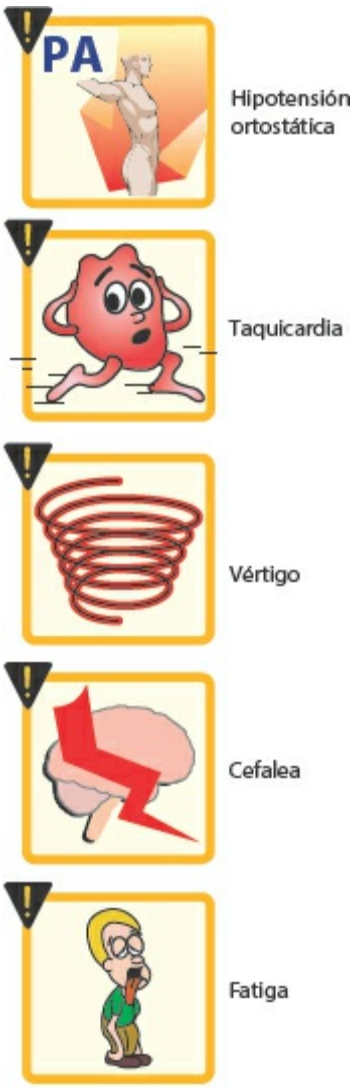


Figura 41-4
Algunos efectos adversos que suelen observarse con los α-bloqueadores no selectivos.

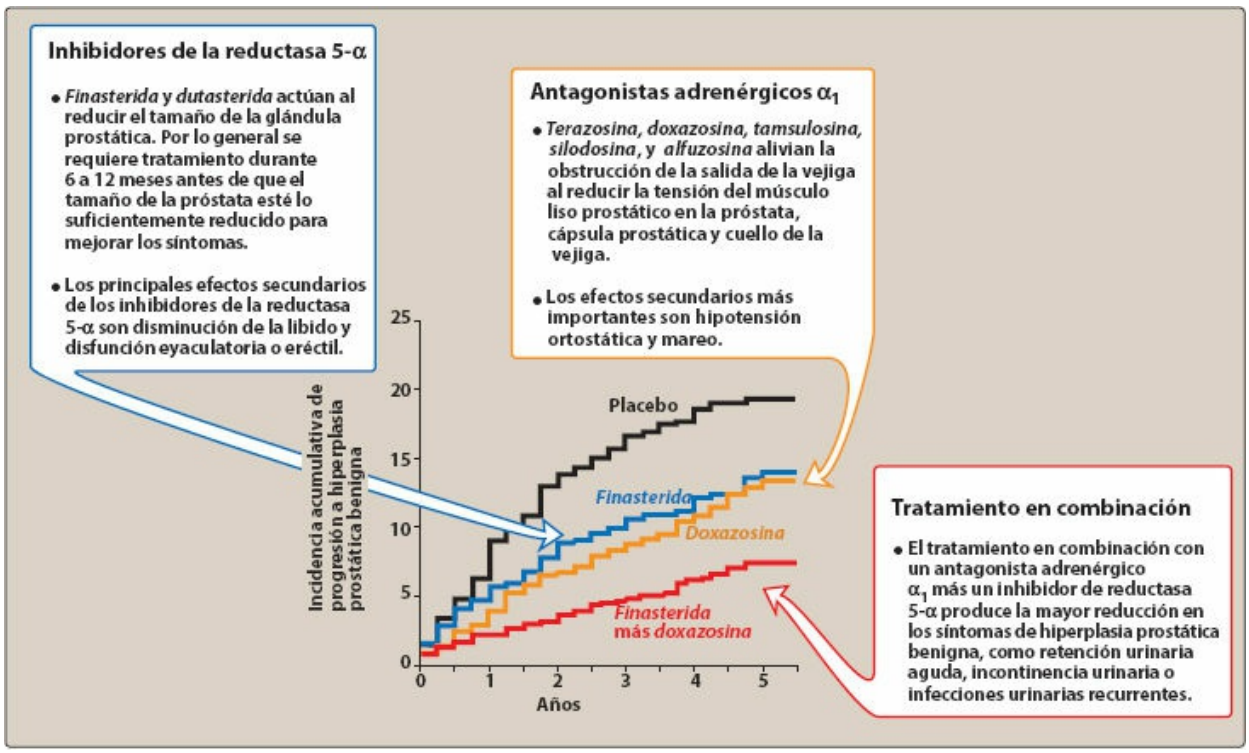


Figura 41-5
Tratamiento para la hiperplasia prostática benigna.

2. **Farmacocinética:** los alimentos no afectan la absorción de *finasterida* o *dutasterida.* Ambos agentes tienen una fuerte unión a proteínas y se metabolizan por el sistema CYP450. El promedio de la vida media de eliminación plasmática de *finasterida* es de 6 a 16 horas, en tanto que la vida media de eliminación terminal de *dutasterida* es de 5 semanas una vez que se alcanzan las concentraciones en estado estable (lo cual suele ser después de 6 meses de tratamiento).

	ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α_1	INHIBIDORES DE LA REDUCTASA 5-α
Disminución del tamaño de la próstata	No	Sí
Inicio del máximo	2-4 semanas	6-12 meses
Disminución del APE	No	Sí
Disfunción sexual	+	++
Efectos hipotensores	++	–
Fármacos de uso frecuente	*Tamsulosina y afluzosina*	*Finasterida y dutasterida*

Figura 41-6
Comparaciones de tratamientos para hiperplasia prostática benigna. APE = antígeno prostático específico.

3. **Efectos adversos:** los inhibidores de la reductasa 5-α causan efectos secundarios sexuales, como disminución del eyaculado, reducción de la libido, disfunción eréctil, ginecomastia y oligoespermia. *Finasterida* y *dutasterida* son teratógenos. Las mujeres embarazadas o en edad fértil no deben manipular o ingerir el agente, debido a que puede provocar defectos congénitos graves que afectan los genitales en el feto masculino. Aunque ambos agentes se metabolizan mediante el sistema CYP450, las interacciones farmacológicas son

raras. No es ideal usar un inhibidor de la reductasa 5-α con *testosterona*, debido a que tanto *finasterida* como *dutasterida* inhiben la conversión de *testosterona* a su forma activa, *dihidrotestosterona*.

C. Inhibidor de fosfodiesterasa-5

Tadalafilo es el único inhibidor de la PDE-5 aprobado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. PDE-5 está presente en la próstata y la vejiga. Como tal, la inhibición de PDE-5 por *tadalafilo* permite la vasodilatación y relajación del músculo liso de la próstata y la vejiga, lo que mejora los síntomas de hiperplasia prostática benigna.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

41.1 ¿Qué es CORRECTO en relación con los mecanismos de acción de los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE-5)?

A. Los inhibidores de PDE-5 aumentan la producción de prostaglandina.
B. Los inhibidores de PDE-5 aumentan el efecto del óxido nítrico.
C. Los inhibidores de PDE-5 causan vasoconstricción de la cámara eréctil.
D. Los inhibidores de PDE-5 antagonizan el GMP cíclico.

Respuesta correcta = B. Los inhibidores de PDE-5 aumentan el efecto del óxido nítrico al prevenir la degradación de GMPc. Los inhibidores de PDE-5 no afectan la producción de prostaglandina. Aunque se lleva sangre a la cámara de erección, los inhibidores de PDE-5 permiten esto a través de vasodilatación, no vasoconstricción. Los inhibidores de PDE-5 previenen la degradación de GMPc pero no antagonizan esta acción.

41.2 Cuando se elige entre los inhibidores PDE-5 disponibles para el tratamiento de la disfunción eréctil, ¿cuál es una consideración importante?

A. Tadalafilo tiene la vida vida más breve de los inhibidores de PDE-5.
B. Sildenafilo debe administrarse con alimentos para aumentar la absorción.
C. Las dosis de vardenafilo en formulación que se disuelve en la boca no son iguales a las dosis de vardenafilo con cubierta entérica.
D. Avanafilo debe tomarse al menos 1 hora antes del coito.

Respuesta correcta = C. La forma de dosificación de vardenafilo que se disuelve en la boca proporciona una concentración elevada de vardenafilo, que es mayor que lo proporcionado por las tabletas con recubrimiento entérico. Como tal, las dosis no son intercambiables. Tadalafilo tiene la vida media más prolongada de todos los inhibidores de PDE-5. Los alimentos pueden retrasar la absorción de sildenafilo. Avanafilo tiene el inicio de acción más rápido y puede tomarse 30 minutos antes del coito.

41.3 Un paciente que está tomando un inhibidor de PDE-5 para disfunción eréctil se diagnostica con angina. ¿Qué medicamento antianginoso sería de particular preocupación en este paciente?

A. Metoprolol
B. Diltiacem
C. Amlodipino
D. Nitroglicerina

Respuesta correcta = D. Los nitratos, como nitroglicerina, pueden causar hipotensión que pone en riesgo la vida cuando se toman con inhibidores de PDE-5. Si bien metoprolol, diltiacem y amlodipino pueden todos reducir la presión arterial, su interacción con los inhibidores de PDE-5 es irrelevante.

41.4 ¿Cuál describe MEJOR el mecanismo de acción de alprostadilo?

A. Alprostadilo bloquea GMPc.
B. Alprostadilo bloquea el óxido nítrico.
C. Alprostadilo aumenta PDE-5.
D. Alprostadilo aumenta AMPc.

Respuesta correcta = D. Mediante un mecanismo desconocido, alprostadilo (una prostaglandina sintética) aumenta las concentraciones de AMPc, causando relajación del músculo liso. Alprostadilo no afecta GMPc, óxido nítrico o PDE-5.

41.5 ¿Cuál es CORRECTO en relación con la administración local de alprostadilo?

A. La administración local de alprostadilo permite una absorción sistémica baja.
B. La administración local de alprostadilo aumenta la posibilidad de interacciones farmacológicas.
C. La administración local de alprostadilo se realiza mediante la aplicación de una crema.
D. La administración local de alprostadilo causa cambios en la visión a color.

Respuesta correcta = A. La administración local de alprostadilo permite una absorción sistémica mínima. Esto hace que alprostadilo se relacione con pocas interacciones farmacológicas. Alprostadilo se administra por inyección o supositorio uretral, no en crema. Debido a que hay poca absorción sistémica y alprostadilo no afecta PDE-6, los cambios en la visión no son probables.

41.6 ¿Cuál es la MEJOR descripción del mecanismo de acción de dutasterida?

A. Dutasterida bloquea la reductasa 5-α.
B. Dutasterida bloquea los receptores α_{1A}.
C. Dutasterida bloquea PDE-5.
D. Dutasterida bloquea los receptores α_{1A} y α_{1B}.

Respuesta correcta = A. Dutasterida bloquea la reductasa 5-α. Dutasterida no afecta los receptores α_{1A}, receptores α_{1B} o PDE-5.

41.7 Un paciente está preocupado por comenzar terazosina porque es muy sensible a los efectos secundarios de los medicamentos. ¿Qué efecto adverso sería más esperado en este paciente?

A. Disfunción eréctil
B. Ginecomastia
C. Mareo
D. Vómito

Respuesta correcta = C. Debido a sus propiedades de bloqueo α, terazosina suele causar mareo (esto puede relacionarse con hipotensión ortostática). La disfunción eréctil y la ginecomastia serían inesperadas con los α-bloqueadores. Si bien casi todos los fármacos causan náusea y vómito, es mucho más probable que terazosina cause mareo.

41.8 ¿Cuál describe una importante diferencia entre terazosina y tamsulosina?

A. Terazosina bloquea los receptores α_{1A}, en tanto que tamsulosina bloquea los receptores α_{1A} y α_{1B}.
B. Terazosina bloquea los receptores α_{1A} y α_{1B}, en tanto que tamsulosina bloquea los receptores α_{1A}.
C. Terazosina bloquea la reductasa 5-α, en tanto que tamsulosina bloquea PDE-5.
D. Terazosina debe tomarse con alimentos, en tanto que tamsulosina puede tomarse con el estómago vacío.

Respuesta correcta = B. Tamsulosina es más selectiva para el receptor α_{1A}, que se encuentra en la próstata. Terazosina bloquea α_{1A}; sin embargo, terazosina también bloquea α_{1B}. Ninguno bloquea la reductasa 5-α ni PDE-5. Tamsulosina debe tomarse con alimentos, en tanto que terazosina no necesita tomarse con alimentos.

41.9 ¿Qué es CORRECTO en relación con finasterida?

A. Finasterida se relaciona con hipotensión significativa.
B. Finasterida se relaciona con defectos congénitos.
C. Finasterida es efectiva a las 2 semanas de su inicio.
D. Finasterida se elimina por vía renal.

Respuesta correcta = B. Debido a que finasterida inhibe la conversión de testosterona a su forma activa, puede causar defectos del desarrollo significativos en los genitales masculinos del feto en desarrollo. Como tal, está contraindicada en el embarazo. A diferencia de los α-bloqueadores, lo inhibidores de la reductasa 5-α no se relacionan con hipotensión. Finasterida puede demorar hasta 12 meses antes de ser efectiva. Finasterida se metaboliza a través de CYP450 y no se elimina por vía renal.

41.10 Un hombre de 70 años de edad con hiperplasia prostática benigna y una próstata agrandada sigue presentando síntomas urinarios después de una prueba adecuada de tamsulosina. Se añade dutasterida a su tratamiento. Además de tamsulosina, también está tomando hidroclorotiacida, testosterona y vardenafilo según lo requiere antes del coito. ¿Cuál de sus medicamentos puede tener una interacción con dutasterida?

A. Hidroclorotiacida
B. Tamsulosina
C. Testosterona
D. Vardenafilo

Respuesta correcta = C. Debido a que dutaserida previene la conversión de testosterona a la forma más activa, DHT, estos medicamentos tienen una interacción. Esencialmente, dutasterida previene que testosterona "funcione". Hidroclorotiacida no interfiere con el metabolismo de dutasterida y dutasterida no tiene efecto alguno sobre los efectos de reducción de la presión arterial de hidroclorotiacida. Tamsulosina es apropiada en combinación con un inhibidor de la reductasa 5-α cuando la próstata presenta aumento de tamaño. Vardenafilo solo se prescribe según se requiera y los dos fármacos carecen de interacción farmacocinética.

Fármacos para anemia

42

Lori Dupree

I. GENERALIDADES

La anemia se define como una concentración de hemoglobina plasmática por debajo de lo normal que resulta de una disminución en el número de eritrocitos circulantes o de un contenido de hemoglobina total anormalmente bajo por unidad de volumen de sangre. Los signos y síntomas generales de anemia incluyen fatiga, palpitaciones, disnea, palidez, mareo e insomnio. La anemia puede deberse a una pérdida crónica de sangre, anormalidades de la médula ósea, hemólisis, infecciones, neoplasias, deficiencias endocrinas, insuficiencia renal y una variedad de otros estados patológicos. Una gran variedad de fármacos causan efectos tóxicos en las células sanguíneas, la producción de hemoglobina o los órganos eritropoyéticos, lo que, a su vez, puede causar anemia. Las anemias nutricionales son causadas por deficiencias alimentarias de sustancias como hierro, *ácido fólico* y vitamina B_{12} (*cianocobalamina*) que son necesarias para una eritropoyesis normal. Los individuos con predisposición genética a la anemia, como drepanocitemia, pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico con acciones que van más allá de la suplementación nutricional, como con *hidroxiurea.* La anemia puede corregirse temporalmente mediante transfusión de sangre total. Se presenta un resumen de los agentes usados para el tratamiento de las anemias en la figura 42-1

TRATAMIENTO DE ANEMIA
Cianocobalamina (B_{12})
Darbepoyetina ARANESP
Epoyetina alfa EPOGEN, PROCRIT
Ácido fólico SOLO GENÉRICO
Hierro INFED, VENOFER, OTROS
TRATAMIENTO DE NEUTROPENIA
Filgrastim NEUPOGEN, ZARXIO
Pegfilgrastim NEULASTA
Sargramostim LEUKINE
Tbo-filgrastim GRANIX
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA
Hidroxiurea DROXIA, HYDREA

Figura 42-1
Resumen de fármacos para el tratamiento de anemia.

II. AGENTES USADOS PARA TRATAR ANEMIAS

A. Hierro

El hierro se almacena en las células de la mucosa intestinal, hígado, bazo y médula ósea como ferritina (un complejo de hierro-proteína) y es transportada a la médula para la producción de hemoglobina por transferrina, una proteína de transporte. La deficiencia de hierro, que es la deficiencia nutricional más frecuente, resulta de un equilibrio negativo de hierro debido al agotamiento de las reservas de hierro o una ingesta inadecuada o ambas, como pérdida aguda o crónica de sangre, mujeres menstruantes o embarazadas, o periodos de crecimiento acelerado en niños. Además de los signos y síntomas generales de la anemia, la anemia por deficiencia de hierro puede causar pica (hambre de hielo, tierra, papel, etc.), coiloniquias (curvatura ascendente de las uñas de manos y pies) e irritación y fisuras en las comisuras de la boca.

1. **Mecanismo de acción:** la suplementación con hierro elemental corrige la deficiencia de hierro. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan 150 a 180 mg/día de hierro elemental oral administrado en dosis divididas dos veces al día para pacientes con anemia por deficiencia de hierro.

2. **Farmacocinética:** el hierro se absorbe después de su administración oral. Las condiciones ácidas en el estómago mantienen el hierro en la forma ferrosa reducida, que es la forma más soluble. El hierro se absorbe después en el duodeno. [Nota: la cantidad absorbida depende de las reservas corporales de hierro. Si las reservas de hierro son adecuadas, se absorbe menos hierro. Mientras que si las reservas de hierro son bajas, se absorbe más hierro]. El porcentaje relativo de hierro absorbido disminuye al aumentar las dosis. Los preparados orales incluyen *sulfato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso, complejo de polisacárido-hierro* y formulaciones de *carbonilo de hierro.* El porcentaje de hierro elemental varía en cada preparado oral de hierro (figura 42-2). También están disponibles formulaciones parenterales de hierro, como *dextrán de hierro, gluconato férrico sódico, ferumoxitol, carboximaltosa férrica* y *sacarosa de hierro.* Si bien la administración parenteral trata la deficiencia de hierro con rapidez, la administración oral puede tomar varias semanas.

3. **Efectos adversos:** las alteraciones gastrointestinales (GI) causadas por irritación local (dolor abdominal, estreñimiento, náusea, diarrea) y heces oscuras son los efectos adversos más frecuentes de los suplementos de hierro orales. Las formulaciones parenterales de hierro pueden usarse en quienes no pueden tolerar el hierro o lo absorben en forma inadecuada, así como en quienes reciben *eritropoyetina* con hemodiálisis o quimioterapia. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y anafilactoides letales en pacientes que reciben hierro parenteral (sobre todo formulaciones de *dextrán de hierro*). Debe administrarse una dosis de prueba antes del *dextrán de hierro.* Además, el hierro intravenoso debe usarse con cautela en presencia de infecciones activas. [Nota: el hierro es esencial para el crecimiento bacteriano].

FORMULACIÓN DE HIERRO	NOMBRE(S) COMERCIAL(ES)	HIERRO ELEMENTAL (%)	NOTAS
Gluconato ferroso	Fergon, Ferro-Tab	12	• Menos hierro elemental, pero tolerabilidad similar a *sulfato ferroso*
Citrato de amonio férrico	Citrato de hierro	18	• Menos biodisponibilidad que las sales ferrosas • Debe reducirse a la forma ferrosa en el intestino
Sulfato ferroso	Fer-in-Sol, Feratab	20	• Suplemento de hierro más frecuente • Bajo costo con buena efectividad y tolerabilidad
Sulfato ferroso, anhidro	Slow-Fe	30	• Formulación de liberación extendida de *sulfato ferroso* (dosificación una vez al día) • Mayor costo que *sulfato ferroso*
Fumarato ferroso	Ferretts, Ferrimin, Hemocyte	33	• Efectividad y tolerabilidad similar al *sulfato ferroso* • Casi sin sabor en comparación con otras sales de hierro
Hierro carbonilo	Icar, Feosol	100	• Microparticulas de hierro purificado • Se disuelve en el estómago para formar sal de HCl para su absorción • Menos tóxico que las sales de hierro debido a una absorción más lenta (liberación continua de hierro por 1 a 2 días)
Complejo polisacárido-hierro	Bifera, NovaFerrum, Nu-Iron 150	100	• Insípido e inodoro • Dosis de hierro elemental una vez al día similar a *sulfato ferroso* dos veces al día

Figura 42-2
Características de varias formulaciones de hierro.

B. Ácido fólico (folato)

El uso primario del *ácido fólico* es tratar los estados de deficiencia que surgen de concentraciones inadecuadas de la vitamina. La deficiencia de folato puede deberse a 1) aumento de la demanda (p. ej., embarazo y lactancia), 2) absorción deficiente causada por patologías del intestino delgado, 3) alcoholismo o 4) tratamiento con fármacos que son inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej., *metotrexato* y *trimetoprim*), fármacos que inhiben de forma directa la síntesis de ADN (p. ej., *azatioprina* y *zidovudina*) o fármacos que reducen la absorción de folato (p. ej., *fenitoína* y *fenobarbital)*. Un resultado primario de la deficiencia de *ácido fólico* es la anemia megaloblástica (eritrocitos de gran tamaño), que es causado por una menor síntesis de purinas y pirimidinas. Esto conduce a una incapacidad del tejido eritropoyético para elaborar ADN y, por lo tanto, proliferar (figura 42-3). [Nota: para evitar las complicaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12}, es importante evaluar la base de la anemia megaloblástica antes de instituir el tratamiento. La deficiencia tanto de vitamina B_{12} como de folato puede causar síntomas similares].

El *ácido fólico* se absorbe con rapidez en el yeyuno a menos que haya una patología anormal. La administración oral de *ácido fólico* no es tóxica y a dosis elevadas, el exceso de vitamina es excretado en la orina. Se han informado reacciones de hipersensibilidad raras a inyecciones parenterales.

C. Cianocobalamina e hidroxicobalamina (vitamina B_{12})

Las deficiencias de vitamina B_{12} pueden resultar ya sea de bajas concentraciones en la dieta o, más a menudo, absorción deficiente de vitamina debido a la

incapacidad de las células parietales gástricas de producir factor intrínseco (como en la anemia perniciosa) o una pérdida de actividad del receptor necesaria para la captación intestinal de la vitamina. Los síndromes de malabsorción no específica o la resección gástrica pueden causar deficiencia de vitamina B_{12}. Además de los signos y síntomas generales de anemia, la anemia por deficiencia de vitamina B_{12} puede causar cosquilleo (hormigueo) en las manos y los pies, dificultad para caminar, demencia y, en casos extremos, paranoia, alucinaciones o esquizofrenia. [Nota: la administración de *ácido fólico* por sí sola revierte la anormalidad hematológica y, por lo tanto, enmascara la deficiencia de vitamina B_{12}, que puede evolucionar entonces a disfunción y enfermedad neurológica intensa. Es necesario determinar la causa de la anemia megaloblástica para asignar un tratamiento específico. Por lo tanto, la anemia megaloblástica no debe tratarse con *ácido fólico* por sí solo, sino más bien con una combinación de *ácido fólico* y *vitamina B_{12}*].

La vitamina puede administrarse por vía oral (para deficiencias alimentarias), intramuscular o subcutánea profunda (para anemia perniciosa). *Hidroxicobalamina* intramuscular se prefiere debido a que tiene una respuesta rápida, tiene una fuerte unión a proteínas y mantiene concentraciones plasmáticas por más tiempo. En pacientes con malabsorción, como en cirugía bariátrica (tratamiento quirúrgico para la obesidad), la suplementación de vitamina B_{12} como *cianocobalamina* se requiere a diario en dosis orales altas o mensuales por vía parenteral. Esta vitamina no es tóxica, ni siquiera a dosis elevadas. En la anemia perniciosa, el tratamiento debe continuarse de por vida.

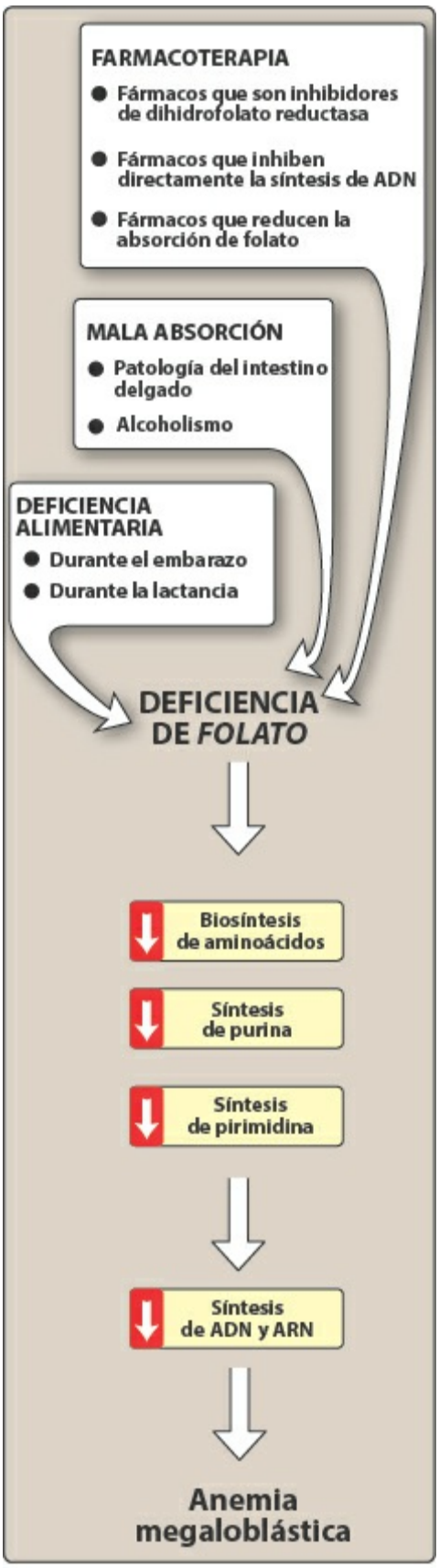


Figura 42-3
Causas y consecuencias del agotamiento de ácido fólico.

D. Eritropoyetina y darbepoyetina

Las células peritubulares en los riñones responden a hipoxia y sintetizan y liberan *eritropoyetina* (EPO), una glucoproteína. EPO estimula a las células madre para diferenciarse en proeritroblastos y promueve la liberación de reticulocitos de la médula y el inicio de la formación de hemoglobina. De este modo, EPO regula la proliferación de eritrocitos y su diferenciación en la médula ósea. La *eritropoyetina* humana (*epoyetina alfa*), producida mediante tecnología de ADN recombinante, es efectiva en el tratamiento de la anemia causada por nefropatía en etapa terminal, infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, trastornos de la médula ósea, prematuridad y neoplasias. La darbepoyetina es un tipo de critropoyetina de acción prolongada, que difiere de esta última por la adición de dos cadenas de carbohidratos. La darbepoyetina tiene una vida media unas tres veces que la de epoyetina alfa. Estos agentes son bien tolerados y se administran por vía intravenosa en pacientes de diálisis renal o por vía subcutánea en otras indicaciones. Los efectos secundarios como elevación de la presión arterial y artralgia pueden ocurrir en algunos casos. [Nota: lo anterior puede deberse a un aumento en la resistencia vascular periférica o la viscosidad de la sangre o a los dos]. Además, puede requerirse suplementación de hierro para asegurar una respuesta adecuada.

Cuando se usa *epoyetina alfa* a concentraciones de hemoglobina objetivo por arriba de 11 g/dL, se han observado eventos cardiovasculares graves (como trombosis e hipertensión grave), aumento del riesgo de muerte, reducción del tiempo de progresión tumoral y disminución de la supervivencia. Las recomendaciones para todos los pacientes que reciben *epoyetina alfa* o *darbepoyetina* incluyen una dosis efectiva mínima que no exceda las concentraciones de hemoglobina de 12 g/dL y que el nivel de hemoglobina no aumenta en más de 1 g/dL a lo largo de un periodo de 2 semanas. Además, si la concentración de hemoglobina excede 10 g/dL, las dosis de *epoyetina alfa* o *darbepoyetina* debe reducirse o descontinuarse el tratamiento. Ningún agente tiene valor alguno en el tratamiento agudo de la anemia debido a su inicio de acción retrasado.

III. AGENTES USADOS PARA TRATAR NEUTROPENIA

Los factores de crecimiento mieloide o factores estimulantes de colonia de granulocitos, como *filgrastim, tbo-filgrastim* y *pegfilgrastim* y factores estimulantes de colonia de granulocitos-macrófagos, como *sargramostim*, estimulan la producción de granulocitos en la médula para aumentar los recuentos de neutrófilos y reducir la duración de neutropenia grave. Estos agentes suelen usarse de forma profiláctica para reducir el riesgo de neutropenia después de quimioterapia y trasplante de médula ósea. *Filgrastim* y *sargramostim* pueden dosificarse ya sea por vía subcutánea o intravenosa, en tanto que *tbo-filgrastim* y *pegfilgrastim* solo se dosifican por vía subcutánea. La principal diferencia entre los agentes disponibles es la frecuencia de dosificación. *Filgrastim, tbo-filgrastim* y *sargramostim* se dosifican una vez al día comenzando 24 a 72 horas después de la quimioterapia, hasta que el recuento absoluto de neutrófilos alcanza 5 000 a 10 000/μL. *Pegfilgrastim* es una forma

pegilada de factor estimulante de colonias de granulocitos, lo que resulta en una mayor vida media cuando se compara con otros agentes y se administra 24 horas después de la quimioterapia, como una dosis única, en lugar de una vez al día. La monitorización del recuento absoluto de neutrófilos no suele ser necesario con *pegfilgrastim.* No hay evidencia que muestre superioridad de un agente frente a otro en términos de eficacia, seguridad o tolerabilidad. El dolor óseo es un efecto adverso frecuente con estos agentes.

IV. AGENTES USADOS PARA TRATAR DREPANOCITEMIA

A. Hidroxiurea

Hidroxiurea es un inhibidor de la ribonucleótido reductasa oral que puede reducir la frecuencia de las crisis drepanocitémicas dolorosas (figura 42-4). En la drepanocitemia, *hidroxiurea* aumenta las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF), con lo que diluye la hemoglobina S (HbS) anormal. La polimerización de HbS se retrasa y reduce en pacientes tratados, por lo que las crisis dolorosas no son causadas por células drepanocíticas bloqueando capilares y causando anoxia tisular. Una respuesta clínica puede tomar de tres a seis meses. Los efectos secundarios importantes de *hidroxiurea* incluyen supresión de la médula ósea y vasculitis cutánea. Es importante que se administre *hidroxiurea* bajo la supervisión de un proveedor experimentado en el tratamiento de la drepanocitemia. *Hidroxiurea* también se usa fuera de especificación para tratar leucemia mielógena aguda, psoriasis y policitemia vera.

En la figura 42-5 se proporciona un resumen de los medicamentos usados en el manejo de la anemia.

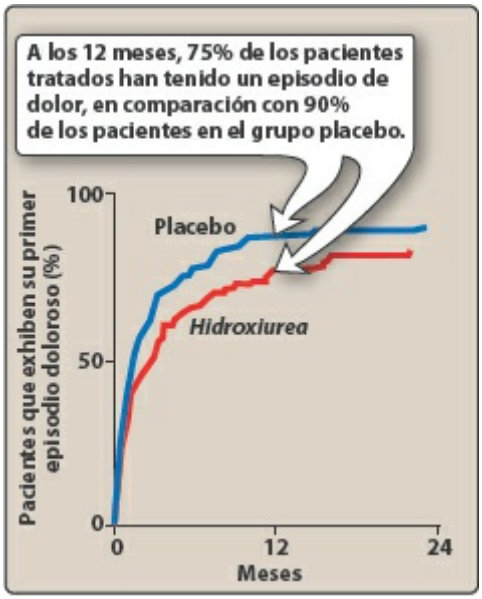


Figura 42-4
Efecto del tratamiento con *hidroxiurea* sobre el porcentaje de pacientes con drepanocitemia que experimentan su primer episodio doloroso.

MEDICAMENTO	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA			
Cianocobalamina/B_{12}	Dolor en el lugar de inyección Artralgia Mareo Cefalea Nasofaringitis Anafilaxia	Inhibidores de la bomba de protones –puede disminuir la absorción oral de vitamina B_{12}–	Vitamina B_{12} Folato Hierro
Eritropoyetina/ epoyetina alfa	Edema Prurito Náusea/vómito Hipertensión AVC Trombosis	*Darbepoyetina alfa* –la duplicación del tratamiento puede conducir a mayores eventos adversos–	H/H Ferritina sérica Presión arterial
Darbepoyetina alfa	Edema Disnea Hipertensión AVC Trombosis	*Epoyetina alfa* –la duplicación del tratamiento puede conducir a un aumento de eventos adversos–	H/H Ferritina sérica Presión arterial
Ácido fólico	Mal sabor en la boca Náusea Confusión Irritabilidad	*Colestiramina* –puede interferir con la absorción–	BH Folato sérico
Hierro	Prurito N/V/D Cefalea Anafilaxia	*Deferoxamina* –quela el hierro– *Dimercaprol* –quela el hierro–	H/H Hierro sérico CTFH Transferrina Recuento de reticulocitos
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA			
Hidroxiurea	Mielosupresión Úlcera cutánea Leucemia secundaria Enzimas hepáticas elevadas	Medicamentos VIH –*hidroxiurea* puede disminuir los recuentos de CD4– Salicilatos –aumenta el riesgo de sangrado– *Probenecid* ↑ ácido úrico	CBC

Figura 42-5
Medicamento para el manejo de anemia. AVC = accidente vascular cerebral; BH = biometría hemática; CTFH = capacidad total de fijación de hierro; H/H = hemoglobina y hematocrito; N/V/D = náusea/vómito/diarrea.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

42.1 ¿Cuál es un tratamiento apropiado para una anemia nutricional que se presenta como hambre de hielo o curvatura hacia arriba de las uñas o ambas?

A. Vitamina B_{12} (cianocobalamina)
B. Ácido fólico
C. Vitamina D
D. Hierro

Respuesta correcta = D. La vitamina B_{12}, el ácido fólico y las deficiencias de hierro contribuyen todas a la anemia, pero la deficiencia de hierro se relaciona con pica (hambre de hielo o tierra) y coiloniquias (curvatura de las uñas de manos y pies hacia arriba). La deficiencia de vitamina D existe pero no causa anemia.

42.2 ¿Qué suplemento de hierro contiene el mayor porcentaje de hierro elemental?

A. Sulfato ferroso
B. Carbonilo de hierro
C. Gluconato ferroso
D. Citrato de amonio férrico

Respuesta correcta = B. El sulfato ferroso contiene 20% (o 30% en la formulación anhidra), el gluconato

ferroso contiene 12% y el citrato de amonio férrico contiene 18% del hierro elemental. Estos están muy por debajo del porcentaje de hierro elemental en el carbonilo de hierro, el cual contiene 100% de hierro elemental.

42.3 Se descubre que una mujer de 56 años de edad tiene anemia megaloblástica. Sus antecedentes médicos previos son significativos para alcoholismo. ¿Cuál sería la mejor opción de tratamiento para esta paciente?

A. Vitamina B_{12} oral
B. Vitamina B_{12} parenteral
C. Ácido fólico oral
D. Vitamina B_{12} oral con ácido fólico oral

Respuesta correcta = D. La paciente tiene antecedentes de alcoholismo, lo que sugiere anemia por deficiencia de ácido fólico. Sin embargo, la administración de ácido fólico por sí sola revierte la anormalidad hematológica y enmascara una posible deficiencia de vitamina B_{12}, que puede evolucionar entonces a disfunción y enfermedad neurológica de gravedad. La causa de anemia megaloblástica necesita determinarse para poder ser específico en términos del tratamiento. Por lo tanto, la anemia megaloblástica no debe tratarse solo con ácido fólico, sino más bien con una combinación de ácido fólico y vitamina B_{12}.

42.4 Una mujer de 60 años de edad se presenta a su médico de atención primaria quejándose de mareo y fatiga. Después de las pruebas de laboratorio, la paciente se diagnostica con anemia por deficiencia de hierro y se requieren suplementos de hierro. ¿Cuál sería el esquema de dosis apropiado para la paciente?

A. Fumarato ferroso, 325 mg una vez al día.
B. Gluconato ferroso, 256 mg una vez al día.
C. Complejo de polisacárido-hierro, 150 mg dos o tres veces al día.
D. Sulfato ferroso, 325 mg dos a tres veces al día.

Respuesta correcta = D. La dosis recomendada de suplemento de hierro en la anemia por deficiencia de hierro suele ser de 150 mg de hierro elemental en dos a tres dosis divididas. Las formulaciones de liberación extendida (como el complejo polisacárido-hierro) pueden administrarse una vez al día. El sulfato ferroso, 325 mg, contiene aproximadamente 65 mg de hierro elemental, el fumarato ferroso, 325 mg, contiene cerca de 107 mg de hierro elemental, el gluconato ferroso, 256 mg, contiene aproximadamente 30 mg de hierro elemental y el complejo polisacárido-hierro, 150 mg, contiene 150 mg de hierro elemental.

42.5 Una mujer de 63 años tiene anemia secundaria a una enfermedad renal crónica y una concentración de hemoglobina de 8.6 g/dL, la cual se trata con epoyetina alfa. Ocho días después de la dosis inicial de epoyetina alfa, la hemoglobina de la paciente es de 10.5 g/dL. ¿Cuál sería el siguiente paso en el manejo de la anemia de esta paciente?

A. Descontinuar la epoyetina alfa.
B. Descontinuar la epoyetina alfa e iniciar darbepoyetina.
C. Continuar la epoyetina alfa.
D. Aumentar la dosis de epoyetina alfa.

Respuesta correcta = A. La hemoglobina ha aumentado a más de 10 g/dL y más de 1 g/dL en 2 semanas, por lo que debe descontinuarse epoyetina alfa o reducirse la dosis. El cambiar a darbepoyetina, continuar con epoyetina alfa o aumentar la dosis de epoyetina alfa seguirían aumentando la hemoglobina y conducirían a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

42.6 ¿Qué fármaco sería benéfico para reducir la frecuencia de crisis dolorosas en un paciente con drepanocitemia?

A. Epoyetina alfa
B. Filgrastim
C. Hidroxiurea
D. Sargramostim

Respuesta correcta = C. La evidencia clínica apoya el uso de hidroxiurea para reducir la frecuencia y

gravedad de las crisis drepanocíticas dolorosas durante la evolución de la enfermedad. Epoyetina alfa ayuda a aumentar la producción de hemoglobina y eritrocitos en anemias secundarias a enfermedad renal crónica, VIH, trastornos de médula ósea y otros trastornos. Filgrastim y sargramostim estimulan la producción de granulocitos en la médula para aumentar los recuentos de neutrófilos y reducir la duración de la neutropenia grave.

42.7 Después de completar su último ciclo de quimioterapia, un hombre de 68 años de edad recibió una dosis de pegfilgrastim para profilaxis con la finalidad de reducir el riesgo de neutropenia. Veinticuatro horas después, regresó a la clínica para recibir una dosis adicional de pegfilgrastim y le dijeron que no requería otra dosis. ¿Qué explicaría los fundamentos detrás de esta recomendación?

A. El recuento absoluto de neutrófilos es superior a 1 000/μL.
B. Pegfilgrastim se administra como dosis única.
C. La siguiente dosis de pegfilgrastim debe administrarse 72 horas después de la primera dosis.
D. La siguiente dosis de pegfilgrastim debe administrarse 48 horas después de la primera dosis.

Respuesta correcta = B. Pegfilgrastim es una forma pegilada de factor estimulante de colonias de granulocitos y tiene una vida media más larga; por lo tanto, se administra como una sola dosis sin que se requieran dosis adicionales. La monitorización del recuento absoluto de neutrófilos no es necesario con pegfilgrastim debido a la farmacocinética del fármaco.

42.8 Una paciente ha estado tomando sulfato ferroso, 325 mg dos veces al día durante dos semanas y se está quejando de un sabor desagradable después de cada dosis. ¿Cuáles formulaciones de hierro una vez al día mejorarían la tolerabilidad y proporcionarían una dosis diaria total similar de hierro elemental a sulfato ferroso dos veces al día?

A. Citrato de amonio férrico 25 mg.
B. Gluconato ferroso 100 mg.
C. Sulfato ferroso, anhidro 142 mg.
D. Complejo polisacárido-hierro 150 mg.

Respuesta correcta = D. El complejo de polisacárido-hierro una vez al día (150 mg = 150 mg de hierro elemental) es insípido e inodoro, con una dosis diaria total similar de hierro elemental al sulfato ferroso, 325 mg dos veces al día (130 mg de hierro elemental/día). El citrato de amonio férrico una vez al día, 25 mg (4.5 mg hierro elemental) está menos biodisponible que el sulfato ferroso dos veces al día. El sulfato ferroso y el gluconato ferroso tienen una tolerabilidad similar, pero el gluconato ferroso una vez al día tiene menos hierro elemental (12 mg de hierro elemental). El sulfato ferroso, anhidro, tiene mejor tolerabilidad con la formulación de liberación extendida, pero tiene menos hierro elemental (43 mg de hierro elemental) administrado una vez al día comparado con el sulfato ferroso dos veces al día.

42.9 ¿Qué paciente con anemia por deficiencia de hierro necesitaría la forma parenteral de la restitución de hierro?

A. Una mujer de 22 años de edad con menstruaciones abundantes.
B. Un hombre de 58 años de edad con nefropatía en etapa terminal en hemodiálisis.
C. Una mujer de 32 años de edad en el primer trimestre del embarazo.
D. Un hombre de 40 años de edad con infección por pie diabético.

Respuesta correcta = B. La evidencia clínica apoya el uso del hierro parenteral frente al hierro oral en pacientes de hemodiálisis debido a un incremento significativamente mayor en las concentraciones de hemoglobina y menor incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento. El hierro parenteral también se prefiere en pacientes que no pueden tolerar el hierro oral o que tienen malabsorción de hierro. Las pacientes con menstruaciones abundantes, que están embarazadas o que tienen estados patológicos crónicos, como diabetes e infecciones, deben recibir una demostración inicial de hierro oral.

42.10 Una mujer de 81 años de edad se presenta a la sala de urgencias con debilidad progresiva, fatiga, confusión e informa que ha estado viendo personas en su casa que estaban tratando de dañarla, pero que no estaban físicamente presentes. Su exploración física fue positiva para palidez pero negativa para coiloniquias o fisuras en las comisuras de la boca. ¿Qué deficiencia sería la mayor prioridad en los estudios de esta paciente?

A. Vitamina B_{12}
B. Hierro
C. Folato
D. Calcio

Respuesta correcta = A. Con base en la presentación de confusión y alucinaciones, la deficiencia de vitamina B_{12} debe considerarse la mayor prioridad. La segunda prioridad sería valorar la deficiencia de folato, debido a que los síntomas son similares a la deficiencia de vitamina B_{12}. El hierro sería la tercera prioridad debido a la edad de la paciente, incluso sin la presencia de coiloniquias o fisuras en las comisuras. La última prioridad sería valorar las deficiencias de calcio relacionadas con la edad, lo que conduciría a fatiga, así como calambres musculares, poco apetito y ritmos cardiacos anormales.

Fármacos para trastornos dermatológicos

43

Stacey Curtis y Cary Mobley

I. GENERALIDADES

La piel es un órgano complejo y dinámico formado por células, tejidos y biomoléculas que se coordinan para proporcionar muchas funciones interdependientes, lo que incluye la protección contra agresiones del ambiente por sustancias químicas nocivas, patógenos infecciosos y radiación ultravioleta, además de servir a funciones vitales en la reparación de heridas, sensación, termorregulación y síntesis de vitamina D. Este capítulo se enfoca en los fármacos que se usan para algunas de las alteraciones cutáneas más frecuentes, lo que incluye psoriasis, acné, rosácea, infecciones, trastornos de la pigmentación y alopecia. Los fármacos para acné, infecciones bacterianas superficiales y rosácea se resumen en la figura 43-1. [Nota: los agentes para infecciones micóticas de la piel se tratan en el capítulo sobre antimicóticos (*véase* el capítulo 33)].

II. PREPARADOS TÓPICOS

La piel está compuesta de dos capas principales, la epidermis y la dermis (figura 43-2). La epidermis está compuesta de varias capas de queratinocitos, con la capa más externa, el estrato córneo, sirviendo como la barrera primaria a las agresiones externas. La dermis, ubicada entre la epidermis y el tejido subcutáneo, está compuesta de tejido conjuntivo y contiene muchas estructuras especializadas, como glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos y vasos sanguíneos. Los defectos en la estructura y función de la piel inducidos por la genética y por las agresiones ambientales pueden conducir a numerosas condiciones dermatológicas, muchas de las cuales pueden controlarse o curarse con el uso de farmacoterapia.

El uso de agentes tópicos para el tratamiento de los trastornos dermatológicos no solo es conveniente, sino que puede minimizar los efectos adversos sistémicos. Las formas de dosificación tópica frecuentes incluyen aerosoles, polvos, lociones, cremas, pastas, geles, ungüentos y espumas. La elección de qué forma de dosis usar para un trastorno en particular incluye factores como oclusividad, facilidad de aplicación, aceptación del paciente y potencia del fármaco. La opción también incluye consideración del grosor e integridad del estrato córneo, así como el tipo, ubicación y extensión de las lesiones que se están tratando.

AGENTES PARA ACNÉ
Adapaleno DIFFERIN
Ácido azelaico AZELEX
Peróxido de benzoílo VARIOS
Clindamicina CLEOCIN
Dapsona ACZONE
Doxiciclina DORYX
Eritromicina VARIOS
Isotretinoína VARIOS
Minociclina VARIOS
Ácido salicílico VARIOS
Tazaroteno TAZORAC
Tretinoína RETIN-A
AGENTES PARA INFECCIONES BACTERIANAS SUPERFICIALES
Bacitracina VARIOS
Gentamicina VARIOS
Mupirocina BACTROBAN
Neomicina VARIOS
Polimixina VARIOS
Retapamulina ALTABAX
AGENTES USADOS PARA ROSÁCEA
Ácido azelaico FINACEA
Brimonidina MIRVASO
Doxiciclina ORACEA
Metronidazol METROGEL
Oximetazolina RHOFADE
Pimecrolimús ELIDEL
Sulfacetamida sódica VARIOS

Figura 43-1
Resumen de los fármacos para acné, infecciones bacterianas superficiales y rosácea.

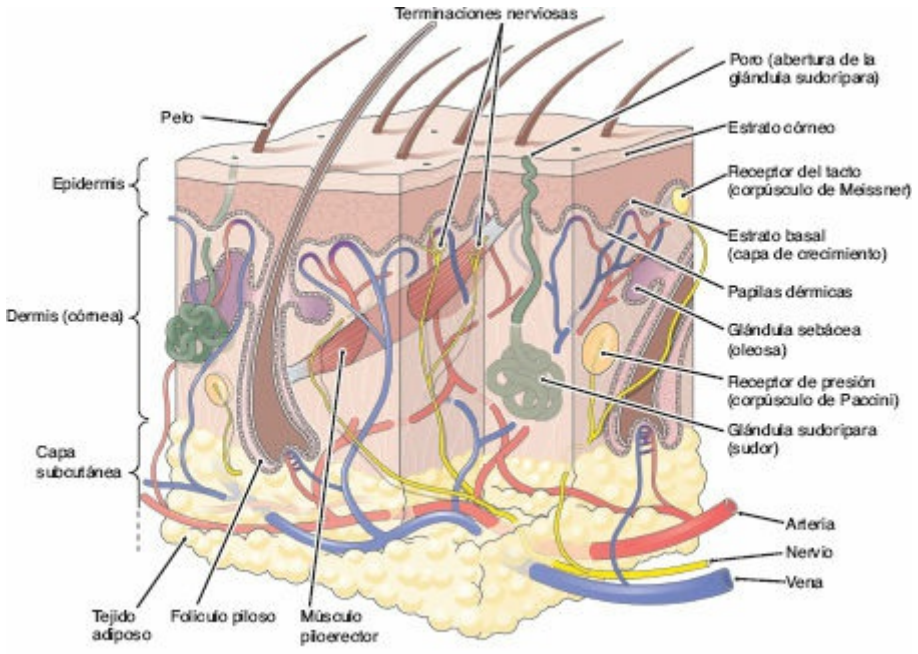


Figura 43-2

Corte transversal de la piel.

III. AGENTES PARA EL ACNÉ

El acné vulgar (acné común) es un trastorno cutáneo frecuente que ocurre en alrededor de 85% de los individuos de 12 a 24 años de edad, lo que coincide con una mayor producción de andrógeno. [Nota: el uso de anticonceptivos orales puede ayudar a reducir las concentraciones circulantes de andrógeno libre y reducen los síntomas de acné en mujeres (*véase* el capítulo 25)]. Comienza con proliferación excesiva y adhesión de células de la piel que forman un tapón de queratina (microcomedón), que cierra el folículo piloso (figura 43-3). Dentro del folículo piloso cerrado, las células cutáneas se descaman y continúa la producción de sebo. Esto causa que los folículos se dilaten para formar un comedón.

El sebo sirve como un nutriente para la proliferación de *Propionibacterium acnes*, que junto con otros factores, desencadena una respuesta inflamatoria que causa la formación de una pústula o pápula (la espinilla). Si esto evoluciona, la pared folicular puede romperse, lo que conduce a la formación de un nódulo inflamado. Pueden usarse diferentes medicamentos solos o en combinación que afecten a uno o más de estos componentes patológicos para eliminar las lesiones de acné.

A. Antibióticos

Los antibióticos tópicos y orales suelen usarse en el acné, reservando los antibióticos orales para acné moderado a grave. El uso de antibióticos en el acné se basa no solo en sus efectos antibacterianos, pero también en sus propiedades antiinflamatorias, que pueden ser significativas para algunos antibióticos, como las tetraciclinas. Los antibióticos tópicos usados con mayor frecuencia son *clindamicina* (solución o gel) y *eritromicina* (crema, gel o loción). Los antibióticos orales más frecuentes usados para el cané son tetraciclinas, *doxiciclina* y *minociclina* y los macrólidos *eritromicina* y *azitromicina.* Las formas tópicas tienden a ser bien toleradas. Para las tetraciclinas orales, los efectos adversos frecuentes son alteraciones gastrointestinales y fotosensibilidad, y para los macrólidos, las alteraciones gastrointestinales son frecuentes. La preocupación más significativa en el uso de los antibióticos tanto tópicos como orales es el desarrollo de resistencia bacteriana. Algunas medidas que pueden usarse para limitar el desarrollo de resistencia incluyen usar antibióticos solo en combinación con otros agentes para acné, usar antibióticos orales por el menor periodo posible y usar dosis bajas de antibióticos orales (dosis subantimicrobiana) cuando sea posible. Asimismo, una vez que las lesiones de acné han desaparecido, debe recomendarse a los pacientes continuar con tratamiento de mantenimiento tópico con agentes tópicos efectivos no antibióticos, como *peróxido de benzoílo* y retinoides. Los antibióticos se analizan con mayor detalle en los capítulos sobre tratamiento antiinfeccioso (*véase* el capítulo 30).

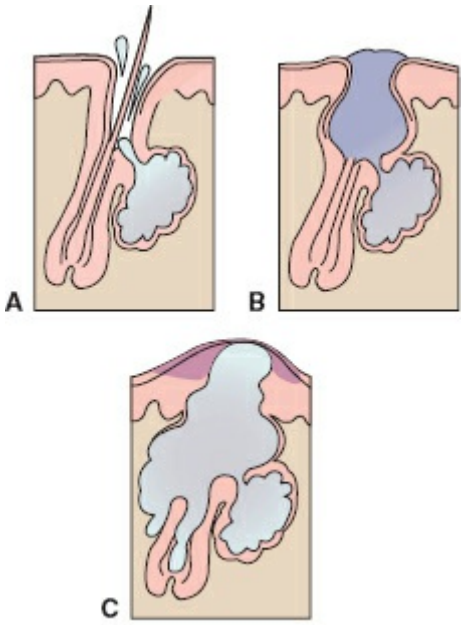


Figura 43-3
Acné vulgar. **A.** Glándula sebácea y folículo piloso normales. **B.** Formación de comedones. **C.** Formación de pústulas.

B. Ácido azelaico

El *ácido azelaico* es un ácido dicarboxílico que ocurre de forma natural y tiene actividad antibacteriana contra *P. acnes* a través de su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas. También exhibe actividad antiinflamatoria, inhibe la división y diferenciación de queratinocitos y exhibe actividad comedolítica. El *ácido azelaico* exhibe un efecto aclarador sobre la piel hiperpigmentada, lo que lo hace útil en pacientes que experimentan despigmentación como una consecuencia del acné inflamatorio. Está disponible como crema y gel y los principales efectos adversos son prurito leve y transitorio, ardor, picazón y cosquilleo.

C. Peróxido de benzoílo

El *peróxido de benzoílo* es un medicamento tópico de uso frecuente que mejora el acné sobre todo a través de su acción bactericida, donde su actividad oxidante es letal para *P. acnes.* No muestra resistencia bacteriana. El agente también reduce la inflamación y tiene actividad comedolítica. Está disponible en lavados tópicos, espumas, cremas y geles. Los principales efectos adversos son piel seca, irritación y descamación. También puede causar dermatitis por contacto en algunos pacientes.

D. Dapsona

Dapsona es una sulfona que exhibe tanto actividad antiinflamatoria como antibacteriana y es efectiva para reducir los recuentos de lesiones de acné inflamatorio, también con cierta reducción de las lesiones no inflamatorias. La actividad antiinflamatoria se deriva sobre todo de su capacidad para interferir con la función neutrofílica y para reducir la producción del factor de necrosis tumoral α (FNT-α) mediante células mononucleares. *Dapsona* está disponible como un gel

tópico, siendo los efectos adversos más frecuentes oleosidad transitoria, sequedad y eritema, que pueden deberse en parte a la parte no farmacológica de la formulación.

E. Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A que interactúan con los receptores retinoides para regular la expresión génica en una forma que normaliza la diferenciación de queratinocitos y reduce la hiperproliferación (dándoles actividad comedolítica). También reducen la producción de sebo y la inflamación. Estos efectos diversos hacen a los retinoides útiles para el acné, así como para una variedad de otros trastornos, lo que incluye psoriasis y rosácea grave. Para el acné vulgar, los retinoides tópicos *tretinoína, adapaleno* y *tazaroteno* se usan para las formas leves y moderadas, en tanto que el retinoide oral *isotretinoína* se reserva para las formas nodulares graves de acné.

Los efectos adversos de los retinoides tópicos incluyen eritema, descamación, ardor y picazón. Estos efectos a menudo disminuyen con el tiempo. Otros efectos adversos potenciales incluyen membranas mucosas secas y fotosensibilidad. Debe advertírsele a los pacientes que usen bloqueador solar. Aunque su absorción sistémica por lo general es limitada, su uso debe evitarse durante el embarazo, en especial *tazaroteno* tópico, que es el más teratógeno de los tres retinoides tópicos para el acné. *Isotretinoína* oral, usada en el acné grave, tiene efectos adversos potencialmente grave que incluye efectos psiquiátricos y defectos congénitos. Está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que buscan quedar embarazadas.

F. Ácido salicílico

El *ácido salicílico* tópico, un ácido β-hidroxi, penetra la unidad pilosebácea y funciona como un exfoliante para desaparecer los comedones. Sus efectos comedolíticos no son tan pronunciados como aquellos de los retinoides. El fármaco tiene actividad antiinflamatoria leve y es queratolítico a mayores concentraciones. El *ácido salicílico* se usa como tratamiento para acné leve y está disponible en muchos lavados faciales y toallitas medicadas. Sus efectos adversos son despellejamiento leve de la piel, sequedad e irritación local.

G. Sulfacetamida sódica

Sulfacetamida sódica interfiere con el crecimiento bacteriano y a menudo se combina con azufre, un agente queratolítico. La combinación se usa para tratar lesiones de acné inflamatorio cuando están presentes. También se usa para tratar rosácea (*véase* más adelante). El producto está disponible como limpiador, crema, espuma, gel, loción, toallitas, suspensión y lavado. Los efectos más frecuentes incluyen dermatitis por contacto, eritema, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y xerodermia.

IV. AGENTES PARA INFECCIONES BACTERIANAS SUPERFICIALES

Varias bacterias grampositivas y gramnegativas pueden causar diversas infecciones cutáneas, como foliculitis e impétigo, así como infecciones más profundas, como erisipelas y celulitis. En casos más graves, estas infecciones pueden conducir a ulceración e infecciones sistémicas. Esta sección abarca los agentes antibacterianos tópicos que pueden usarse para el tratamiento y la prevención de ciertas infecciones cutáneas superficiales.

A. Bacitracina

Bacitracina es un antibiótico péptico activo contra muchos microorganismos grampositivos. Se usa sobre todo en formulaciones tópicas; si se usa de forma sistemática, es tóxico. *Bacitracina* se usa sobre todo para la prevención de las infecciones cutáneas después de quemaduras o raspaduras menores. Con frecuencia se encuentra en productos en combinación con *neomicina* o *polimixina* o con ambas (*véase* más adelante). Está disponible como un ungüento.

B. Gentamicina

Gentamicina interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas dirigiéndose a los microorganismos gramnegativos. Este agente a menudo se usa en combinación con otros agentes para tratar las infecciones cutáneas causadas por microorganismos gramnegativos. Está disponible como crema y como ungüento. El uso tópico de este agente rara vez causa efectos secundarios sistémicos.

C. Mupirocina

Mupirocina es un inhibidor de la síntesis de proteínas que se dirige a los microorganismos grampositivos. Es útil para tratar el impétigo (una infección cutánea contagiosa causada por estreptococos o estafilococos; figura 43-4) y otras infecciones cutáneas grampositivas graves, lo que incluye infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a *meticilina.* Está disponible como crema y como ungüento. [Nota: *mupirocina* intranasal puede usarse para erradicar la colonización con *S. aureus* resistente a *meticilina* y reducir el riesgo de infección en pacientes hospitalizados]. Los efectos adversos más frecuentes son prurito, exantema cutáneo y ardor.

D. Neomicina

Neomicina interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas y tiene actividad sobre todo contra microorganismos gramnegativos, con cierta actividad contra microorganismos grampositivos. El agente a menudo se formula con otros antiinfecciosos tópicos, como *bacitracina* y *polimixina* para tratar infecciones de la piel. La combinación está disponible como un ungüento. Los efectos adversos frecuentes relacionados con los agentes en combinación incluyen dermatitis por contacto, eritema, exantema y urticaria.

E. Polimixina

Polimixina es un péptido hidrófobo cíclico que altera la membrana celular bacteriana de los microorganismos gramnegativo. Como se anotó anteriormente,

suele combinarse con *bacitracina* ("antibiótico doble") y *neomicina* con *bacitracina* ("antibiótico triple") en productos tópicos usados para la prevención de infecciones de piel después de traumatismos cutáneos menores. Estas combinaciones están disponibles como ungüentos.

F. Retapamulina

Retapamulina es un inhibidor de la síntesis de proteínas con actividad contra microorganismos grampositivos. Está indicado para el tratamiento del impétigo. La única forma de dosificación disponible es en ungüento y los efectos adversos más frecuentes son prurito e irritación de la piel.

V. AGENTES USADOS PARA LA ROSÁCEA

La rosácea es un trastorno inflamatorio frecuente que afecta la porción central de la piel de la cara. Las características clínicas frecuentes incluyen eritema facial (rubor) y lesiones inflamatorias que son similares a las lesiones de acné. Los signos, síntomas y gravedad determinan el tratamiento para este trastorno. El *ácido azelaico* es un tratamiento potencial para la rosácea. Otros productos tópicos y orales para rosácea se describen más adelante.

A. Brimonidina

Brimonidina es un agonista adrenoceptor α_2 que reduce el eritema mediante vasoconstricción. Está disponible como un gel y sus principales efectos adversos son ardor, sensación de calor localizada y rubor. [Nota: se usa solución oftálmica de *brimonidina* para el tratamiento del glaucoma].

B. Doxiciclina

Doxiciclina es un agente antibacteriano usado por vía oral a dosis bajas, donde ejerce sus efectos sobre la rosácea, no al eliminar las bacterias, sino más bien a través de sus efectos antiinflamatorios. Está disponible como cápsula y tableta y sus efectos adversos principales incluyen diarrea, náusea, dispepsia y nasofaringitis.

Figura 43-4
Impátigo en la cara.

C. Metronidazol

Metronidazol es un agente antibacteriano usado por vía tópica para la rosácea. Se cree que funciona en la rosácea mediante sus efectos antiinflamatorios o inmunosupresores, más que a través de sus efectos antibacterianos. Está disponible como crema, gel y loción y sus efectos adversos principales son ardor, eritema, irritación de la piel, xerodermia y acné vulgar.

D. Oximetazolina

Oximetazolina es un agonista adrenoceptor α_1 que reduce eritema mediante vasoconstricción. Está disponible como crema y sus principales efectos adversos son dermatitis en el sitio de aplicación, lesiones inflamatorias que empeoran, prurito y eritema en el sitio y una sensación de ardor.

E. Pimecrolimús

Pimecrolimús es un agente inhibidor/inmunosupresor tópico de calcineurina que disminuye la inflamación. Está disponible como crema y sus principales efectos adversos son ardor, irritación, prurito y eritema.

VI. AGENTES PARA TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN

El color de la piel se deriva de la melanina producida por melanocitos en la capa basal de la epidermis. Cuando los melanocitos están dañados, las concentraciones de melanina se ven afectadas, lo que a la larga conduce a trastornos de la pigmentación. Si el cuerpo no produce bastante melanina, la piel se vuelve más clara (hipopigmentación). Si el cuerpo produce demasiada melanina, la piel se vuelve más oscura (hiperpigmentación). Los trastornos de la pigmentación pueden extenderse y afectar muchas áreas de la piel o pueden ser localizados. Los agentes usados para los trastornos de la pigmentación se analizan más adelante y se resumen en la figura 43-5.

A. Hidroquinona

Hidroquinona es un agente tópico blanqueador de la piel que reduce la hiperpigmentación relacionada con pecas y melasma (parches pardos a gris parduzco en la piel; figura 43-6). A menudo se usa en combinación con retinoides tópicos para tratar los signos de fotoenvejecimiento. El mecanismo de acción de *hidroquinona* es a través de inhibición de la tirocinasa, una enzima requerida para la síntesis de melanina. *Hidroquinona* aclara la piel de forma temporal y suele usarse como una preparación a 4%. No debe usarse en mayores concentraciones o en cantidades excesivas por una duración prolongada y se relaciona con posible carcinogenicidad. Los efectos adversos más frecuentes es la irritación local de la piel.

AGENTES PARA TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN

Hidroquinona SOLO GENÉRICO
Metoxaleno SOLO GENÉRICO
Tazaroteno AVAGE

AGENTES PARA LA PSORIASIS

Acitretina SORIATANE
Adalimumab HUMIRA
Alquitrán de hulla VARIOS
Apremilast OTEZLA
Brodalumab SILIQ
Calcipotrieno DOVONEX
Calcitriol VECTICAL
Certolizumab pegol CIMZIA
Etanercept ENBREL
Golimumab SIMPONI
Guselkumab TREMFYA
Infliximab REMICADE
Ixekizumab TALTZ
Metotrexato VARIOS
Ácido salicílico VARIOS
Secukinumab COSENTYX
Tazaroteno TAZORAC
Ustekinumab STELARA

AGENTES PARA ALOPECIA

Finasterida PROPECIA
Minoxidilo ROGAINE

Figura 43-5
Resumen de fármacos para trastornos de la pigmentación, psoriasis y alopecia.

Figura 43-6
Melasma de la cara.

Figura 43-7
La palma con frecuencia está afectada por vitiligo.

Figura 43-8
Psoriasis. Una gran placa eritematosa con escamas.

B. Metoxsaleno

Metoxsaleno es un agente psoraleno fotoactivo que estimula los melanocitos y se usa como un agente de repigmentación para pacientes con vitiligo (figura 43-7). Debe fotoactivarse mediante radiación UV para formar una replicación de ADN que inhibe aducto de ADN mediante un método denominado PUVA (psoraleno más radiación UVA). *Metoxsaleno* inhibe la proliferación celular y promueve la diferenciación celular de las células epiteliales. *Metoxsaleno* tópico puede usarse en pequeños parches de vitiligo y el tratamiento oral se usa para la enfermedad más diseminada. Debido a las posibilidades para envejecimiento de la piel y carcinogenicidad, se usa con precaución.

C. Tazaroteno

Tazaroteno es un retinoide tópico que disminuye la hiperpigmentación y que en ocasiones se usa para tratar los signos de fotoenvejecimiento. Está disponible en forma de crema, espuma y gel. Los efectos adversos más frecuentes incluyen comezón, ardor, eritema, exantema y sequedad.

VII. AGENTES PARA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad cutánea autoinmunitaria crónica que se manifiesta como una hiperplasia epidérmica y una inflamación dérmica, que puede variar de débil a incapacitante. Es un trastorno que tiene relaciones genéticas significativas y tiende a aumentar y disminuir, con exacerbaciones que pueden desencadenarse por una variedad de factores ambientales, lo que incluye estrés y traumatismos cutáneos. Existen varias formas de psoriasis, siendo la forma más frecuente la psoriasis en placas. La psoriasis en placas se caracteriza por la presencia de placas eritematosas muy marcadas y gruesas que suelen estar cubiertas de escamas secas color plateado blancuzco (figura 43-8). Las placas varían de tamaño de 1 centímetro cuadrado a varios centímetros cuadrados. En los casos leves a moderados, estas placas cubren menos de 5% del área de superficie corporal, pero en los casos más graves, pueden cubrir más de 20% del cuerpo. Los tratamientos pueden dirigirse a la inflamación y la respuesta inmunitaria anormal, así como a la hiperproliferación epidérmica.

A. Apremilast

Apremilast es un agente oral aprobado para la psoriasis en placas moderada a grave. Funciona al inhibir la fosfodiesterasa 4, que a la larga conduce a una menor producción de varios mediadores inflamatorios en la psoriasis. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náusea y cefalea. También puede ocurrir depresión. Los inductores CYP450 fuertes (p. ej., *carbamazepina, fenitoína*) pueden reducir la eficacia de *apremilast* y la coadministración no se recomienda.

B. Agentes biológicos

Los agentes biológicos se aíslan de fuentes naturales, lo que incluye humanos, animales y microorganismos. Pueden estar compuestos de azúcares, proteínas, ácidos nucleicos o combinaciones complejas de estas sustancias. Los agentes biológicos aprobados para psoriasis son todos proteínas inyectables basadas en anticuerpos producidas mediante tecnología de ADN recombinante. Se usan para la psoriasis moderada a grave y su mecanismo de acción resulta de su interacción con citocinas específicas que inducen o median la función efectora de los linfocitos T, que es importante en enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis. Por ejemplo, varios agentes biológicos se dirigen al FNT-α, que desempeña múltiples papeles en la patogénesis de la psoriasis, lo que incluye la estimulación de la proliferación de queratinocitos, neutrófilos y la liberación de citocinas proinflamatorias. Los bloqueadores de FNT-α incluyen *etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol* y *golimumab.* Los agentes biológicos que se dirigen a otras citocinas importantes en la patogénesis de la psoriasis incluyen el medicamento anti-IL-12/IL-23 *ustekinumab;* los medicamentos anti-IL-17A, *secukinumab, ixekizumab* y *brodalumab.* Aunque cada agente tiene riesgos potenciales y efectos adversos específicos, entre los efectos adversos que comparten se incluyen reacciones a la inyección o infusión y mayor riesgo de infecciones debido a la supresión del sistema inmunitario. Además, debido a que son proteínas extrañas, existe el riesgo para el desarrollo de anticuerpos antifármaco, que pueden afectar la eficacia a lo largo del curso del tratamiento.

C. Agentes queratolíticos

Los agentes queratolíticos, como el *alquitrán de hulla* y el *ácido salicílico* son efectivos en la psoriasis localizada, en particular en el cuero cabelludo. Mejoran la penetración de los corticoesteroides. El *alquitrán de hulla* inhibe la proliferación excesiva de células cutáneas y también puede tener efectos antiinflamatorios. Debido a que es desagradable a nivel cosmético, el *alquitrán de hulla* puede tener una baja tasa de aceptación entre pacientes y, en consecuencia, su uso ha sido sustituido en gran medida por los agentes tópicos más nuevos.

D. Metotrexato

Metotrexato es el tratamiento sistemático usado con mayor frecuencia para la psoriasis. El fármaco se usa en las formas más graves de psoriasis y el mecanismo de acción primario se debe a la actividad inmunosupresora, lo que se deriva de su capacidad para reducir la síntesis de ADN en las células del sistema inmunológico, en particular los linfocitos T. *Metotrexato* está disponible en formas de dosificación oral e inyectables. Entre los efectos adversos potenciales más frecuentes se encuentran náusea, diarrea, úlceras bucales, alopecia y exantemas cutáneos. El riesgo primario a largo plazo es el potencial de daño hepático y por lo tanto las pruebas de función hepáticas periódicas son necesarias para pacientes que usan *metotrexato.*

E. Retinoides

Los retinoides normalizan la diferenciación de queratinocitos y reducen la hiperproliferación y la inflamación. *Tazaroteno* es un retinoide tópico usado para el tratamiento de la psoriasis en placas. Los efectos adversos son similares a otros retinoides tópicos descritos para el acné. *Acitretina* es un retinoide de segunda generación usado por vía oral en el tratamiento de las formas pustulosas de la psoriasis. De forma similar a *isotretinoína* oral usada en el acné, *acitretina* es teratógena y las mujeres deben evitar embarazarse por al menos 3 años después de usar el fármaco (debido a la larga duración de su potencial teratógeno). El etanol está contraindicado con este agente. Los efectos adversos frecuentes son queilitis, prurito, despellejamiento de la piel e hiperlipidemia.

BAJA POTENCIA	POTENCIA INTERMEDIA	ALTA POTENCIA	MUY ALTA POTENCIA
Dipropionato de alclometasona 0.05% (c, u)	Dipropionato de betametasona 0.05% (c)	Amcinonida 0.1% (c, l, u)	Dipropionato de betametasona 0.05% (u, g)
Pivalato de clocortolona 0.1% (c)	Desonida 0.05% (c, l, u)	Dipropionato de betametasona, aumentado 0.05% (c, l)	Propionato de clobetasol 0.05% (c, g, u)
Acetónido de fluocinolona solución a 0.01% (s)	Desoximetasona 0.05% (c)	Desoximetasona 0.05% (u)	Diacetato de diflorasona 0.05% (u)
Base o acetato de hidrocortisona 0.25% a 2.5% (u, c)	Acetónido de fluocinolona 0.025% (c, u)	Diacetato de diflorasona 0.05% (u, c)	Fluocinonida 0.1% (c)
Acetónido de triamcinolona 0.025% (c, l, u)	Flurandrenolida 0.025 a 0.5% (c, u)	Fluocinonida 0.05% (c, g, u, s)	Flurandrenolida 0.05% (l)
	Propionato de fluticasona 0.005% a 0.05% (u, c)	Halcinonida 0.1% (c, u)	Halobetasol 0.05% (c, u)
	Butirato de hidrocortisona 0.1% (c, u, s)	Acetónido de triamcinolona 0.5% (c, u)	
	Valerato de hidrocrotisona 0.2% (c, u)		
	Furoato de mometasona 0.1% (c, u, l)		
	Acetónido de triamcinolona 0.1 a 0.2% (c, u)		

Figura 43-9
Potencia de varios corticoesteroides tópicos. c = crema; g = gel; l = loción; s = solución; u = ungüento.

F. Corticoesteroides tópicos

Los corticoesteroides tópicos han sido una base del tratamiento de la psoriasis por más de 50 años y se usan también en muchos otros trastornos cutáneos. Los agentes disponibles difieren en sus potencias y están formulados en una variedad de formas de dosificación, lo que incluye soluciones, lociones, cremas, ungüentos, geles y champús (figura 43-9). Al unirse a los receptores de corticoesteroides intracelulares, estos agentes producen numerosos efectos que pueden ser benéficos para psoriasis, lo que incluye efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, inmunosupresores y vasoconstrictores. Los efectos adversos potenciales, en especial con el uso a largo plazo de los corticoesteroides potentes incluyen atrofia de la piel, estrías, erupciones acneiformes, dermatitis, infecciones locales e hipopigmentación. En niños, el uso excesivo de agentes potentes aplicados a una gran área de superficie puede causar toxicidad sistémica, lo que incluye posible depresión del eje hipotalámico-hipofisario suprarrenal y retraso del crecimiento.

G. Análogos de la vitamina D

Calcipotrieno y *calcitriol* son derivados sintéticos de la vitamina D_3 usados por vía tópica para tratar la psoriasis en placa. Inhiben la proliferación de queratinocitos, aumentando la diferenciación de queratinocitos e inhibir la inflamación. *Calcipotrieno* está disponible en formulaciones en crema, ungüento, solución y espuma y *calcitriol* está disponible como ungüento. Los efectos adversos potenciales incluyen prurito, sequedad, ardor, irritación y eritema.

VIII. AGENTES PARA ALOPECIA

La alopecia (calvicie) es la pérdida parcial o completa de pelo de áreas en que este suele crecer normalmente. El tipo más frecuente de alopecia es la alopecia androgénica (también conocida como alopecia de patrón masculino), que puede ocurrir en hombres o mujeres. Los agentes tricogénicos se usan para estimular el crecimiento de pelo y hacer más lenta la progresión de la alopecia.

A. Finasterida

Finasterida es un inhibidor oral de la reductasa 5-α que bloquea la conversión de testosterona al potente andrógeno dihidrotestosterona (DHT) 5-α. Las concentraciones elevadas de DHT pueden hacer que el folículo piloso se miniaturice y atrofie. *Finasterida* disminuye las concentraciones de DHT en el cuero cabelludo y el suero, con lo que inhibe un factor clave en la etiología de la alopecia andrógena. [Nota: *finasterida* se usa en mayores dosis para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (*véase* el capítulo 41)]. Los efectos adversos incluyen reducción de la libido, disminución de la eyaculación y disfunción eréctil. El fármaco no debe usarse o manejarse en el embarazo, ya que puede provocar hipospadias en el feto masculino. Al igual que *minoxidilo*, su uso debe continuarse para mantener los beneficios terapéuticos.

B. Minoxidilo

Se notó que *minoxidilo*, originalmente usado como antihipertensivo sistémico, tiene un efecto adverso de aumento del crecimiento del pelo. Este efecto adverso se convirtió en una aplicación terapéutica en el tratamiento de la alopecia. Para la pérdida de cabello, el fármaco está disponible como una espuma o solución tópica de venta libre, sin efectos hipotensores sistémicos. *Minoxidilo* es efectivo para detener la alopecia tanto en hombres como en mujeres y puede producir crecimiento del pelo en algunos pacientes. Aunque el mecanismo de acción no se conoce por completo, se cree que actúa, al menos en parte, al hacer más breve la fase de reposo del ciclo del pelo. El fármaco debe usarse de forma continua para mantener los efectos de crecimiento del pelo. Los principales efectos adversos incluyen eritema y prurito.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

43.1 ¿Cuál es correcto en relación con el uso de isotretinoína en el tratamiento del acné?

A. Se usa por vía tópica en el tratamiento del acné.
B. Actúa sobre todo en los receptores corticoesteroides.
C. Se usa para las formas más leves del acné.
D. Está contraindicado en el embarazo.

Respuesta correcta = D. Isotretinoína es un retinoide oral reservado para las formas más graves de acné. Los ácidos retinoicos desempeñan una función importante en la embriogénesis de los mamíferos. Las cantidades excesivas de retinoides como isotretinoína han mostrado que causan teratogenicidad, pero se desconoce el mecanismo molecular exacto.

43.2 ¿Qué fármaco es un antibiótico que se aplica por vía tópica y se cree que funciona mediante efectos antiinflamatorios para tratar la rosácea?

A. Brimonidina
B. Doxiciclina
C. Metronidazol
D. Peróxido de benzoílo

Respuesta correcta = C. Metronidazol es un agente antibacteriano usado por vía tópica para la rosácea. Se cree que funciona en la rosácea a través de efectos antiinflamatorios o inmunosupresores. Doxiciclina también se usa por sus efectos antiinflamatorios, pero se usa por vía oral más que por vía tópica.

43.3 ¿Qué fármaco se toma por vía oral para las formas más graves de psoriasis?

A. Etanercept
B. Calcipotrieno
C. Tazaroteno
D. Metotrexato

Respuesta correcta = D. Metotrexato se usa de forma más frecuente para el tratamiento sistémico de la psoriasis. Se utiliza en las formas más graves de la psoriasis y está disponible como una tableta oral y en inyección.

43.4 ¿Cuál es correcto en relación con los agentes tricogénicos?

A. Minoxidilo por vía tópica es conocido por sus efectos hipotensores.
B. Una vez que se ha establecido el recrecimiento del pelo con minoxidilo aplicado por vía tópica, el crecimiento del pelo se mantiene después de descontinuar su uso.
C. Finasterida inhibe la enzima reductasa 5-α que controla la producción de DHT a partir de testosterona.
D. Minoxidilo tanto oral como tópico suele usarse para la alopecia.

Respuesta correcta = C. La alopecia androgénica se relaciona con concentraciones de DHT y se sabe que finasterida inhibe la enzima reductasa 5-α requerida para la formación de DHT a partir de testosterona. Solo minoxidilo tópico se usa para el tratamiento de la alopecia. Tanto minoxidilo como finasterida deben continuarse para mantener los efectos del crecimiento de pelo.

43.5 Un niño de 12 años de edad tiene lesiones psoriásicas extensas que cubren su espalda. ¿Qué tratamiento tópico podría más probablemente, con su uso continuo, prevenir que alcanzara su talla total de adulto?

A. Propionato de clobetasol
B. Ácido salicílico
C. Calcipotrieno
D. Calcitriol

Respuesta correcta = A. El uso excesivo de corticoesteroides potentes aplicados a un área de superficie extensa puede causar toxicidad sistémica, lo que incluye retraso del crecimiento.

43.6 Una mujer de 17 años de edad tiene manchas oscuras en la cara después de la resolución de sus lesiones de acné. ¿Qué agente es la mejor opción para tratar el acné si uno de los objetivos del tratamiento es aclarar estas manchas?

A. Peróxido de benzoílo
B. Ácido azelaico
C. Clindamicina
D. Dapsona

Respuesta correcta = B. El ácido azelaico exhibe un efecto aclarador sobre la piel hiperpigmentada, que lo hace útil en pacientes que experimentan despigmentación como consecuencia del acné inflamatorio. Los otros agentes no aclaran la piel.

43.7 Una mujer de 26 años de edad se diagnostica con psoriasis pustulosa. Se va a casar en 1 año y le gustaría quedar embarazada y comenzar una familia luego de 1 año de matrimonio. ¿Qué agente debe evitarse para el tratamiento de su psoriasis debido a que la duración de su potencial teratógeno puede afectar sus planes para embarazarse?

A. Metotrexato
B. Acetónido de triamcinolona
C. Infliximab
D. Acitretina

Respuesta correcta = D. Acitretina es teratógeno y las mujeres deben evitar el embarazo por al menos 3 años después del uso de este fármaco (debido a la larga duración de su potencial teratógeno).

43.8 Un paciente ha estado usando minoxidilo tópico para manejar su calvicie durante varios años, pero quiere dejar de usar este medicamento. ¿Cuáles son las consecuencias probables de descontinuar este medicamento?

A. La alopecia se reanudará.
B. Se mantendrá el crecimiento del pelo.
C. El color del pelo comenzará a volverse gris.
D. La presión arterial aumentará.

Respuesta correcta = A. Minoxidilo tópico debe usarse de forma continua para mantener los efectos del crecimiento del pelo. Minoxidilo no afecta el color del pelo y minoxidilo tópico no afecta la presión arterial.

43.9 Una mujer de 16 años de edad tiene acné leve en la cara. ¿Qué agente es la opción menos apropiada para tratar su acné?

A. Peróxido de benzoílo
B. Clindamicina tópica
C. Doxiciclina oral
D. Adapaleno

Respuesta correcta = C. Los antibióticos orales, como doxiciclina, se reservan para el acné moderado a grave.

43.10 ¿Qué agente bacteriano tópico se dirige a las bacterias gramnegativas?

A. Gentamicina
B. Bacitracina
C. Mupirocina
D. Retapamulina

Respuesta correcta = A. Gentamicina interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas dirigiéndose a los microorganismos gramnegativos y a menudo se usa en combinación con otros agentes para tratar las infecciones cutáneas causadas por microorganismos gramnegativos.

Toxicología clínica

Dawn Sollee y Emily Jaynes Winograd

44

I. GENERALIDADES

Por cientos de años, los venenos y su estudio (toxicología) se han entrelazado en el rico tapiz de la experiencia humana. Homero y Aristóteles describieron las flechas envenenadas; Sócrates fue ejecutado con cicuta; la intoxicación con plomo puede haber contribuido a la caída del Imperio Romano; Marilyn Monroe, Elvis Presley y Michael Jackson murieron todos por sobredosis con medicamentos que se les habían recetado. Las toxinas pueden inhalarse, insuflarse (aspirarse), ingerirse por vía oral, inyectarse y absorberse por la piel (figura 44-1). La comprensión de los diversos mecanismos de toxicidad ayuda a desarrollar un abordaje al tratamiento. Este capítulo proporciona una revisión general del manejo de urgencia del paciente intoxicado, así como una breve revisión de algunas de las toxinas más frecuentes e interesantes, sus mecanismos, presentaciones clínicas y manejo clínico.

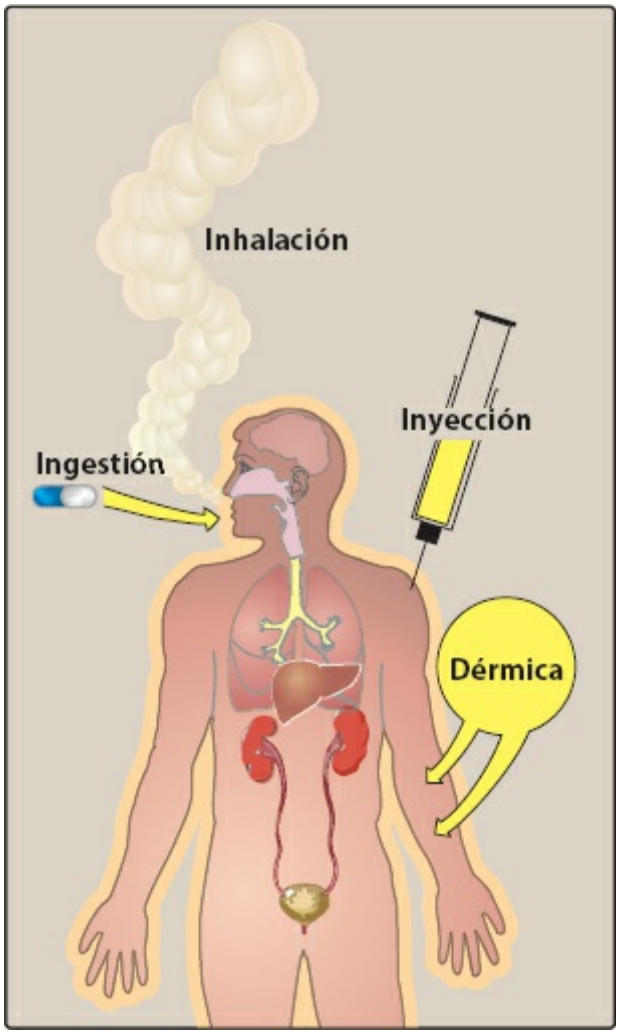


Figura 44-1
Vías de exposición para toxinas.

II. TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL PACIENTE INTOXICADO

El primer principio en el manejo del paciente intoxicado es tratar al paciente, no a la sustancia. Se valoran las vías respiratorias, la respiración y la circulación y se atienden antes que nada, junto con otro efecto tóxico que amenace la vida de forma inmediata (p. ej., aumentos o disminuciones profundos en la presión arterial, frecuencia cardiaca, respiraciones o temperatura corporal o cualquier disritmia peligrosa). Las alteraciones acidobásicas y electrolíticas, las concentraciones sanguíneas de *paracetamol* y salicilatos y los resultados de otros estudios de detección farmacológicos apropiados pueden valorarse en lo que se obtienen los resultados de laboratorio. Después de administrar oxígeno, obtener acceso intravenoso y colocar al paciente con un monitor cardiaco, el paciente intoxicado con estado mental alterado debe considerarse para la administración de un "coctel de coma". El coctel de coma consiste en dextrosa intravenosa para tratar hipoglucemia, una posible causa toxicológica del estado mental alterado, *naloxona* para tratar posible toxicidad por opioides o *clonidina* y *tiamina* para la encefalopatía de Wernicke inducida por etanol.

A. Descontaminación

Una vez que se estabiliza al paciente, puede ocurrir la descontaminación. Esto puede incluir enjuagar los ojos con solución salina o agua tibia a un pH neutro para exposiciones oculares, enjuagar la piel para exposiciones dérmicas o descontaminación gastrointestinal con lavado gástrico, carbón activado o irrigación total del intestino (utilizar solución de polietilenglicol equilibrada con electrólitos) para ingestiones. El tratamiento debe administrarse de preferencia en el lapso de 1 hora de la ingestión. Varias sustancias no se absorben con carbón activado (p. ej., plomo y otros metales pesados, *hierro, litio, potasio* y alcoholes), lo que limita el uso de carbón activado a menos que se hayan ingerido con otros productos al mismo tiempo.

B. Intensificar la eliminación

1. **Hemodiálisis:** la eliminación de algunos medicamentos/toxinas pueden incrementarse mediante hemodiálisis si se cumple con ciertas propiedades, como una baja unión a proteínas, volumen de distribución reducido, bajo peso molecular e hidrosolubilidad de la toxina. Algunos ejemplos de medicamentos o sustancias que pueden eliminarse con hemodiálisis incluyen etanol, etilenglicol, salicilatos, *teofilina, fenobarbital* y *litio*.

2. **Alcalinización urinaria:** la alcalinización de la orina favorece la eliminación de salicilatos o *fenobarbital.* El aumentar el pH urinario con *bicarbonato de sodio* intravenoso transforma el fármaco en una forma ionizada que previene la reabsorción, con lo que lo atrapa en la orina para excretarlo a través del riñón. El objetivo de pH urinario es 7.5 a 8, en tanto se asegura que el pH sérico no exceda 7.55.

3. **Carbón activado en dosis múltiples:** el carbón activado en dosis múltiples intensifica la eliminación de ciertos fármacos (p. ej., *teofilina, fenobarbital, digoxina, carbamazepina*). El carbón activado es extremadamente poroso y tiene un área de superficie amplia, que crea un gradiente a través de la luz intestinal. Los medicamentos atraviesan de áreas de concentración elevada a áreas baja concentración, lo que promueve que el medicamento absorbido cruce de regreso al intestino para ser adsorbido por el carbón activado. Además, el carbón activado bloquea la reabsorción de medicamentos que pasan por recirculación enterohepática (como *fenitoína*) al adsorber la sustancia al carbón activado (figura 44-2). Debe haber ruidos intestinales antes de cada dosis de carbón activado para prevenir obstrucción.

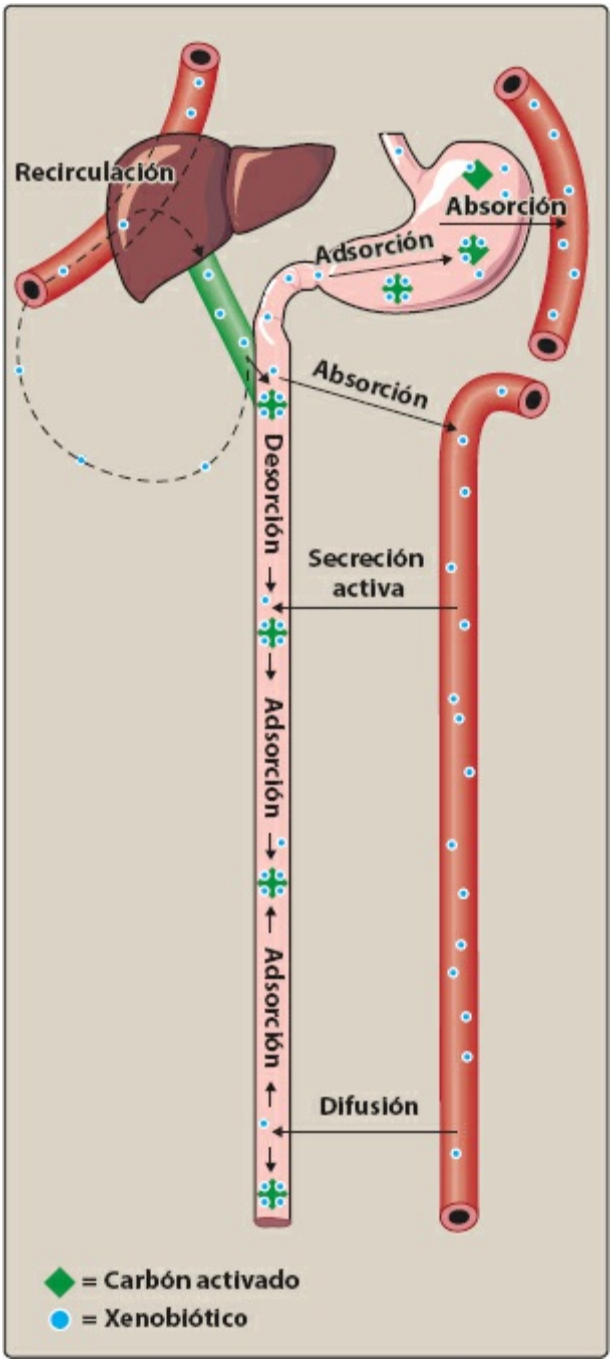


Figura 44-2
Mecanismo de múltiples dosis de carbón activado.

III. TOXICIDADES FARMACÉUTICAS Y OCUPACIONALES SELECTAS

A. Paracetamol

Paracetamol produce toxicidad cuando las vías metabólicas normales se saturan, lo que conduce a la producción de un metabolito hepatotóxico (*N*-acetil-*p*-benzoquinona imina, NAPQI) (figura 44-3). Después de dosis terapéuticas de *paracetamol*, el hígado genera glutatión, que destoxifica NAPQI. Sin embargo, en

sobredosis, glutatión se agota, dejando que el metabolito produzca toxicidad. Hay cuatro fases que suelen describir la toxicidad de *paracetamol* (figura 44-4). El antídoto para la toxicidad por *paracetamol, N-acetilcisteína (NAC)*, funciona como un precursor de glutatión y un sustituto de glutatión y ayuda con la sulfatación. *NAC* también funciona como un antioxidante para ayudar a la recuperación. *NAC* también puede funcionar como un antioxidante para ayudar en la recuperación. *NAC* es más efectiva cuando se inicia en un lapso de 8 a 10 horas de la ingestión. El nomograma de Rumack-Matthew (figura 44-5), que se basa en el momento de la ingestión y la concentración sérica de *paracetamol*, se utiliza después de una ingestión aguda para determinar si se requiere tratamiento con *NAC*. El nomograma es de ayuda para predecir toxicidad por *paracetamol* cuando las concentraciones pueden obtenerse 4 a 24 horas después de la ingestión.

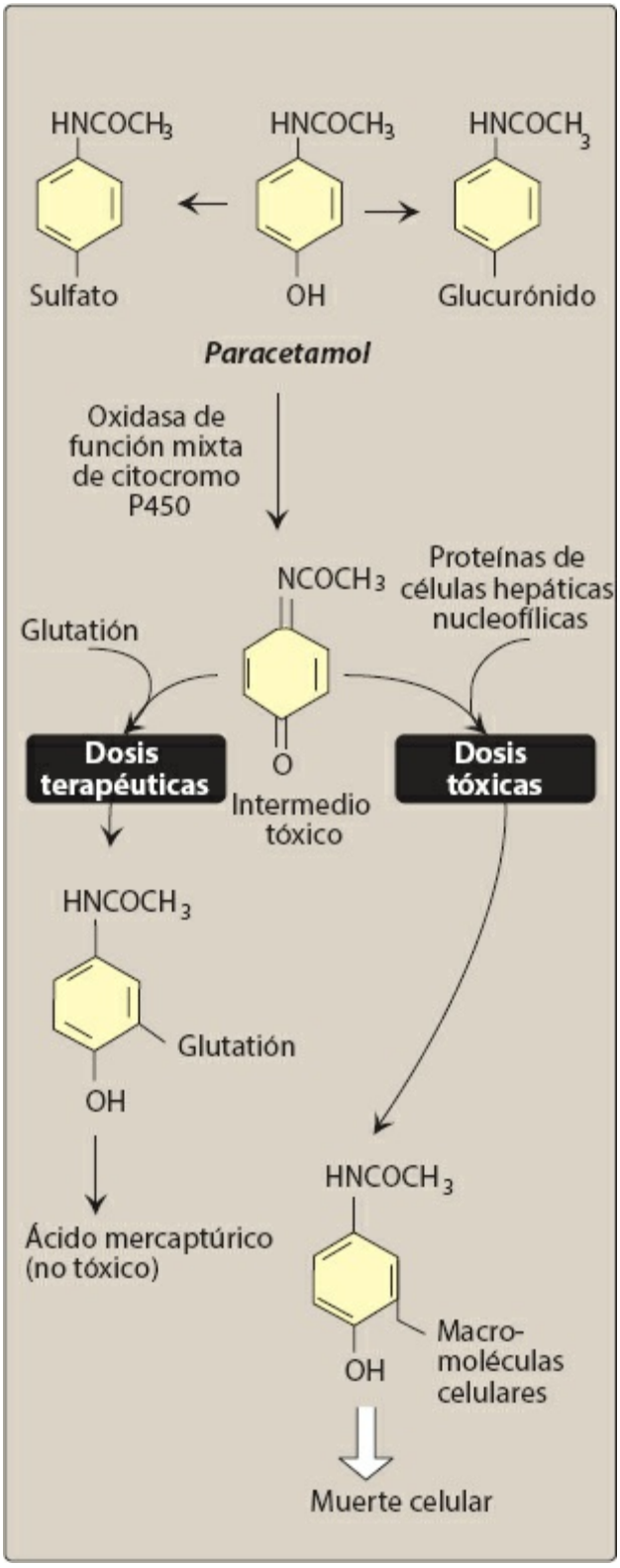


Figura 44-3
Metabolismo del *paracetamol*.

B. Alcoholes

1. **Metanol (alcohol metílico) y etilenglicol:** metanol se encuentra en productos como líquido para parabrisas y combustible de aviones a escala. Etilenglicol se encuentra con mayor frecuencia en el anticongelante para radiadores. Estos

alcoholes primarios son relativamente no tóxicos y muchos pueden causar depresión del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, metanol y etilenglicol se oxidan a productos tóxicos: ácido fórmico en caso de metanol y ácidos glicólico, glioxílico y oxálico en caso de etilenglicol. *Fomepizol* inhibe esta vía oxidativa al bloquear la deshidrogenasa de alcohol. [Nota: etanol es una alternativa si no se cuenta con *fomepizol*]. Previene la formación de metabolitos tóxicos y permite que los alcoholes originales sean excretados por el riñón (figura 44-6). A menudo se utiliza hemodiálisis para retirar los ácidos tóxicos que ya se produjeron. Además, se administran cofactores para promover el metabolismo a metabolitos no tóxicos (*folato* para metanol, *tiamina* y *piridoxina* para etilenglicol). Si no se trata, la ingestión de etanol puede producir ceguera, acidosis metabólica, convulsiones y coma. La ingestión de etilenglicol puede conducir a insuficiencia renal, hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia cardiaca.

2. **Isopropanol (alcohol para frotar, alcohol isopropílico):** este alcohol secundario se metaboliza a acetona a través de deshidrogenasa de alcohol. La acetona no puede oxidarse más a ácidos carboxílicos y, por lo tanto, no ocurre acidemia. Debido a que el alcohol isopropílico no se metaboliza a un metabolito tóxico, no se requiere un antídoto para tratar una ingestión de alcohol isopropílico. Isopropanol es un depresor conocido del SNC (aproximadamente dos veces más intoxicante que etanol) y un irritante gastrointestinal. Se brindan cuidados de apoyo en centros de tratamiento.

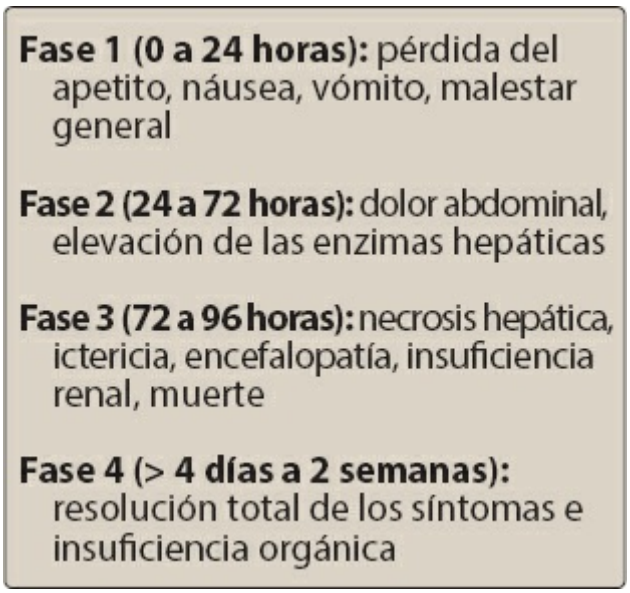


Figura 44-4
Fases de la toxicidad de *paracetamol*.

C. Monóxido de carbono

El monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro e insípido. Es un producto secundario natural de la combustión de materiales carbonáceos y fuentes frecuentes de este gas incluyen automóviles, calentadores mal ventilados, chimeneas, estufas de leña, calentadores de queroseno, incendios, carbón para

parrillas y generadores. Después de su inhalación, el monóxido de carbono se une rápidamente a hemoglobina para producir carboxihemoglobina. La afinidad de unión del monóxido de carbono con hemoglobina es de 230 a 270 veces mayor que la de oxígeno. En consecuencia, incluso concentraciones bajas de monóxido de carbono en el aire pueden producir concentraciones significativas de carboxihemoglobina. Además, el monóxido de carbono unido aumenta la afinidad de hemoglobina por oxígeno en los otros sitios de unión a oxígeno. Esta unión de alta afinidad del oxígeno impide la descarga de oxígeno en los tejidos, lo que reduce adicionalmente el suministro del mismo (figura 44-7). La presencia de esta sangre altamente oxigenada puede producir piel "rojo cereza". La toxicidad por monóxido de carbono también puede ocurrir después de la inhalación o ingestión de cloruro de metileno que se encuentra en removedores de pintura. Una vez que se absorbe, el cloruro de metileno se metaboliza a monóxido de carbono a través de la vía hepática del citocromo P450. Los síntomas de intoxicación por monóxido de carbono son consistentes con hipoxia, lo que incluye cefalea, disnea, letargo, confusión y somnolencia. Los mayores niveles de exposición pueden conducir a convulsiones, coma y la muerte. El manejo de un paciente intoxicado con monóxido de carbono incluye retirarlo sin demora de la fuente de monóxido de carbono y la administración de oxígeno a 100% con mascarilla sin rein-halación o por sonda endotraqueal. En pacientes con intoxicación grave, se recomienda oxigenación en una cámara hiperbárica.

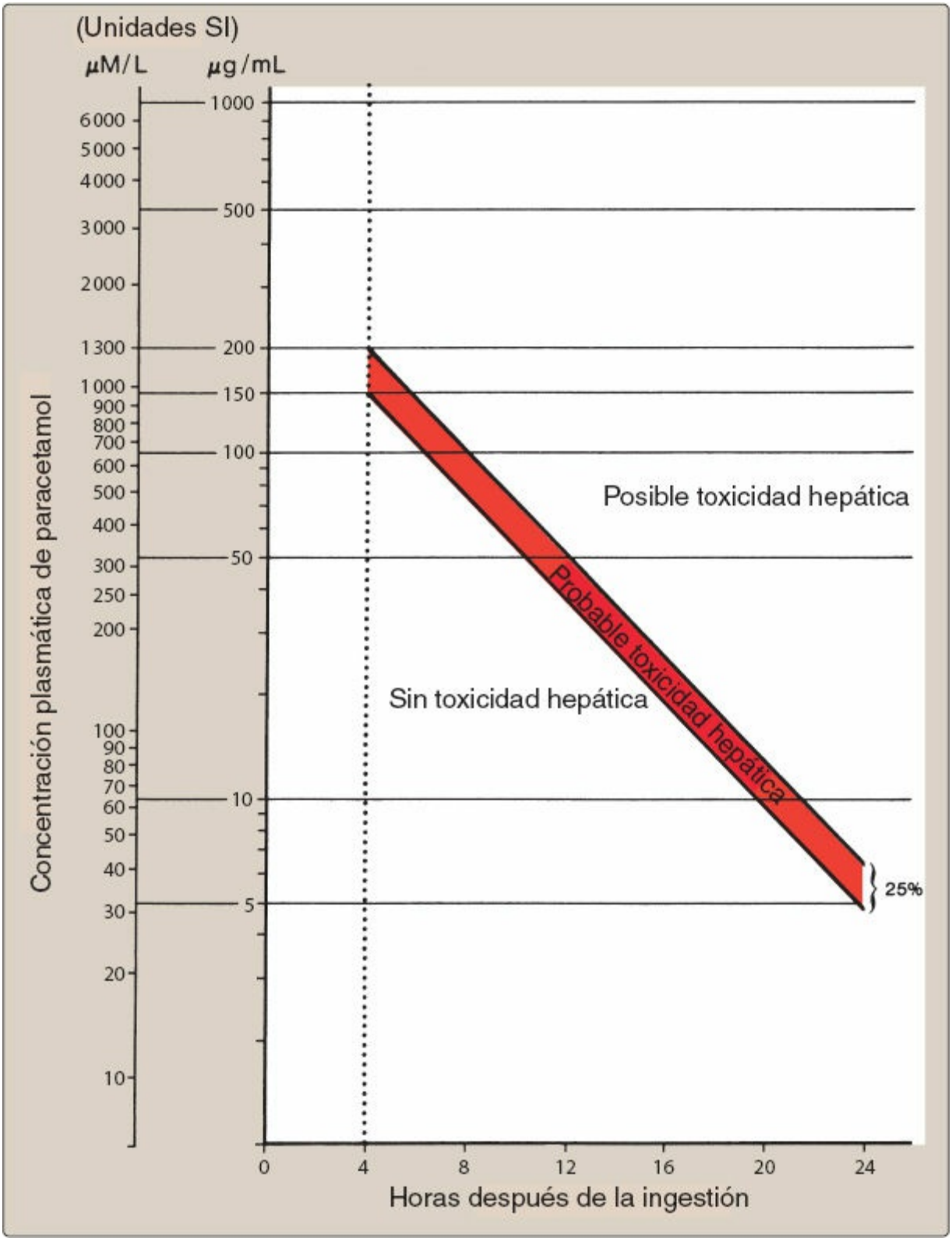


Figura 44-5
Nomograma de Rumack-Matthew para intoxicación con *paracetamol*. Gráfica de la concentración de *paracetamol* frente al tiempo después de la exposición para predecir la toxicidad potencial y el uso de antídoto. Reimpreso de B. H. Rumack. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am*. 33: 691 (1986), con autorización.

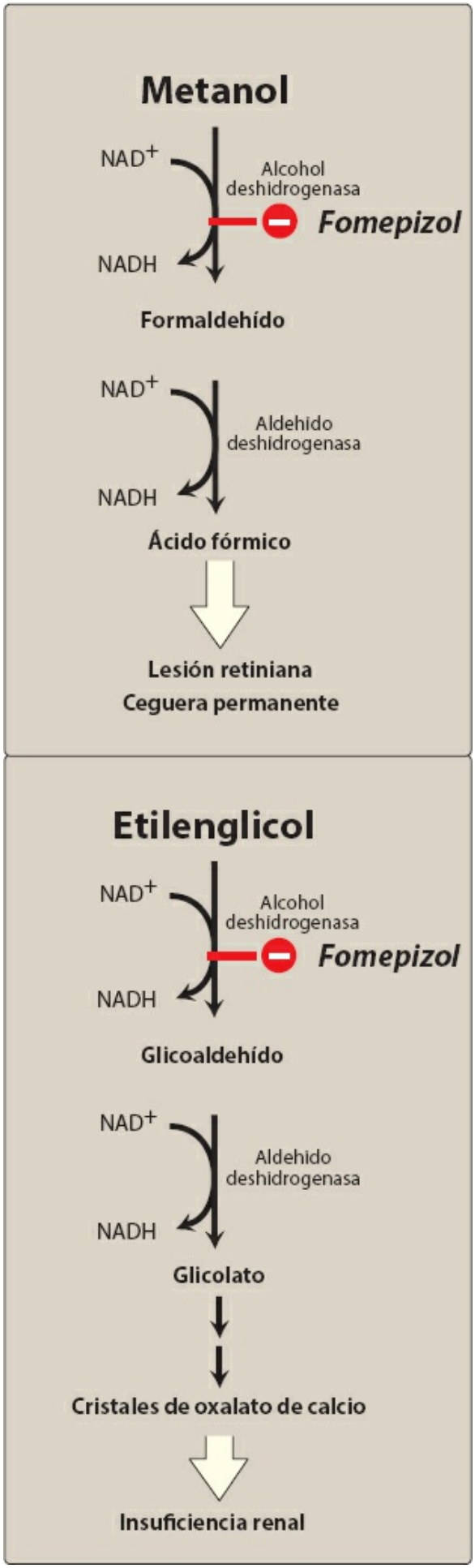

Metanol
NAD+
Alcohol deshidrogenasa
Fomepizol
NADH
Formaldehído
NAD+
Aldehido deshidrogenasa
NADH
Ácido fórmico
Lesión retiniana
Ceguera permanente
Etilenglicol
NAD+
Alcohol deshidrogenasa
Fomepizol
NADH
Glicoaldehído
NAD+
Aldehido deshidrogenasa
NADH
Glicolato
Cristales de oxalato de calcio
Insuficiencia renal

Figura 44-6
Metabolismo de metanol y etilenglicol.

D. Cianuro

El cianuro es uno de los productos tóxicos de la combustión producido durante los incendios caseros. Su toxicidad principal ocurre como un resultado de la inactivación de la enzima oxidasa de citocromo (citocromo a_3), lo que conduce a la inhibición de la respiración celular. Por lo tanto, incluso en presencia de oxígeno, los tejidos con una alta demanda de oxígeno como el cerebro y el corazón se ven afectados de forma adversa. La muerte puede ocurrir en poco tiempo debido a que se detiene la fosforilación oxidativa y la producción de adenosín trifosfato. El antídoto, *hidroxicobalamina* (vitamina B_{12a}), se administra por vía intravenosa para unir el cianuro y producir *cianocobalamina* (vitamina B_{12}) sin los efectos adversos de hipotensión o producción de metahemoglobina que se ven con antídotos más antiguos. El equipo más antiguo para antídoto de cianuro consiste de *nitrito de sodio* para formar cianometahemoglobina y *tiosulfato de sodio* para acelerar la producción de tiocianato, que es mucho menos tóxico que cianuro y se excreta sin demora en la orina. Para evitar que la capacidad transportadora de oxígeno se vuelva demasiado baja en pacientes con inhalación de humo y toxicidad de cianuro, la inducción de metahemoglobina con *nitrito de sodio* debe evitarse a menos que la concentración de carboxihemoglobina sea menor de 10%.

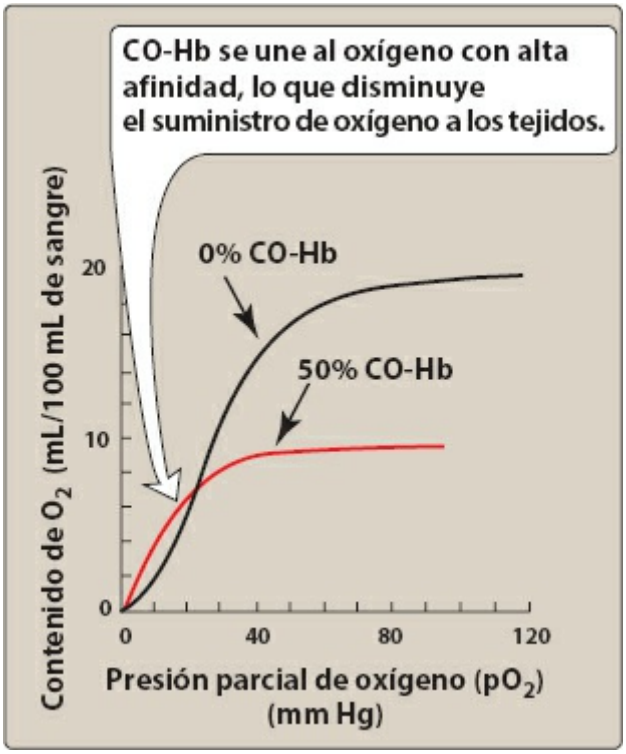


Figura 44-7
Efecto del monóxido de carbono sobre la afinidad de oxígeno de la hemoglobina. CO-Hb = carbono monoxihemoglobina.

E. Hierro

La incidencia de toxicidad pediátrica por hierro ha disminuido en gran medida durante las últimas dos décadas debido a la educación y los cambios en el empaque y etiquetado de los productos de hierro. El hierro es radiopaco y puede observarse en radiografías abdominales si el producto contiene una concentración suficiente de hierro elemental. Los efectos tóxicos pueden esperarse con ingestiones tan pequeñas como de 20 mg/kg de hierro elemental y las dosis de 60 mg/kg pueden ser letales. Cada sal de hierro contiene una concentración diferente de hierro elemental (figura 44-8). Debe obtenerse una concentración sérica de hierro, debido a que las concentraciones entre 500 y 1 000 µg/dL se han relacionado con choque y las concentraciones mayores de 1 000 µg/dL con la muerte. Los pacientes con toxicidad por hierro suelen presentarse con náusea, vómito y dolor abdominal. Dependiendo de la cantidad de hierro elemental ingerido, el paciente puede experimentar un periodo latente o puede evolucionar con rapidez a hipovolemia, acidosis metabólica y coagulopatía. A la larga, pueden ocurrir insuficiencia hepática e insuficiencia multisistémica, coma y la muerte. *Deferoxamina*, un quelante específico de hierro, se une al hierro libre, creando ferrioxamina, que se excreta en la orina. Puede ocurrir hipotensión si se administran bolos intravenosos rápidos de *deferoxamina* en lugar de una infusión continua.

Contenido	Hierro elemental (%)
Fumarato ferroso	33
Gluconato ferroso	12
Sulfato ferroso	20

Figura 44-8
Hierro elemental contenido en varias preparaciones de hierro.

F. Plomo

El plomo es ubicuo en el ambiente, con fuentes de exposición que incluyen pintura vieja, agua para beber, contaminación industrial y polvo contaminado. La mayoría de la exposición crónica al plomo ocurre con sales de plomo inorgánicas, como las que se encuentran en la pintura de casas construidas antes de 1978. Los adultos absorben alrededor de 10% del plomo ingerido, en tanto que los niños absorben alrededor de 40%. Las formas inorgánicas de plomo se distribuyen inicialmente a los tejidos blandos y se distribuyen más lentamente al hueso, dientes y pelo. El plomo altera la formación de hueso y causa un aumento en el depósito en huesos que puede observarse en las radiografías. El plomo ingerido es radiopaco y puede aparecer en la radiografía abdominal si está presente en las vías gastrointestinales. El plomo tiene una vida media aparente de alrededor de 1 a 2 meses, en tanto que su vida media en hueso es de 20 a 30 años. La exposición crónica al plomo puede tener efectos graves en varios tejidos (figura 44-9). Los síntomas tempranos de la toxicidad por plomo pueden incluir molestias y estreñimiento (y en ocasiones

diarrea), en tanto que las exposiciones mayores pueden producir espasmos intestinales dolorosos. Los efectos del SNC por el plomo incluyen cefaleas, confusión, torpeza, insomnio, fatiga y concentración alterada. A medida que la enfermedad evoluciona, pueden ocurrir convulsiones clínicas y coma. La muerte es rara, considerando la capacidad de tratar la intoxicación por plomo con tratamiento quelante. Las concentraciones sanguíneas de 5 a 20 µg/dL en niños han mostrado que reducen el coeficiente intelectual en ausencia de otros síntomas. Por último, el plomo puede causar anemia hipocrómica microcítica como resultado de una vida eritrocítica abreviada y la alteración de la síntesis de heme.

Figura 44-9
Comparación de efectos del plomo en niños y adultos. De los Centers for Disease Control and Prevention. http://wonder.cdc.gov/.

Pueden utilizarse múltiples quelantes en el tratamiento de la toxicidad por plomo. Cuando las concentraciones son mayores de 45 µg/dL, pero menores de 70 µg/dL en niños, *succímero* (*ácido dimercaptosuccínico [DMSA]*), un quelante oral, es el tratamiento de elección. Con concentraciones de plomo mayores de 70 µg/dL o si hay encefalopatía, se requiere tratamiento parenteral dual con *dimercaprol* administrado por vía intramuscular y *edetato disódico de calcio* administrado por vía intravenosa. *Dimercaprol* se suspende en aceite de cacahuate y no debe administrarse a quienes tienen alergia al cacahuate.

G. Insecticidas de organofosfato y carbamato

Estos insecticidas ejercen su toxicidad a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa, con acumulación subsecuente de acetilcolina en exceso, lo que produce efectos nicotínicos (midriasis, fasciculaciones, debilidad muscular, taquicardia, hipertensión) y muscarínicos (diarrea, micción, miosis, bradicardia, broncorrea, emesis, lagrimeo, salivación). Los carbamatos se unen de forma reversible a acetilcolinesterasa, en tanto que los organofosfatos pasan por un proceso de envejecimiento para finalmente inactivar de forma irreversible la enzima. Los agentes nerviosos organofosforados, como sarín, somán y tabún, tienen el mismo mecanismo de acción, pero el proceso de envejecimiento es mucho más rápido comparado con los insecticidas. *Atropina*, un antagonista del receptor muscarínico, y *pralidoxima*, es una oxima para reactivar la colinesterasa, deben administrarse por vía intravenosa o intramuscular para tratar los efectos muscarínicos y nicotínicos, respectivamente (*véase* el capítulo 4).

IV. ANTÍDOTOS

Se han desarrollado antídotos químicos específicos para intoxicación para una variedad de sustancias químicas o clases de agentes tóxicos (figura 44-10). Esta lista no incluye a todos los existentes.

SUSTANCIA TÓXICA	ANTÍDOTO(S)
Paracetamol	*N-acetilcisteína*
Agentes anticolinérgicos (antihistamínicos, etc.)	*Fisostigmina*
Arsénico	*Dimercaprol, succímero (ácido dimercaptosuccínico, DMSA), dimercaprol*
Benzodiazepinas	*Flumazenilo*
Monóxido de carbono	Oxígeno (± cámara hiperbárica)
Cianuro	*Hidroxicobalamina, nitrito sódico y tiosulfato sódico*
Dabigatrán	*Idarucizumab*
Digitálicos	*Digoxina inmunitaria Fab*
Heparina	*Sulfato de protamina*
Ácido fluorhídrico	*Calcio*
Hierro	*Deferoxamina*
Isoniacida y hongos *Gyromitra*	*Piridoxina*
Plomo	*Edetato disódico de calcio, dimercaprol, succímero (dímero-ácido captosuccínico, DMSA)*
Metanol y etilenglicol	*Fomepizol*
Metahemoglobinemia	*Azul de metileno*
Opioides, *clonidina*	*Naloxona*
Organofosfatos, gases nerviosos	*Atropina, pralidoxima*
Warfarina	*Vitamina K1 (fitonadiona)*

Figura 44-10
Antídotos frecuentes.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

44.1 Un niño de 3 años de edad llega a la sala de urgencias con su madre, quien informa que ha estado llorando de forma continua y "no ha querido jugar o comer" en los últimos días. También menciona que no ha presentado sus movimientos intestinales regulares, sobre todo con estreñimiento y en ocasiones con diarrea y a menudo se queja de dolor abdominal. El niño ahora tiene un nivel de consciencia alterado, cuesta trabajo mantenerlo alerta y empieza a presentar convulsiones. El médico descarta infección y otras causas médicas. Al preguntarle, la madre menciona que su casa está en un vecindario viejo, que su casa no se ha remodelado ni repintado desde la década de 1940 y que la pintura se está descarapelando alrededor de las ventanas y las puertas. Por lo demás, el niño está respirando por sí solo y orina de forma normal. ¿Qué toxina esperaría que esté produciendo estos efectos graves en este niño?

A. Hierro
B. Plomo
C. Monóxido de carbono
D. Cianuro

Respuesta correcta = B. La intoxicación con plomo es frecuente en niños que viven en casas viejas pintadas antes de que se eliminara el plomo de la pintura. Los residuos de pintura seca pueden ser inferidos fácilmente por los niños pequeños y las concentraciones excesivamente elevadas pueden llevar a los signos y síntomas descritos más torpeza, confusión, cefalea, coma, estreñimiento, espasmos intestinales y anemia. La muerte es rara cuando se instituye el tratamiento con quelación. El hierro puede producir dolor abdominal, pero es más frecuente que cause diarrea, vómito y pérdida de volumen. El monóxido de carbono afectaría a todas las personas que viven en la misma casa, dependiendo de la fuente. Los efectos clínicos del monóxido de carbono incluirían cefalea, náusea y depresión del SNC. Si tuviera intoxicación por cianuro, la muerte hubiera ocurrido poco después de un paro respiratorio, detenerse la fosforilación oxidativa y la síntesis de adenosín trifosfato, pero este niño ha mostrado síntomas a lo largo de varios días.

44.2 Un joyero de 41 años de edad se presenta a la sala de urgencias después de que un colega lo encontró inconsciente en el piso de su negocio. El colega indica que el paciente había estado quejándose de tener frío por la mañana alrededor de las 8 a. m. (la calefacción estaba descompuesta y la temperatura en el exterior era de 1 °C) y desde el mediodía, se ha estado quejando de cefalea, somnolencia, confusión y náusea. El médico nota que tiene piel color rojo cereza. ¿Cuál es la toxina que más probablemente cause sus signos y síntomas?

A. Etilenglicol
B. Cianuro
C. Paracetamol
D. Monóxido de carbono

Respuesta correcta = D. Aunque los relojeros y otros profesionales que usan electroplacas pueden tener un mayor riesgo de exposición a cianuro debido a que muchos baños de placas usan ingredientes que contienen cianuro (p. ej., cianuro de potasio), este paciente muestra signos de intoxicación por monóxido de carbono, como piel rojo cereza, cefalea, confusión, náusea y somnolencia que llevan a inconsciencia. Los antecedentes también nos hacen pensar que esta persona puede haber estado usando un calentador para permanecer abrigado, lo que sería consistente con la descripción. Deben obtenerse las concentraciones de carboxihemoglobina para confirmar la exposición. El cianuro en dosis bajas por una exposición ocupacional de este tipo puede presentarse como pérdida de la consciencia, rubor, cefalea y confusión. De forma crónica, los trabajadores pueden desarrollar un exantema después de manejar soluciones con cianuro. Asimismo, puede haber un olor de almendras amargas. Pueden obtenerse una gasometría arterial y otra venosa y compararse para determinar si hay cianuro (estaría presente una falta de extracción de oxígeno en el lado venoso). La toxicidad por etilenglicol puede causar alteraciones en el estado mental, pero los

antecedentes no incluyen nada que sugiera una ingestión tóxica de alcohol. La toxicidad por paracetamol no es consistente con esta presentación.

44.3 Un migrante de 50 años de edad que trabaja en el campo se presenta en la sala de urgencias y se queja de diarrea, lagrimeo, náusea y vómito y sudoración. El médico nota que en general se ve ansioso y tiene fasciculaciones finas en los músculos de la parte superior del tórax, así como pupilas en alfiler. ¿Qué antídoto debe recibir primero?

A. *N*-acetilcisteína
B. Nitrito de sodio
C. Deferoxamina
D. Atropina

Respuesta correcta = D. Atropina es apropiada para este paciente, que tiene síntomas consistentes con intoxicación por organofosfato (insecticida). Puede usarse la nemotecnia DMMBBELS (diarrea, micción, miosis, broncorrea/bradicardia, emesis, lagrimeo, salivación) para recordar los signos y síntomas de toxicidad colinérgica. Un antídoto anticolinérgico, atropina, controla estos síntomas muscarínicos, en tanto que el antídoto pralidoxima trata los síntomas nicotínicos, como fasciculaciones (sacudidas musculares involuntarias o espasmos). *N*-acetilcisteína es el antídoto para sobredosis de paracetamol y actúa como un donador de sulfhidrilo. El nitrito de sodio es uno de los antídotos incluidos en el antiguo equipo de antídoto para cianuro (nitrito de sodio y tiosulfato de sodio). Deferoxamina es el agente quelante para hierro.

44.4 Un hombre de 45 años de edad se presentó en la sala de urgencias 18 horas después de ingerir un producto desconocido. A la presentación, se encuentra taquicárdico, hipertenso, taquipneico y quejándose de dolor en el flanco. Se obtiene un panel metabólico y el paciente tiene importante acidosis de brecha aniónica, un aumento de creatinina e hipocalciemia. ¿Qué sustancia es más probable que haya ingerido?

A. Metanol
B. Paracetamol
C. Etilenglicol
D. Hierro

Respuesta correcta = C. Etilenglicol produce una acidosis metabólica por los metabolitos tóxicos. La formación de cristales de oxalato de calcio, que pueden encontrarse en el análisis de orina, conduce a hipocalcemia e insuficiencia renal. El esquema de tratamiento para este paciente incluiría fomepizol intravenoso, si aún hubiera presencia del compuesto original, y hemodiálisis. Metanol también puede producir acidosis metabólica, pero su órgano objetivo de toxicidad son los ojos en lugar de los riñones, como sucede con etilenglicol. La toxicidad por paracetamol puede producir dolor en el cuadrante superior en las primeras 24 horas, pero no suelen encontrarse anormalidades de los signos vitales durante este periodo. La toxicidad por hierro también produce una acidosis metabólica y taquicardia. Sin embargo, no ocurre hipocalcemia.

44.5 Una mujer de 27 años de edad se presenta a la sala de urgencias 6 horas después de que se informa que ha ingerido 20 tabletas de paracetamol de 500 mg. Se obtiene sangre para las concentraciones de paracetamol, pero debe enviarse a otro laboratorio y no se tendrán los resultados de vuelta sino hasta en otras 6 horas. ¿Cuál es el siguiente paso más apropiado en el manejo de esta paciente?

A. Administrar una dosis de carbón activado.
B. Comenzar con tratamiento empírico con *N*-acetilcisteína.
C. Esperar a tener los resultados de las concentraciones y entonces decidir qué hacer.
D. Obtener un nivel NAPQI.

Respuesta correcta = B. *N*-acetilcisteína debe iniciarse de forma empírica con base en los antecedentes y después, en cuanto se tengan los resultados de las concentraciones y se hayan graficado en un nomograma de Rumack-Matthew, puede tomarse una decisión final sobre si continuar el tratamiento. El carbón activado no sería de ninguna utilidad 6 horas después de la ingestión de paracetamol. La ventana de tiempo óptima para administrar *N*-acetilcisteína es en un lapso de 8 a 10 horas posteriores a la ingestión. Así, esperar a tener los resultados de las concentraciones pondría al paciente en más de 12 horas después de la ingestión. Por lo tanto, el iniciar tratamiento con *N*-acetilcisteína debe ocurrir, de ser posible, durante la ventana de tiempo óptima. Los médicos son incapaces de obtener un nivel NAPQI y por lo tanto no pueden usarlo para

guiar el tratamiento.

44.6 Una niña de 15 años de edad se presenta a la sala de urgencias con depresión del SNC. Se encuentra un poco bradicárdica y ligeramente hipotensa. Al preguntarle con más detalle, la madre admite que la paciente fue encontrada con un frasco abierto de clonidina. ¿Qué antídoto sería benéfico para esta paciente?

A. Flumazenilo
B. Atropina
C. Deferoxamina
D. Naloxona

Respuesta correcta = D. Naloxona tiene una tasa de reversión de los efectos del SNC de aproximadamente 50% en las ingestiones de clonidina. Flumazenilo revierte las benzodiazepinas y no tiene efecto sobre clonidina. Atropina es un agente anticolinérgico y no mejoraría la depresión del SNC. Deferoxamina es un quelante para hierro.

44.7 Una mujer de 45 años de edad se presenta a la sala de urgencias con una queja de vómito persistente. La paciente parece estar intoxicada, pero las concentraciones de etanol regresan negativas y su panel metabólico básico es intrascendente. ¿Qué sustancia es pro-bable que haya ingerido?

A. Alcohol isopropílico
B. Metanol
C. Etilenglicol
D. Etanol

Respuesta correcta = A. El alcohol isopropílico produce dos veces más depresión del SNC que etanol y se sabe que causa molestias GI. El alcohol isopropílico se metaboliza a acetona, por lo que no ocurre una acidosis metabólica (que es en contraste a la acidosis generada por el metanol y el etilenglicol). La concentración de etanol fue negativa, eliminando a etanol como una ingestión.

44.8 Un niño de 5 años de edad es llevado en busca de atención médica por ser irritable y presentar retraso del crecimiento. Se encuentra somnoliento y sus signos vitales son normales. El médico lo diagnostica con toxicidad por plomo cuando las concentraciones de plomo resultan ser de 75 μg/dL. ¿Qué esquema de quelación debe iniciarse?

A. Dimercaprol
B. Edetato sódico de calcio
C. Tanto dimercaprol como edetato disódico de calcio
D. Succímero

Respuesta correcta = C. El tratamiento parenteral dual con dimercaprol y edetato disódico de calcio está indicado para encefalopatía si está presente o si la concentración de plomo es mayor de 70 μg/dL en un niño. Se inicia tratamiento intramuscular con dimercaprol 4 horas antes de la administración intravenosa de edetato disódico de calcio cuando se requieren ambos medicamentos. Se utiliza succímero (ácido dimercaptosuccínico, DMSA) cuando las concentraciones de plomo son mayores de 45 μg/dL pero menores de 70 μg/dL sin encefalopatía.

44.9 Un niño sano de 2 años de edad ingirió una de las tabletas de 2 mg de clonazepam de su madre hace 1 hora. El niño fue llevado a la sala de urgencias con depresión del SNC pero una frecuencia cardiaca y una presión arterial normales. Su prueba de glucosa rápida también es normal. ¿Qué antídoto puede ser de ayuda?

A. Flumazenilo
B. Naloxona
C. Fisostigmina
D. Fomepizol

Respuesta correcta = A. Flumazenilo es un antagonista competitivo de benzodiazepinas que revierte la depresión del SNC de benzodiazepinas como clonazepam. Después de la administración de flumazenilo,

suele ocurrir resedación, debido a que la duración de las benzodiazepinas es más prolongada que la de flumazenilo. Naloxona revierte los efectos de los opioides y clonidina, no benzodiazepinas. Fisostigmina es el antídoto para la toxicidad por anticolinérgicos. Fomepizol es el antídoto para toxicidad por metanol o etilenglicol.

44.10 Un hombre de 47 años de edad con antecedentes de un trastorno convulsivo, con mantenimiento usando fenitoína, se presentó a la sala de urgencias con toxicidad con salicilato. La concentración de salicilato fue 50 mg/ dL (intervalo terapéutico de 15 a 35 mg/dL) y la concentración de fenitoína fue de 15 mg/L (intervalo terapéutico de 10 a 20 mg/L). ¿Qué tratamiento puede considerarse para aumentar la eliminación de salicilato sin impactar a fenitoína?

A. Múltiples dosis de carbón activado.
B. Alcalinización de la orina.
C. Irrigación de todo el intestino.
D. Acidificación de la orina.

Respuesta correcta = B. La alcalinización de la orina incrementa la eliminación del salicilato pero no afecta las concentraciones terapéuticas de fenitoína. Las dosis múltiples de carbón activado reducirían la concentración de ambos medicamentos, lo que haría que fenitoína fuera subterapéutica. La irrigación de todo el intestino es otra modalidad de descontaminación que incluye la administración de grandes cantidades (de hasta 2 L/h en adultos) de una solución electrolítica equilibrada con polietilenglicol mediante sonda nasogástrica hasta que el paciente genera un efluente rectal claro.

Sustancias de abuso

45

Carol Motycka y Joseph Spillane

I. GENERALIDADES

Un niño inhala vapores de pintura para escapar momentáneamente a su alrededor cargado de pobreza; un nuevo pandillero fuma crack con sus amigos para sentir que pertenece; una niña curiosa toma un "molly" para ver qué se siente; un individuo que abusa de los medicamentos prescritos se inyecta *heroína* mezclada con *fentanilo* para sustituir las pastillas para el dolor que cada vez es más difícil obtener; y un viudo solitario toma otro trago de alcohol para ayudarse a recordar el pasado y olvidar el presente. En cada uno de estos casos se están usando sustancias químicas para efectos no terapéuticos en el cuerpo o la mente. El uso excesivo o inapropiado de medicamentos o *etanol* (popularmente conocido como alcohol) para intoxicarse o por sus efectos que alteran la mente se considera un uso inadecuado de sustancias y se considera que quienes consumen sustancias de forma inadecuada presentan un trastorno de consumo de sustancias. En la figura 45-1 se proporciona una lista de las sustancias comunes de abuso.

Los trastornos de consumo de sustancias ocurren de muchas formas y sus efectos se han observado a lo largo de toda la historia de la humanidad. La atracción de las sustancias adictivas sigue impactando a las personas en la actualidad. En 2015, aproximadamente 10.1% de la población en Estados Unidos eran usuarios de alguna forma de sustancia ilícita (figura 45-2), también se encontró que 6.2% presentaba un trastorno en el consumo de alcohol y 4.7% usaba de forma inadecuada los medicamentos prescritos. Las sustancias de abuso se han vuelto cada vez más potentes y sus vías de administración se han vuelto cada vez más efectivas, lo que resulta en mayores riesgos de adicción (figura 45-3) y toxicidad. En este capítulo se analizan algunos efectos de los métodos, mecanismos y manifestaciones clínicas de toxicidad de sustancias de abuso frecuentes.

Figura 45-1
Resumen de sustancias de abuso frecuente.

II. SIMPATICOMIMÉTICOS

Los simpaticomiméticos son estimulantes que imitan el sistema nervioso simpático, produciendo respuestas de "pelea o huida". Los simpaticomiméticos suelen producir un incremento relativo en los neurotransmisores adrenérgicos en el sitio de acción (figura 45-4), lo que causa efectos como taquicardia, hipertensión, hipertermia y taquipnea. Estos agentes provienen de fuentes naturales, como plantas, o se sintetizan en laboratorios legales o clandestinos. Sin considerar su efecto estimulante, muchos de estos agentes tienen una capacidad sorprendente para producir placer. En consecuencia, su potencial adictivo y su valor monetario en el mercado ilícito ofrecen un considerable motivo de ganancia.

Figura 45-2
Uso en el mes previo de drogas ilícitas entre personas de 12 años de edad y mayores. Las drogas ilícitas incluyen marihuana/hachís, *cocaína* (lo que incluye crack), *heroína*, alucinógenos, inhalantes o psicoterapéuticos de prescripción usados con fines no médicos.

A. Cocaína

La *cocaína* se deriva del arbusto de la coca (*Erythroxylum coca*) que crece en la base de los Andes en Sudamérica. Causa estimulación del sistema nervioso central (SNC) al inhibir la recaptación de norepinefrina en la neurona adrenérgica, con lo que aumenta la disponibilidad de catecolaminas en la sinapsis. Se cree que la profunda capacidad de la *cocaína* para estimular el centro del placer del cerebro humano resulta de la inhibición de la recaptación de dopamina y serotonina. La *cocaína* tiene biodisponibilidad mínima cuando se toma por vía oral. En lugar de ello, el polvo de clorhidrato de *cocaína* se inhala o se disuelve y se inyecta. El polvo de *cocaína* no puede fumarse de forma efectiva y se destruye al calentarlo. Sin embargo, la *cocaína* en crack, una forma alcaloidal, puede fumarse. El fumar es una vía extremadamente efectiva de administración, debido a que los pulmones están abundantemente perfundidos con sangre y transportan la droga en segundos a su sitio de acción en el cerebro. Esto causa una intensa euforia o “ajetreo” que va seguida rápidamente por una intensa disforia o "estruendo". Este inmediato reforzamiento positivo, va seguido rápidamente por un reforzamiento negativo que hace que la droga, en especial en esta forma, sea tan adictiva. Al igual que la mayoría de las sustancias de abuso, el polvo de *cocaína* callejero y el crack suelen adulterarse para aumentar su volumen, imitar su acción y de este modo incrementar su rentabilidad.

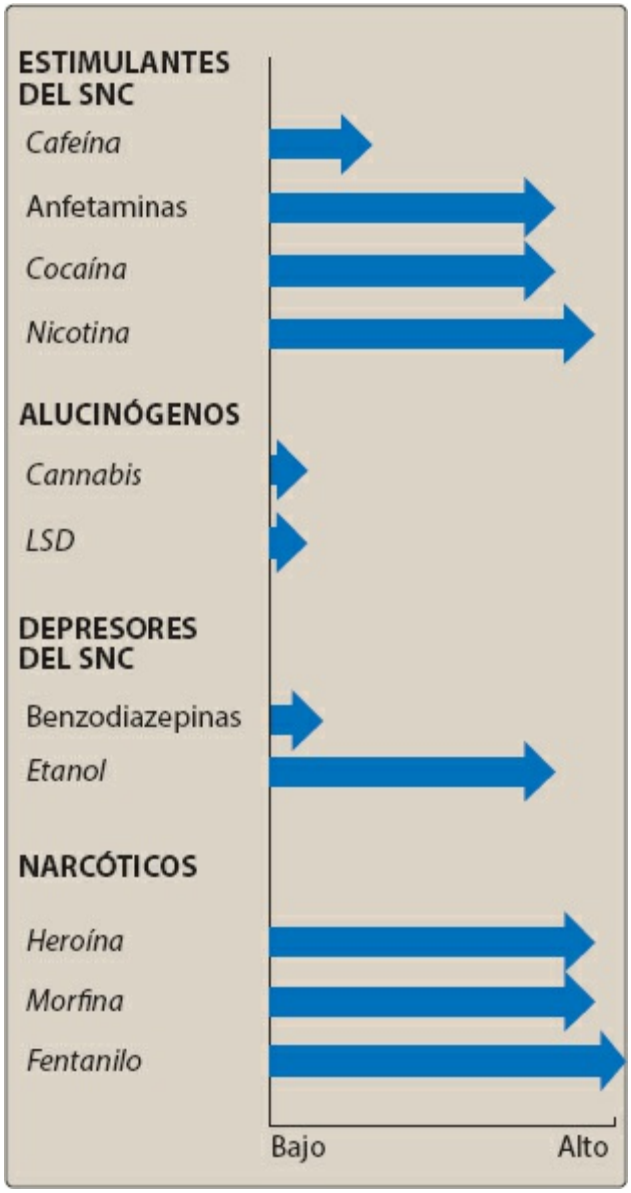


Figura 45-3
Potencial relativo de dependencia física de sustancias de abuso frecuentes.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por *cocaína* son una función de sus efectos estimulantes. Los motivos frecuentes para que los usuarios de *cocaína* se presenten a la sala de urgencias incluyen quejas psiquiátricas (depresión precipitada por disforia por *cocaína*, agitación/paranoia), convulsiones, hipertermia y dolor torácico. La hipertermia se debe a estimulación del SNC inducida por *cocaína* que aumenta la producción de calor y los efectos vasoconstrictores de *cocaína* que minimizan la capacidad de disipar calor. El dolor torácico relacionado con *cocaína* puede ser dolor de naturaleza muscular cardiaco, ya que *cocaína* causa vasoconstricción de las arterias coronarias y acelera el proceso aterosclerótico. Con frecuencia, *cocaína* se consume con *etanol*, que crea el metabolito secundario cocaetileno. El metabolito es cardiotóxico y contribuye adicionalmente a los problemas cardiacos relacionados con el consumo de *cocaína*. El dolor torácico por *cocaína* también puede relacionarse con daño pulmonar causado por la inhalación de esta sustancia impura calentada. Las convulsiones por *cocaína* son una extensión

natural del efecto estimulante del SNC (figura 45-5). La toxicidad por *cocaína* se trata al calmar y enfriar al paciente. Las benzodiazepinas, como *lorazepam*, ayudan a calmar al paciente agitado y pueden tanto tratar como prevenir las convulsiones. Además, el efecto calmante ayuda a enfriar al paciente y manejar la hipertermia. Este es un efecto terapéutico importante, debido a que la hipertermia es una de las principales causas de muerte por *cocaína*. El resto de la toxicidad por *cocaína* se trata con antihipertensivos de acción breve, anticonvulsivos y cuidados de apoyo sintomáticos.

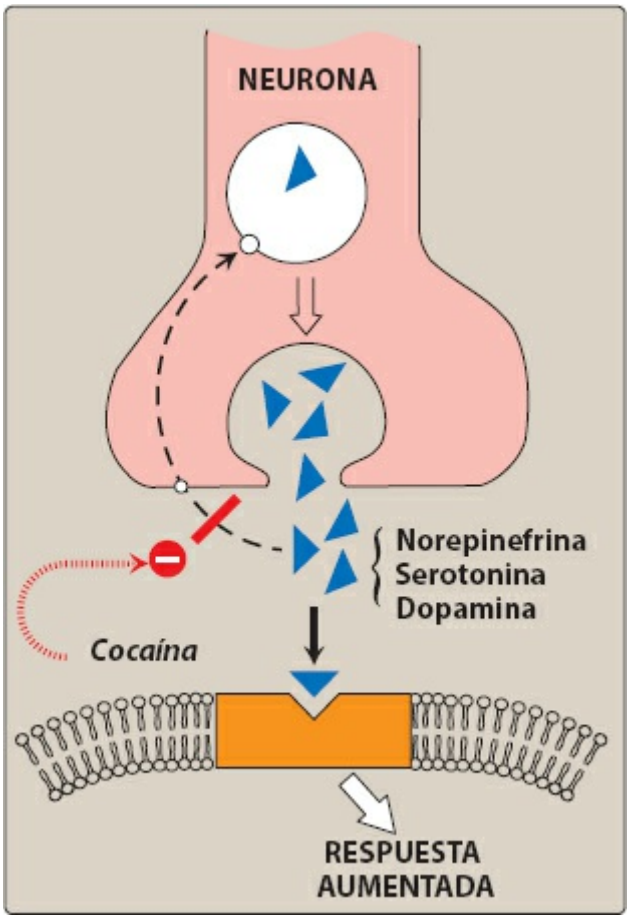


Figura 45-4
Mecanismo de acción de *cocaína*.

B. Anfetaminas

Las anfetaminas como *metanfetamina* son simpaticomiméticos con efectos clínicos muy similares a los de *cocaína*. Las anfetaminas actúan al promover la liberación de aminas biogénicas de sitios de almacenamiento en las terminales nerviosas. En muchos casos, estos efectos pueden durar más y se relacionan con más estimulación y menos euforia cuando se comparan con *cocaína*. El tratamiento de la toxicidad por anfetamina es similar al de la toxicidad por *cocaína*. El tratamiento de la toxicidad por anfetaminas es similar al de la toxicidad por *cocaína*. Los usos terapéuticos de las anfetaminas se presentan en el capítulo 15.

C. Metilenedioximetanfetamina

Metilenedioximetanfetamina (MDMA), que suele conocerse como éxtasis o molly, es una anfetamina alucinógena con efectos profundos de liberación de serotonina (figura 45-6). Sin embargo, al igual que la mayoría de las sustancias ilícitas, *MDMA* a menudo se sustituye o adultera con otras sustancias, como *metilona*. La estructura química de *metilona* difiere de *MDMA* por un grupo carbonilo (figura 45-7), pero la sustancia es más rentable para los traficantes y no produce el mismo efecto eufórico. Debido a sus propiedades de serotonina únicas, *MDMA* en ocasiones se conoce como un "empatógeno" y la estimulación táctil es particularmente placentera para los usuarios. Muchos usuarios describen una sensación de bienestar e interactividad social y los criminales sexuales también han aprovechado esta propiedad del fármaco. Al igual que muchas anfetaminas, *MDMA* puede causar bruxismo (rechinar los dientes) y trismo (apretar la mandíbula), lo que explican los chupones y paletas que se han popularizado entre quienes asisten a los "ravers". Entre las propiedades más inquietantes del abuso de *MDMA* está su propensión a causar hipertermia profunda, estado mental alterado y síndrome de serotonina. Las benzodiazepinas ayudan a calmar y a enfriar al paciente y la hipertermia que pone en riesgo la vida se ha tratado con bloqueadores neuromusculares e intubación endotraqueal para controlar el movimiento excesivo y la generación del calor. *Ciproheptadina* es un antagonista de serotonina que se ha usado para tratar el síndrome de serotonina; sin embargo, una de sus limitaciones prácticas es que solo está disponible en formulación oral.

D. Catinonas sintéticas

La catinona es el componente psicoactivo en el arbusto verde del Khat (*Catha edulis*), nativo de África oriental y la península arábiga. Las catinonas sintéticas, también conocidas como "sales de baño", se han vuelto cada vez más populares. Estos productos se empacan y etiquetan como "sales de baño" o "limpiadores de estanques" para evitar su detección, investigación y consecuencias legales. En muchos de estos paquetes se lee "no para consumo humano", aunque se venden en el entendido tácito entre el comprador y el vendedor de que producen intoxicación. Las catinonas sintéticas no se localizan con facilidad en las detecciones toxicológicas en orina.

Meticatinona, butilona, metilenedioxipurovalerona y *nafirona* son solo algunos ejemplos de catinonas sintéticas. Estas sustancias aumentan la liberación e inhiben la recaptación de catecolaminas (norepinefrina, epinefrina y dopamina) en una forma muy similar a *cocaína* y anfetaminas. Con las catinonas sintéticas es frecuente un inicio rápido de estimulación similar a anfetamina con efectos psicomiméticos de duración variable. Las sales de baño por lo general se inhalan o ingieren, pero también pueden inyectarse. El tratamiento es similar al tratamiento de urgencia de las anfetaminas y la *cocaína*.

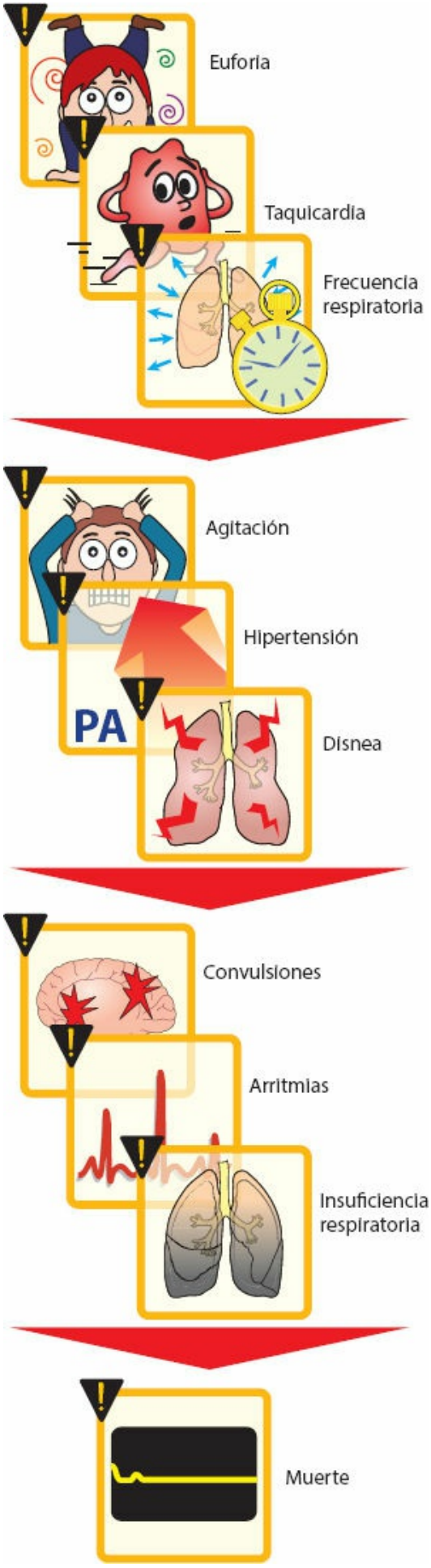

Euforia
Taquicardia
Frecuencia respiratoria
Agitación
Hipertensión
PA
Disnea
Convulsiones
Arritmias
Insuficiencia respiratoria
Muerte

Figura 45-5
Efectos mayores del uso de *cocaína*.

III. ALUCINÓGENOS

La *dietilamida del ácido lisérgico (LSD)*, la marihuana y los cannabinoides sintéticos son sustancias que corresponden a esta categoría.

A. Dietilamida de ácido lisérgico

LSD, dietilamida de ácido lisérgico, es tal vez la droga más reconocida en la clase de los alucinógenos. *LSD* se creó por primera vez a partir de ergotamina en 1938 por el Dr. Albert Hoffman. *LSD* produce sus efectos psicodélicos al servir como un potente agonista parcial en los receptores 5-HT_{2A}. Además de las alucinaciones muy coloridas, la droga también es responsable de alteraciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y ansiedad. El uso repetido produce tolerancia mediante regulación a la baja de los receptores de serotonina.

Aunque los efectos adversos físicos suelen ser mínimos, *LSD* puede causar midriasis, taquicardia, aumento de la presión arterial y de la temperatura corporal, mareo, disminución del apetito y sudoración. Tal vez los efectos secundarios más problemáticos sean la pérdida del juicio y el razonamiento alterado relacionados con el uso del *LSD*. Este en ocasiones puede ser un efecto exagerado con pánico extremo, que se conoce entre los usuarios como un "mal viaje" y puede conducir a un trauma. En fechas recientes, el *LSD* ha sido sustituido por un grupo de agonistas de la serotonina sintéticos que se conocen de forma colectiva como "bomba N". Al igual que *LSD*, estos agentes se usan en forma líquida o con papel secante y han resultado en hipertensión, convulsiones y lesión traumática accidental y la muerte.

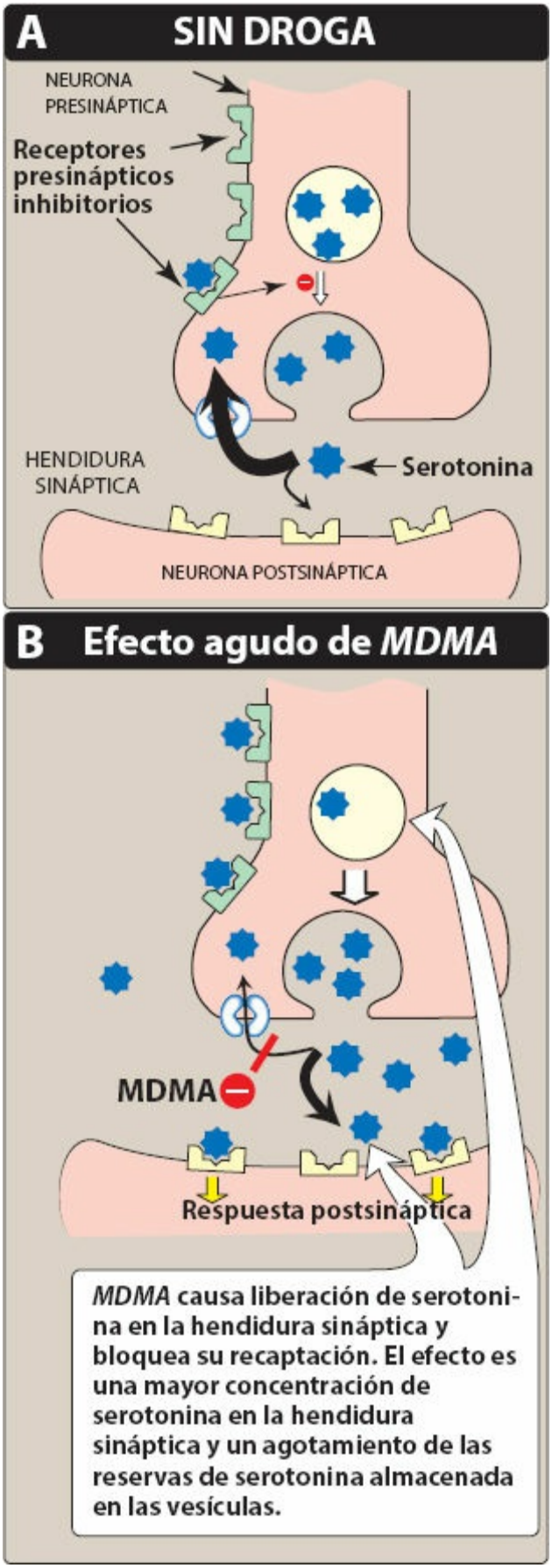


Figura 45-6
Mecanismo propuesto de acción de *metilenedioximetanfetamina (MDMA)*.

B. Marihuana

Cannabis es una planta que ha sido usada por el ser humano por más de 1 000 años. Documentos chinos de hace siglos describen el uso de cannabis para la producción de ropa, alimentos y como agente para comunicarse con los espíritus. A la fecha, la marihuana es la droga ilícita de uso más frecuente y la droga ilícita que es más probable que prueben los nuevos usuarios (figura 45-8). Se espera que esas cifras aumenten a medida que las leyes de liberalización de la marihuana sigan aprobándose en Estados Unidos. Ciertas plantas de cannabis pueden usarse para hacer cuerda o ropa; sin embargo, la especie *Cannabis sativa* es la planta que se usa con mayor frecuencia por sus propiedades psicotrópicas. El principal alcaloide psicoactivo presente en la marihuana es *Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC)*. Las técnicas de cultivo han evolucionado en los últimos 50 años y las concentraciones de *THC* encontrado en la planta han aumentado incluso hasta 20 veces durante este periodo.

Los receptores específicos en el cerebro, de cannabinoides o CB_1, se descubrieron a finales de la década de 1980 y se encontró que eran reactivos a *THC*. Cuando los receptores CB_1 son activados por marihuana, los efectos incluyen relajación física, hiperfagia (aumento del apetito), aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la coordinación muscular, conjuntivitis y control del dolor leve (figura 45-9). Dependiendo de la situación social, *THC* puede producir euforia, seguida por somnolencia y relajación. Aunque las alucinaciones no son tan robustas como las observadas con el uso de *LSD*, marihuana suele usarse por sus efectos alucinógenos leves que produce. La marihuana estimula la amígdala, haciendo que el usuario experimente una sensación de novedad a cualquier cosa que encuentre a través de una actividad sensorial acentuada. Por este mismo motivo, quienes la usan con intensidad tienen una regulación a la baja en sus receptores CB_1, dejándolos con una sensación de aburrimiento cuando no están tomando la droga. Los efectos de la mariguana sobre el ácido γ-aminobutírico (GABA) en el hipocampo disminuye la capacidad de generar memoria a corto plazo en los usuarios, y este efecto parece ser más pronunciado en adolescentes. Además de afectar de forma adversa la memoria a corto plazo y la actividad mental, *THC* disminuye la fuerza muscular y altera la actividad motora de gran habilidad, como la que se requiere para conducir un vehículo. Los efectos de *THC* aparecen inmediatamente después de fumar marihuana, pero los efectos máximos toman alrededor de 20 minutos. Luego de 3 horas, los efectos desaparecen en gran medida.

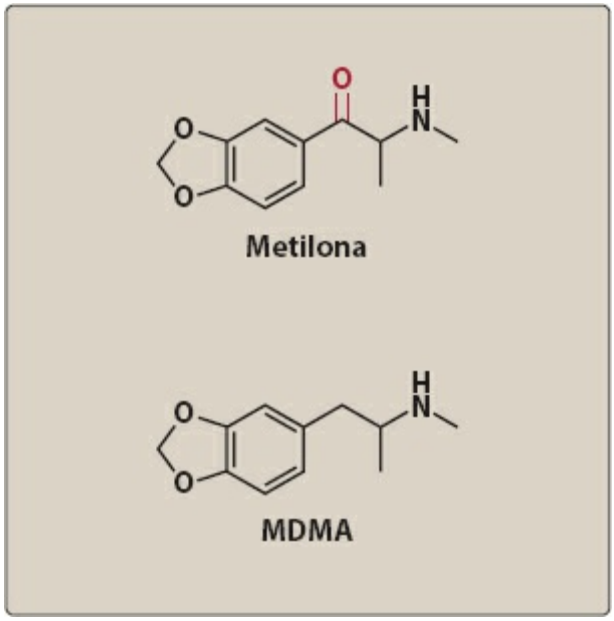


Figura 45-7
Comparación de las estructuras de *metilenedioximetanfetamina* y *metilona*.

Los usuarios crónicos de marihuana desarrollan tolerancia con rapidez, 9% de todos los usuarios y 17% de los usuarios adolescentes desarrollan dependencia y se ha observado abstinencia. Puede detectarse la presencia de marihuana en el cuerpo por hasta 3 meses de su último uso en usuarios intensivos crónicos. Por este motivo, la abstinencia ocurre mucho después en individuos que han usado marihuana de forma intensa con anterioridad. La abstinencia puede incluir antojos, insomnio, depresión, dolor e irritabilidad.

Aunque no se ha estudiado a detalle para su uso medicinal, la marihuana se ha usado como coadyuvante en el tratamiento de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia, caquexia secundaria a cáncer y sida, epilepsia, dolor crónico, esclerosis múltiple, glaucoma y ansiedad. Los medicamentos de *THC* sintéticos están disponibles como productos de prescripción e incluyen *dronabinol* y *nabilona*. Estos medicamentos se usan para la prevención de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia. *Nabiximols*, un medicamento creado a partir del extracto de la planta *Cannabis sativa*, es un aerosol oromucoso disponible en varios países a lo largo del mundo para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple.

C. Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos se rocían en el material vegetal en un proceso conocido como rociado. Estos productos de primera generación como “Spice” o “K2” se fuman para producir intoxicación. Debido a que la estructura molecular de los cannabinoides sintéticos es muy diferente de los cannabinoides que se encuentran en las plantas de marihuana, los usuarios no dan positivo para *THC* con las pruebas para drogas tradicionales. También pueden observarse efectos simpaticomiméticos en los usuarios, los que incluyen taquicardia e hipertensión. El mayor peligro de usar estos agentes incluye alucinaciones extremas y

reacciones psicóticas. Las formulaciones más recientes de los cannabinoides sintéticos y sus contaminantes han causado convulsiones, lesión renal aguda y muerte.

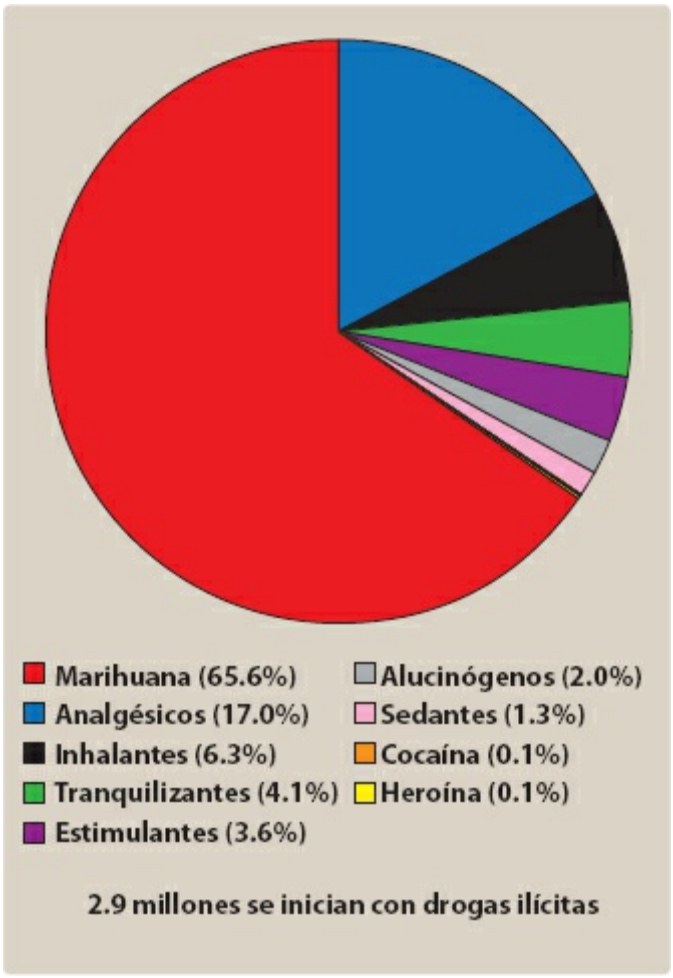


Figura 45-8
Primera sustancia específica relacionada con el inicio de uso de drogas ilícitas entre personas de 12 años de edad o mayores que empezaron a consumirlas durante el año pasado.

IV. ETANOL

El *etanol* (o alcohol) es un hidrocarburo hidroxilado incoloro claro que es el producto de la fermentación de frutas, granos o vegetales. El consumo de *etanol* es una importante causa de accidentes automovilísticos letales, ahogamientos y caídas letales y es un factor relacionado en muchas hospitalizaciones. *Etanol* es la sustancia de la que más se abusa en la sociedad moderna, con una prevalencia de trastorno en el consumo de alcohol tan alta como 12.6% de la población en algunas regiones del mundo. El alcoholismo disminuye la esperanza de vida en 10 a 15 años e impacta a una de tres familias. Se cree que *etanol* ejerce sus efectos deseados y tóxicos a través de diversos mecanismos, lo que incluye aumento de los efectos del neurotransmisor inhibitorio GABA, aumento de la liberación de opioides endógenos y concentraciones alteradas de serotonina y dopamina. *Etanol* es un depresor selectivo del SNC a dosis bajas, lo que resulta en desinhibición y locuacidad características de

la conducta alcohólica. A dosis elevadas, es un depresor del SNC, que puede resultar en coma y depresión respiratoria.

El beber *etanol* tradicionalmente ha sido la vía más frecuente de administración, aunque en fechas recientes la inhalación de *etanol* aerosolizado ha ganado popularidad. *Etanol* se absorbe a partir del estómago y el duodeno, y los alimentos hacen más lenta la absorción y la reducen. Las concentraciones máximas de *etanol* por lo general se alcanzan en 20 minutos a 1 hora de la ingestión. Hay una mayor sensación subjetiva de intoxicación mientras aumentan las concentraciones (absorción) en comparación con las concentraciones cuando están disminuyendo. *Etanol* se metaboliza por la deshidrogenasa de alcohol a acetaldehído y después por la aldehído deshidrogenasa a acetato en el hígado (figura 45-10). Se metaboliza por eliminación de orden cero a aproximadamente 15 a 40 mg/dL/h. Debido a que hay una proporción constante de sangre a aliento de 2100:1, puede usarse una muestra de aliento para determinar las concentraciones de alcohol en sangre. El manejo médico de la toxicidad aguda por *etanol* incluye atención sintomática de apoyo y administración de tiamina y folato. Los pacientes con concentraciones extremadamente elevadas de alcohol pueden dializarse, aunque rara vez es necesario y puede precipitar abstinencia en un alcohólico.

El abuso crónico de *etanol* puede causar un profundo daño hepático, cardiovascular, pulmonar, hematológico, endocrino, metabólico y del SNC (figura 45-11). La suspensión repentina de la ingestión de *etanol* en un consumidor intensivo puede precipitar abstinencia manifestada por taquicardia, sudoración, temblor, ansiedad, agitación, alucinaciones y convulsiones. La abstinencia de alcohol es una situación que pone en riesgo la vida que debe manejarse a nivel médico con cuidados sintomáticos/de apoyo, benzodiazepinas y tratamiento de la adicción a largo plazo. Los siguientes son fármacos que se utilizan en el tratamiento de la dependencia del alcohol:

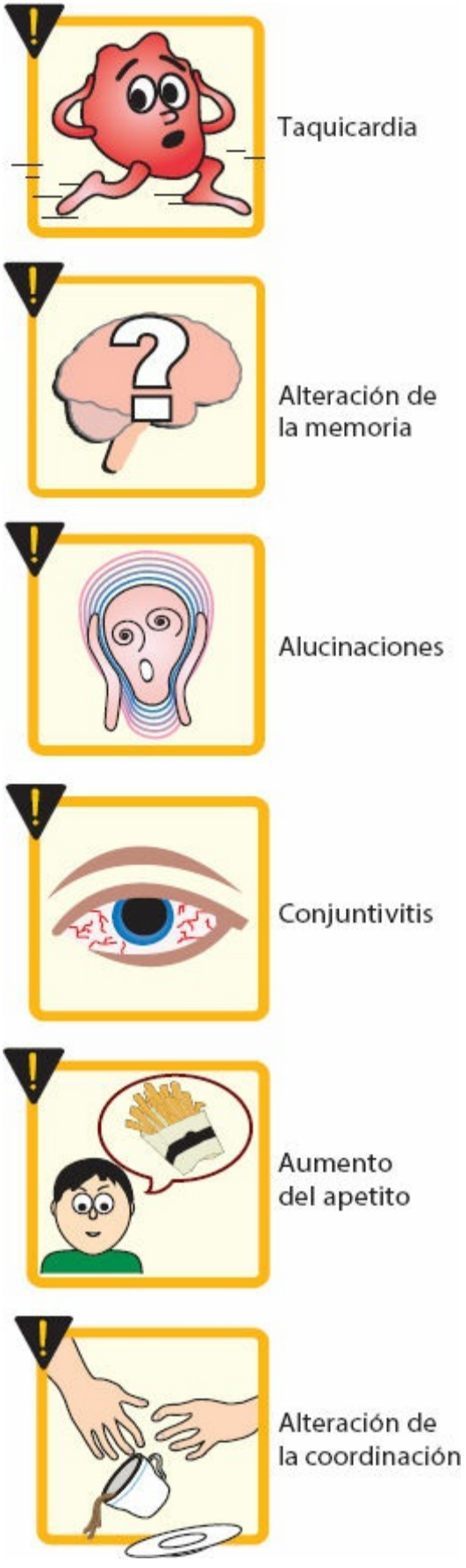


Figura 45-9
Efectos de *tetrahidrocannabinol*.

A. Disulfiram

Disulfiram bloquea la oxidación de acetaldehído a ácido acético al inhibir la aldehído deshidrogenasa (figura 45-12). Esto resulta en una acumulación de acetaldehído en sangre, lo que causa rubor, taquicardia, hiperventilación y náusea. *Disulfiram* ha encontrado cierto uso en pacientes con fuertes deseos de poner fin a la ingestión de alcohol. Se induce una respuesta de evitación condicionada de modo que el paciente se abstenga del alcohol para evitar los efectos desagradables de la acumulación de acetaldehído inducida por *disulfiram*.

B. Naltrexona

Naltrexona es un antagonista opioide competitivo y de acción relativamente prolongada que ayuda a disminuir los antojos de alcohol. Debe usarse en conjunto con psicoterapia de apoyo. *Naltrexona* se tolera mejor que *disulfiram* y no produce la reacción de aversión que produce *disulfiram*.

C. Acamprosato

Acamprosato es un agente usado en los programas de dependencia de alcohol y se cree que disminuye los antojos a través de los efectos regulatorios sobre la excitación glutamatérgica mediada por *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Este agente debe usarse junto con psicoterapia de apoyo.

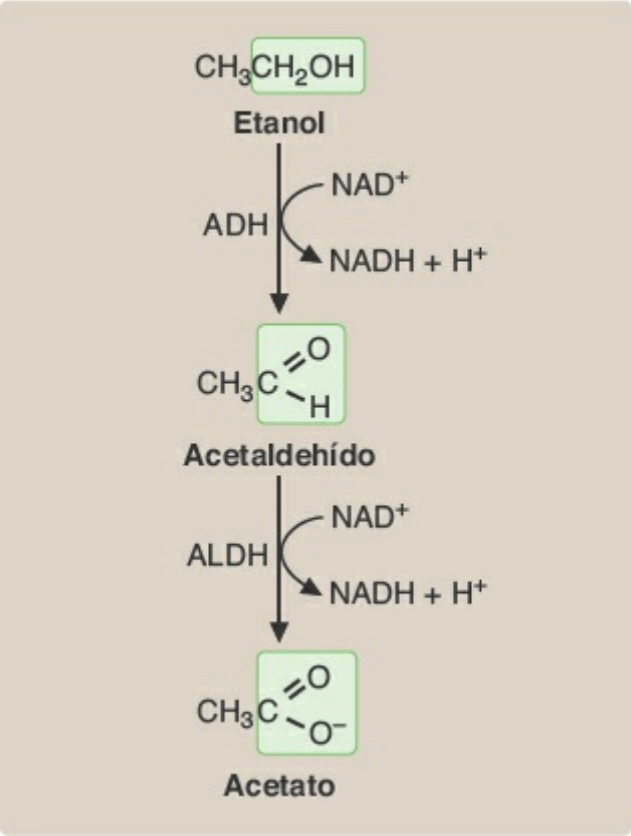


Figura 45-10
Vía del metabolismo de *etanol*. ADH = alcohol deshidrogenasa; ALDH = acetaldehído deshidrogenasa.

V. ABUSO DE FÁRMACOS DE PRESCRIPCIÓN

Este capítulo ha analizado muchas de las sustancias ilícitas que son susceptibles de abuso. También es importante mencionar que en diferentes partes del mundo, lo que incluye Estados Unidos y partes de Europa, se está experimentando una epidemia de abuso de fármacos de prescripción. Algunos fármacos de prescripción de los que suele abusarse incluyen opioides y benzodiazepinas. En Estados Unidos, entre 1997 y 2007 hubo un aumento de 600% en la prescripción de opioides y para 2010, se vendieron suficientes analgésicos opioides de prescripción en Estados Unidos para medicar a cada estadounidense adulto con 5 mg de *hidrocodona* cada 4 horas durante un mes. Entre las posibles explicaciones para esta epidemia se encuentra el mayor énfasis en tratar el dolor como el "quinto signo vital", junto con una creencia exagerada en la capacidad benéfica de estos medicamentos y una minimización de su toxicidad inherente entre el público lego y los profesionales de la salud. Se han hecho esfuerzos recientes para disminuir el uso inadecuado de los opioides de prescripción, que ha resultado de un aumento en el uso de *heroína*, a menudo adulterada con *fentanilo* y derivados extremadamente potentes de *fentanilo*, como *carfentanilo*. La reversión de *fentanilo* y sus derivados es mucho más difícil que la reversión de opioides como *morfina*. Esto ha contribuido a un aumento marcado en las tasas de mortandad, con más de 33 000 muertes por sobredosis nada más en Estados Unidos en 2015 (figura 45-13). Los medicamentos para el tratamiento de la toxicidad y dependencia por opioides se revisan en el capítulo 14.

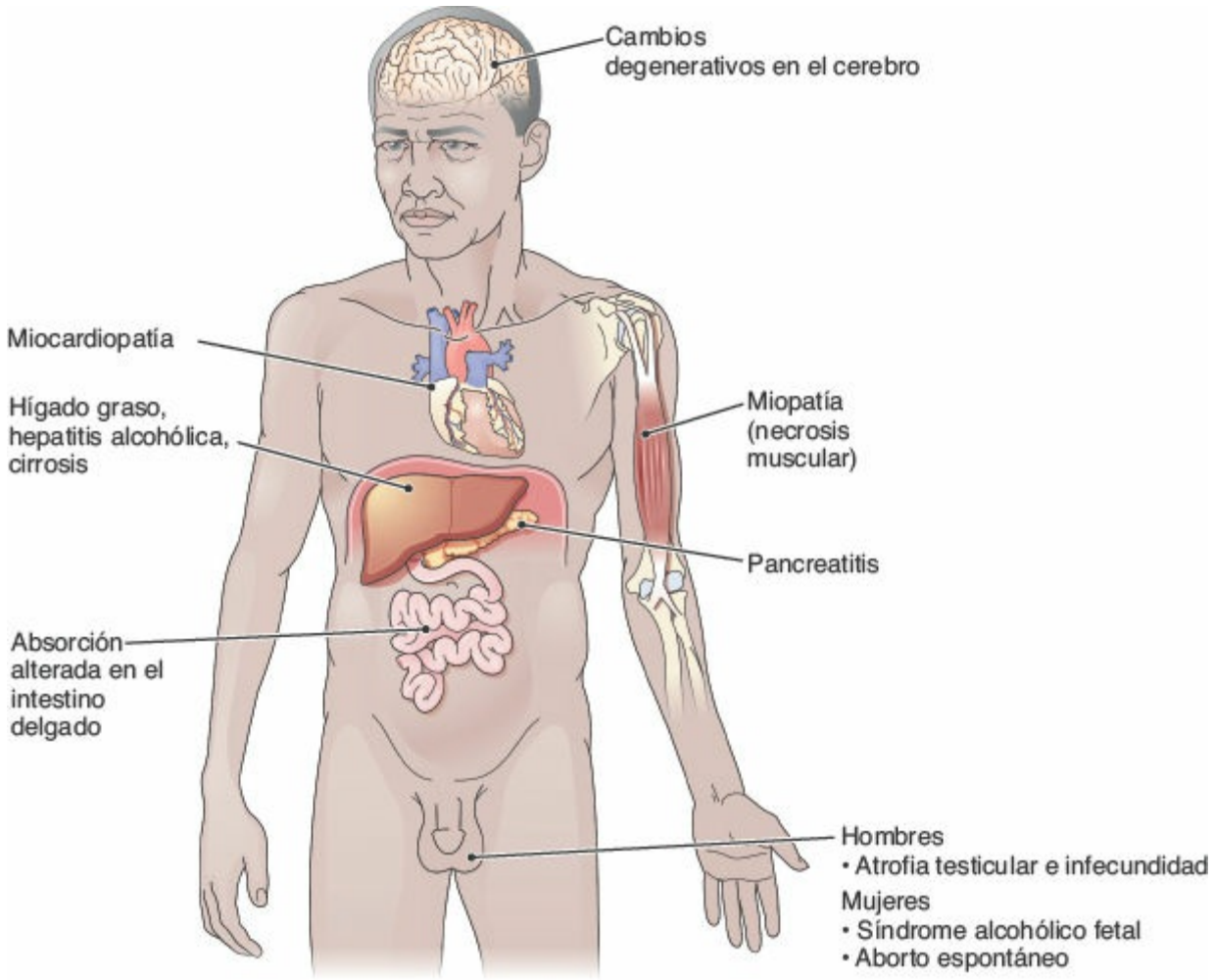


Figura 45-11
Efectos del abuso crónico de alcohol.

Figura 45-12
Efecto de *disulfiram* en el metabolismo de *etanol*.

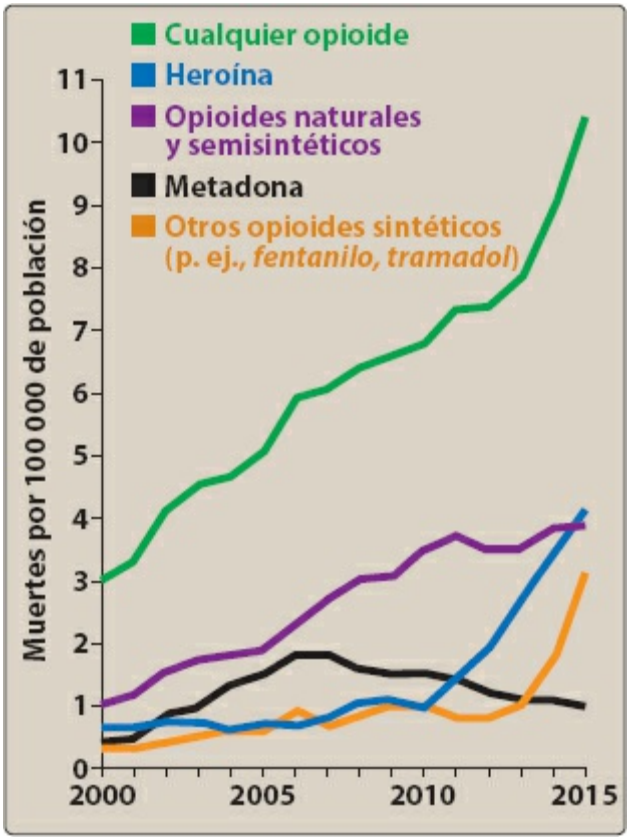


Figura 45-13
Muertes por sobredosis relacionadas con opioides en Estados Unidos entre 2000 y 2015.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

45.1 A un paciente asmático de 15 años de edad le dijeron que la marihuana puede ayudar a su ansiedad. ¿Qué efecto adverso se ha relacionado con marihuana y puede ser un motivo para que este paciente evite el uso de marihuana?

A. Pérdida de memoria a corto plazo
B. Hipertermia
C. Hepatitis
D. Hiponatremia

Respuesta correcta = A. Se observa pérdida de memoria a corto plazo con el uso de marihuana y es más pronunciada en adolescentes. La hipertermia, la hepatitis y la hiponatremia no se han relacionado con el uso de marihuana.

45.2 Un estudiante universitario de 21 años de edad siente curiosidad sobre los efectos del LSD. Pregunta qué tipo de riesgos pueden estar implicados al usar esta droga por primera vez. ¿Cuál es la respuesta correcta a la pregunta?

A. Alucinaciones exageradas
B. Miocardiopatía
C. Hiperfagia
D. Bronquitis

Respuesta correcta = A. Las alucinaciones exageradas, en ocasiones conocidas como “mal viaje”, pueden ocurrir incluso en quienes usan LSD por primera vez. Estas pueden conducir a pánico extremo, que ha

hecho que los individuos reacciones de forma muy distinta en relación con su conducta habitual.

45.3 Un hombre de 58 años de edad es llevado a la sala de urgencias después de un accidente automovilístico. Sus concentraciones de alcohol en sangre a la hospitalización son de 280 mg/dL. Se le ha tratado en el pasado por convulsiones relacionadas con el abuso de alcohol y confirma que ha estado bebiendo en abundancia el mes anterior desde que se quedó sin trabajo. ¿Qué tratamiento debe administrarse a este paciente si comienza a presentar abstinencia mientras está hospitalizado?

A. Acamprosato
B. Lorazepam
C. Naltrexona
D. Disulfiram

Respuesta correcta = B. En caso que este paciente presente abstinencia por alcohol, es probable que presente convulsiones relacionadas con él, considerando sus antecedentes previos. Las benzodiazepinas se usan para tratar convulsiones relacionadas con abstinencia de alcohol. Acamprosato, naltrexona y disulfiram pueden considerarse en etapas posteriores para tratar la dependencia, pero no serían útiles en el ámbito de la abstinencia aguda.

45.4 Un hombre de 35 años de edad ha estado abusando de la cocaína y se encuentra agitado, taquicárdico, hipertenso e hipertérmico. ¿Qué enunciado es correcto en relación con el tratamiento en esta situación?

A. Este paciente debe someterse a lavado gástrico; esto es, debe bombearse su estómago de inmediato.
B. Debe administrarse atropina para revertir la depresión del SNC que puede ocurrir con la toxicidad por cocaína.
C. Deben administrarse benzodiazepinas para calmar al paciente y disminuir la frecuencia cardiaca, presión arterial y temperatura corporal.
D. Fenobarbital debe ser la primera elección como anticonvulsivo.

Respuesta correcta = C. Las benzodiazepinas como lorazepam tienen propiedades ansiolíticas y pueden calmar a un paciente intoxicado con cocaína, lo que reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial. A medida que el paciente se encuentra menos agitado, disminuye sus movimientos y la temperatura corporal se precipita. Además, el uso de benzodiazepinas disminuye las probabilidades de que los pacientes experimenten convulsiones y sería la primera opción para tratar las convulsiones inducidas por cocaína.

45.5 Un hombre de 22 años de edad con antecedentes de abuso de sustancias llega a la sala de urgencias con hipertensión, hipertermia y taquicardia. También se presenta con un estado mental alterado e hiperreflexia. ¿Qué sustancia tiene más probabilidades de causar estos síntomas?

A. LSD
B. Sales de baños
C. Heroína
D. Marihuana

Respuesta correcta = B: Las “sales de baño” a menudo contienen catinonas sintéticas y se etiquetan, comercializan y venden como algo “no apto para el consumo humano” para evitar que se apliquen las leyes correspondientes. Además, no suelen detectarse en las pruebas toxicológicas en orina de modo que se utiliza la evaluación de los síntomas para distinguir la sustancia tomada. Estos productos pueden causar un toxíndrome simpaticomimético similar a anfetamina, así como síndrome de serotonina, que se trataría con cuidados sintomáticos/de apoyo y posiblemente un antagonista de serotonina como ciproheptadina. LSD y marihuana producirían sobre todo síntomas psicológicos como alucinaciones y paranoia y los opioides producirían síntomas depresivos como depresión respiratoria, hipertermia y estupor.

45.6 THC es un alcaloide psicoativo que se encuentra en:

A. Bomba N
B. K2
C. LSD
D. Marihuana

Respuesta correcta = D. THC es el principal alcaloide psicoactivo contenido en la marihuana. La bomba N es un alucinógeno sintético derivado de la mescalina. K2, que también se conoce como Spice o cannabis sintético, es un material vegetal seco, que se ha rociado con químicos sintéticos que causan efectos psicoactivos. K2 no contiene THC. LSD también es un fármaco psicoactivo, pero contiene dietilamina de ácido lisérgico.

45.7 ¿Qué fármaco tiene efectos clínicos similares a los de la cocaína?

A. LSD
B. Marihuana
C. Metanfetamina
D. Etanol

Respuesta correcta = C. Cocaína y metanfetamina tienen efectos estimulantes similares como alerta, ansiedad, taquicardia, hipertensión e hipertermia. Esto puede conducir a arritmias, accidente vascular cerebral o infarto de miocardio. LSD y marihuana causan sobre todo efectos psicoactivos como alucinaciones o paranoia, pero tienen efectos estimulantes insignificantes a mínimos. Etanol es un depresor, que a menudo producirá los efectos opuestos de los estimulantes, lo que incluye relajación y en dosis altas, hipotermia.

45.8 ¿Qué fármaco conduce a la formación de un metabolito cardiotóxico cuando se administra con cocaína?

A. Lorazepam
B. Marihuana
C. Etanol
D. Khat

Respuesta correcta = C. La cocaína se combina con las formas de etanol cocaetileno, que pueden conducir a conductas impulsivas y agresivas, además de tener el potencial de causar un infarto de miocardio repentino.

45.9 ¿Qué agente suele encontrarse en la heroína adulterada y ha llevado a un aumento en las muertes por sobredosis?

A. Spice
B. Fentanilo
C. Marihuana
D. Catinonas

Respuesta correcta = B. Fentanilo y sus múltiples derivados a menudo se encuentran en muestras de heroína. Los derivados de fentanilo a menudo son muchas veces más potentes que la heroína o fentanilo, que ha llevado a un número alarmante de sobredosis en años recientes.

45.10 ¿La muerte secundaria al uso de MDMA ha tenido lugar de manera secundaria a cuáles de los siguientes efectos adversos?

A. Depresión respiratoria
B. Lesión renal aguda
C. Depresión del SNC
D. Hipertermia

Respuesta correcta = D. MDMA, o Éxtasis, un estimulante con propiedades similares a cocaína. Los efectos estimulantes pueden incluir hipertermia, hipertensión y taquicardia.

Fármacos antiprotozoarios

46

Marylee V. Worley y Jonathan C. Cho

I. GENERALIDADES

Los parásitos protozoarios que causan enfermedades humanas son prevalentes en países tropicales y subtropicales subdesarrollados, donde las condiciones sanitarias, las prácticas higiénicas y el control de vectores de transmisión son inadecuados. Sin embargo, con el aumento de los viajes globales, las enfermedades por protozoarios ya no se confinan a lugares geográficos específicos. Debido a que son eucariotas unicelulares, las células protozoarias tienen procesos metabólicos más cercanos a los del hospedador humano que los patógenos bacterianos procariotas. Por lo tanto, las enfermedades por protozoarios se tratan con menos facilidad que las infecciones bacterianas y muchos de los fármacos antiprotozoarios causan efectos tóxicos graves en el hospedador, en especial en las células que muestran actividad metabólica alta. La mayoría de los agentes antiprotozoarios no han demostrado ser seguros para las pacientes embarazadas. Los fármacos usados para tratar las infecciones por protozoarios se enlistan en la figura 46-1. [Nota: algunos de los fármacos que se analizan más adelante no están disponibles en Estados Unidos; sin embargo, la mayoría pueden obtenerse si se contacta a los Centers for Disease Control and Prevention].

II. QUIMIOTERAPIA PARA AMEBIASIS

La amebiasis (disentería amebiana) es una infección de las vías intestinales causadas por *Entamoeba histolytica. E. histolytica* es endémica de países en desarrollo y se transmite sobre todo por la vía fecal-oral o a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados. La mayoría de los individuos infectados se encuentran asintomáticos, pero pueden exhibir un grado variable de enfermedad dependiendo de los factores del hospedador y la formación de trofozoítos. El diagnóstico se establece al aislar *E. histolytica* de las heces. Debido al riesgo de desarrollar enfermedad invasiva y actuar como una fuente potencial de infección para otros, está indicado el tratamiento de los pacientes con enfermedad aguda y de los portadores asintomáticos de *E. histolytica*. Se presenta un resumen del ciclo vital de *E. histolytica* en la figura 46-2. Los agentes terapéuticos para amebiasis se clasifican como amebicidas luminales, sistémicos o mixtos de acuerdo con el sitio de acción (figura 46-2). Por ejemplo, los amebicidas luminales actúan sobre el parásito en la luz del intestino, en tanto que los amebicidas sistémicos son efectivos contra las amibas en la pared intestinal y el hígado. Los amebicidas mixtos son efectivos contra las formas tanto

luminal como sistémica, aunque las concentraciones luminales son demasiado bajas para el tratamiento con un solo fármaco.

Figura 46-1
Resumen de los agentes antiprotozoarios.

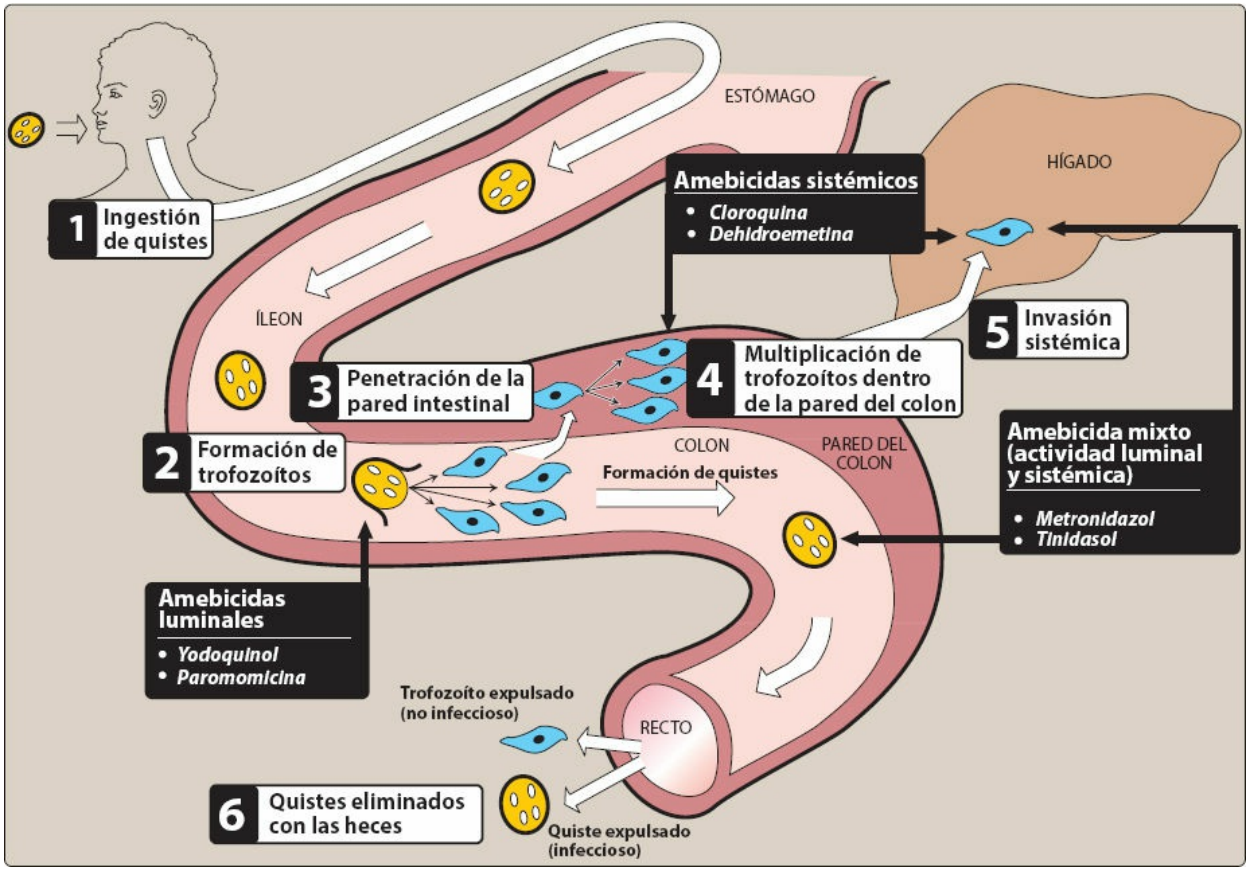


Figura 46-2
Ciclo vital de *E. histolytica*, que muestra los sitios de acción de los fármacos amebicidas.

A. Amebicidas mixtos

1. **Metronidazol:** *metronidazol*, un nitroimidazol, es el amebicida mixto de elección para tratar las infecciones amebianas. [Nota: *metronidazol* también se usa en el tratamiento de las infecciones causadas por *Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis*, cocos anaerobios, bacilos anaerobios gramnegativos (p. ej., especies de *Bacteroides*) y bacilos grampositivos anaerobios (p. ej., *Clostridium difficile*)].

   a. **Mecanismo de acción:** las amibas poseen proteínas de transporte de electrones con potencial redox bajo tipo ferredoxina, que participan en las reacciones de eliminación metabólica de electrones. El grupo nitro de *metronidazol* es capaz de servir como un aceptor de electrones, formando compuestos citotóxicos reducidos que se unen a proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN), que resulta en la muerte de los trofozoítos de *E. histolytica*.

   b. **Farmacocinética:** *metronidazol* se absorbe por completo y con rapidez después de su administración oral. [Nota: para el tratamiento de la amebiasis, suele administrarse con un amebicida luminal, como *yodoquinol* o *paromomicina*. Esta combinación proporciona tasas de curación de más de 90%]. *Metronidazol* se distribuye bien a lo largo de los tejidos y líquidos corporales. Pueden encontrarse concentraciones terapéuticas en los líquidos

vaginales y seminales, la saliva, la leche materna y el líquido cefalorraquídeo (LCR). El metabolismo del fármaco depende de la oxidación hepática de la cadena lateral de *metronidazol* por la oxidasa de función mixta, seguida por glucuronidación. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con inductores del citocromo P450, como *fenobarbital*, aumenta la tasa del metabolismo y los inhibidores, como *cimetidina*, prolongan la vida media plasmática de *metronidazol*. El fármaco se acumula en pacientes con enfermedad hepática grave. El fármaco original y sus metabolitos se excretan en la orina.

c. Efectos adversos: los efectos adversos más frecuentes son náusea, vómito, molestias epigástricas y cólicos abdominales (figura 46-3). Suele experimentarse un sabor metálico desagradable. Otros efectos incluyen moniliasis oral (algodoncillo en la boca) y, en casos raros, neurotoxicidad (mareo, vértigo y adormecimiento o parestesia), que puede necesitar de descontinuación del fármaco. Si se toma con alcohol, puede ocurrir una reacción tipo *disulfiram* (*véase* el capítulo 45).

Figura 46-3
Efectos adversos de metronidazol.
GI = gastrointestinal.

2. Tinidazol: *tinidazol* es un nitroimidazol de segunda generación que es similar a *metronidazol* en su espectro de actividad, absorción, efectos adversos e interacciones farmacológicas. Se usa para el tratamiento de la amebiasis, absceso hepático amebiano, giardiasis y tricomoniasis. *Tinidazol* es tan efectivo

como *metronidazol*, pero es más costoso. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento.

B. Amebicidas luminales

Después de que se completa el tratamiento de la enfermedad amebiana invasiva intestinal o extraintestinal, debe administrarse un agente luminal, como *yodoquinol, furoato de diloxanida* o *paramomicina* para el tratamiento de un estado de colonización asintomático.

1. **Yodoquinol:** *yodoquinol*, una 8-hidroxiquinolona halogenada, es amebicida contra *E. histolytica* y es efectivo contra el trofozoíto luminal y las formas quísticas. Los efectos adversos de *yodoquinol* incluyen exantema, diarrea y neuropatía periférica relacionada con la dosis, lo que incluye una neuritis óptica rara. El uso a largo plazo de este fármaco debe evitarse.

2. **Paromomicina:** *paromomicina*, un antibiótico aminoglucósido, solo es efectivo contra las formas luminales de *E. hystolitica*, debido a que no se absorbe de forma significativa a partir de las vías gastrointestinales. *Paromomicina* es directamente amebicida y también ejerce sus acciones antiamebianas al reducir la población de la flora intestinal. Las molestias gastrointestinales y la diarrea son los principales efectos adversos.

C. Amebicidas sistémicos

Estos fármacos son útiles para tratar la amebiasis extraintestinal, como los abscesos hepáticos, y las infecciones de la pared intestinal causadas por amibas.

1. **Cloroquina:** *cloroquina* se usa en combinación con *metronidazol* (o como sustituto para uno de los nitroimidazoles en caso de intolerancia) para tratar los abscesos hepáticos amebianos. Elimina los trofozoítos en los abscesos hepáticos, pero no es útil para tratar la amebiasis luminal. El tratamiento puede ir seguido con un amebicida luminal. *Cloroquina* también es efectiva en el tratamiento del paludismo.

2. **Dehidroemetina:** *dehidroemetina* es un agente alternativo para el tratamiento de la amebiasis. El fármaco inhibe la síntesis de proteínas al bloquear el alargamiento de la cadena. La inyección intramuscular (IM) es la vía preferida, debido a que es un irritante cuando se toma por vía oral. El uso de este alcaloide de ipecacuana está limitado por su toxicidad y se ha sustituido en gran medida por *metronidazol*. Los efectos adversos incluyen dolor en el lugar de inyección, náusea, cardiotoxicidad (arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva), debilidad neuromuscular, mareo y exantema. Se muestra un resumen del tratamiento de la amebiasis en la figura 46-4.

SÍNDROME CLÍNICO	FÁRMACO
Portadores asintomáticos de quistes	*Yodoquinol* o *paromomicina*
Diarrea/disentería Extraintestinal	*Metronidazol* más *yodoquinol* o *paromomicina*
Absceso hepático amebiano	*Metronidazol* (o *tinidazol*) más *yodoquinol* o *paromomicina*

Figura 46-4
Algunas opciones terapéuticas de uso frecuente para el tratamiento de la amebiasis.

III. QUIMIOTERAPIA PARA PALUDISMO

El paludismo es una enfermedad infecciosa aguda causada por cinco especies del género protozoario *Plasmodium*. Se transmite a los seres humanos mediante la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. La presentación clásica del paludismo inicia con cefalea y fatiga, seguida por fiebre, escalofríos y sudoración. *Plasmodium falciparum* es la especie más peligrosa y la principal causa de paludismo grave, causante de una enfermedad aguda, rápida y fulminante caracterizada por fiebre alta persistente. La infección por *Plasmodium falciparum* puede conducir a obstrucción capilar, paludismo cerebral y muerte en unos cuantos días sin tratamiento oportuno. *Plasmodium vivax, malariae* y *ovale* causan una forma más leve de la enfermedad; sin embargo, las especies de *P. vivax* y *P. ovale* también pueden permanecer en estado latente en el hígado (etapa de hipnozoíto), lo que puede causar recaídas meses o años después. *Plasmodium knowlesi* es una forma infrecuente de paludismo, que antes se pensaba que infectaba nada más a primates no humanos, lo que causa infecciones humanas, en ocasiones graves, en el sureste de Asia. La resistencia adquirida por *Plasmodium* a los fármacos antiprotozoarios ha llevado a nuevos retos terapéuticos, en especial en el tratamiento de *P. falciparum*. Se presenta un resumen del ciclo vital del parásito y los sitios de acción de los fármacos antipalúdicos en la figura 46-5.

A. Primaquina

Primaquina, una 8-aminoquinolina, es un fármaco antipalúdico oral que erradica las formas exoeritrocíticas (hepáticas) primarias de los plasmodios y los hipnozoítos de los paludismos recurrentes (*P. vivax* y *P. ovale*). [Nota: *primaquina* es el único agente que previene las recaídas de los paludismos por *P. vivax* y *P. ovale*, que pueden permanecer en el hígado en la forma de hipnozoíto después de que la forma eritrocítica de la enfermedad se elimina]. Las formas sexuales (gametocíticas) de todos los plasmodios se destruyen en el plasma o se previene su maduración posterior en el mosquito, con lo que se interrumpe la transmisión de la enfermedad. [Nota: *primaquina* no es efectiva contra la etapa eritrocítica del paludismo y, por lo tanto, no puede usarse como monoterapia para tratamiento].

1. **Mecanismo de acción:** si bien no se entiende por completo, se cree que los metabolitos de *primaquina* actúan como oxidantes que alteran de forma importante los procesos metabólicos de las mitocondrias en el plasmodio. Los metabolitos son responsables de la acción esquizonticida, así como de la hemólisis y metahemoglobinemia que se encuentran como toxicidades.

2. **Farmacocinética:** *primaquina* se absorbe bien después de su administración oral y no se concentra en los tejidos. Se oxida rápidamente a muchos compuestos, sobre todo el fármaco desaminado. No se ha establecido qué compuesto posee esta actividad esquizonticida. El fármaco se excreta mínimamente en la orina.

3. **Efectos adversos:** *primaquina* se relaciona con anemia hemolítica inducida por fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (figura 46-6). Las grandes dosis del fármaco pueden causar molestias abdominales (en especial cuando se administra en combinación con *cloroquina*) y metahemoglobinemia ocasional. *Primaquina* no debe usarse durante el embarazo. Todas las especies de *Plasmodio* pueden desarrollar resistencia a *primaquina*.

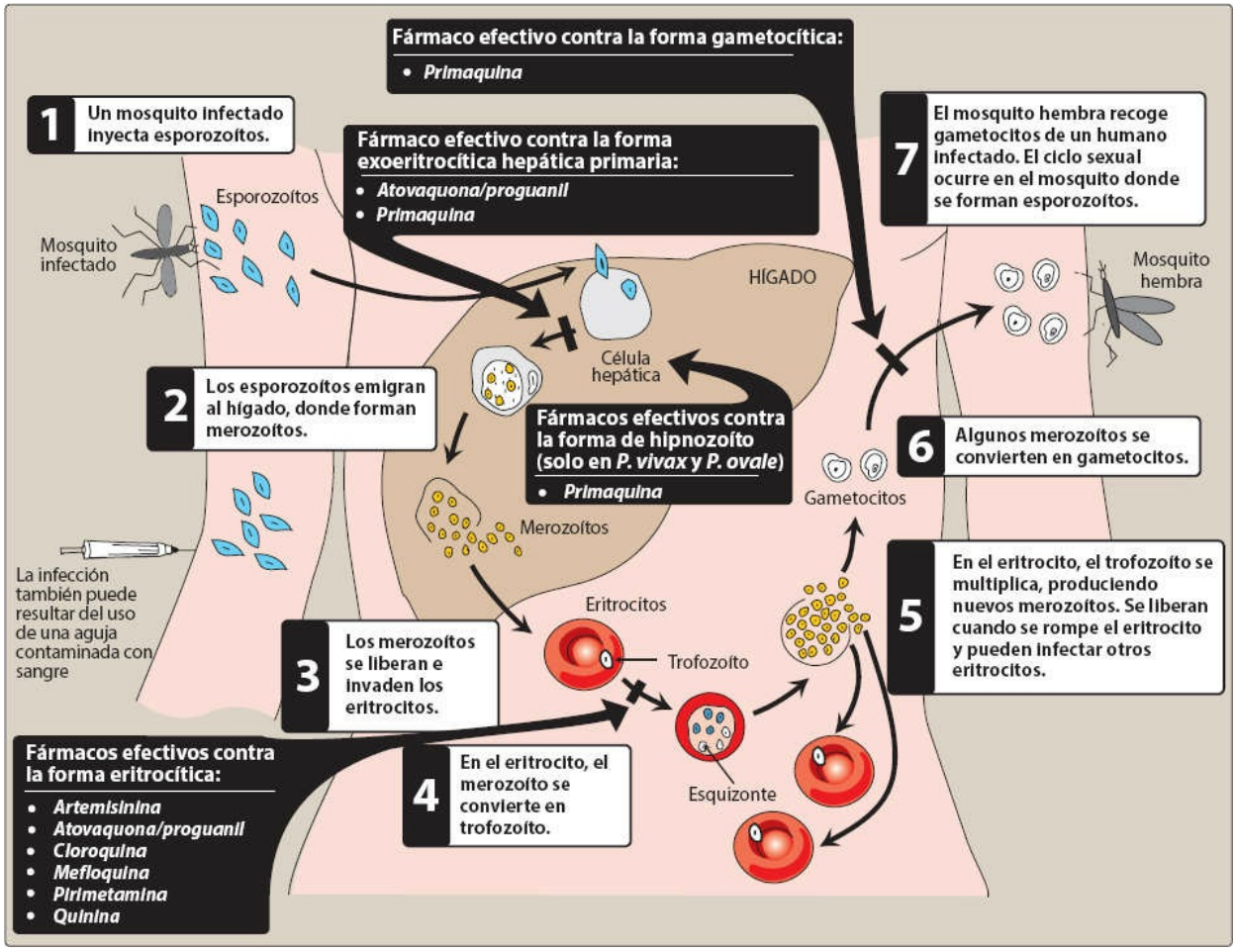


Figura 46-5
Ciclo vital del parásito del paludismo, que muestra los sitios de acción de los fármacos antipalúdicos.

B. Cloroquina

Cloroquina es una 4-aminoquinolina sintética que ha sido la base del tratamiento antipalúdico durante varios años; sin embargo, su uso es limitado debido a resistencia a *P. falciparum*, que se observa en casi todas las áreas endémicas de paludismo, excepto algunas partes de Centroamérica. *Cloroquina* es menos efectiva contra paludismo por *P. vivax*. *Cloroquina* se usa en la profilaxis del paludismo para viajar a áreas con conocimiento de paludismo sensible a *cloroquina*. También es efectiva en el tratamiento de la amebiasis extraintestinal.

1. **Mecanismo de acción:** aunque el mecanismo de acción no se entiende por completo, los procesos esenciales para la acción antipalúdica de *cloroquina* se delinean en la figura 46-7. Después de atravesar las membranas eritrocíticas y del plasmodio, *cloroquina* (una base débil diprótica) se concentra en la vacuola alimenticia ácida del parásito palúdico, sobre todo mediante atrapamiento de iones. En la vacuola alimenticia, el parásito digiere la hemoglobina de las células del hospedador para obtener aminoácidos esenciales. Sin embargo, este proceso también libera grandes cantidades de hemo soluble, que es tóxico para el parásito. Para protegerse a sí mismo, el parásito polimeriza hemo a hemozoína (un pigmento), que se secuestra en la vacuola alimenticia. *Cloroquina* específicamente se une a hemo, previniendo su polimerización a

hemozoína. El aumento de pH y la acumulación de hemo resulta en daño oxidativo a las membranas fosfolípidas, lo que conduce a lisis tanto del parásito como del eritrocito.

2. **Farmacocinética:** *cloroquina* se absorbe de forma rápida y completa después de su administración oral. El fármaco tiene un gran volumen de distribución y se concentra en los eritrocitos, hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contienen melanina y leucocitos. Persiste en los eritrocitos. El fármaco también penetra en el sistema nervioso central (SNC) y atraviesa la placenta. *Cloroquina* es desalquilada por el sistema hepático de oxidasa de función mixta y algunos productos metabólicos retienen su actividad antipalúdica. Tanto el fármaco original y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina.

3. **Efectos adversos:** los efectos adversos son mínimos a dosis profilácticas bajas. A dosis más elevadas, pueden ocurrir alteración gastrointestinal, prurito, cefaleas y visión borrosa (figura 46-8). Debe realizarse un examen oftalmológico de forma sistemática durante su uso extendido debido al potencial de toxicidad retiniana. Puede observarse decoloración de los lechos ungulares y membranas mucosas con su administración crónica. *Cloroquina* debe usarse con cuidado en pacientes con disfunción hepática, problemas gastrointestinales graves o trastornos neurológicos. Los pacientes con psoriasis o porfiria no deben tratarse con *cloroquina* debido a que puede provocarse una crisis aguda. *Cloroquina* puede prolongar el intervalo QT y el uso de otros fármacos que también causan prolongación del intervalo QT debe evitarse de ser posible.

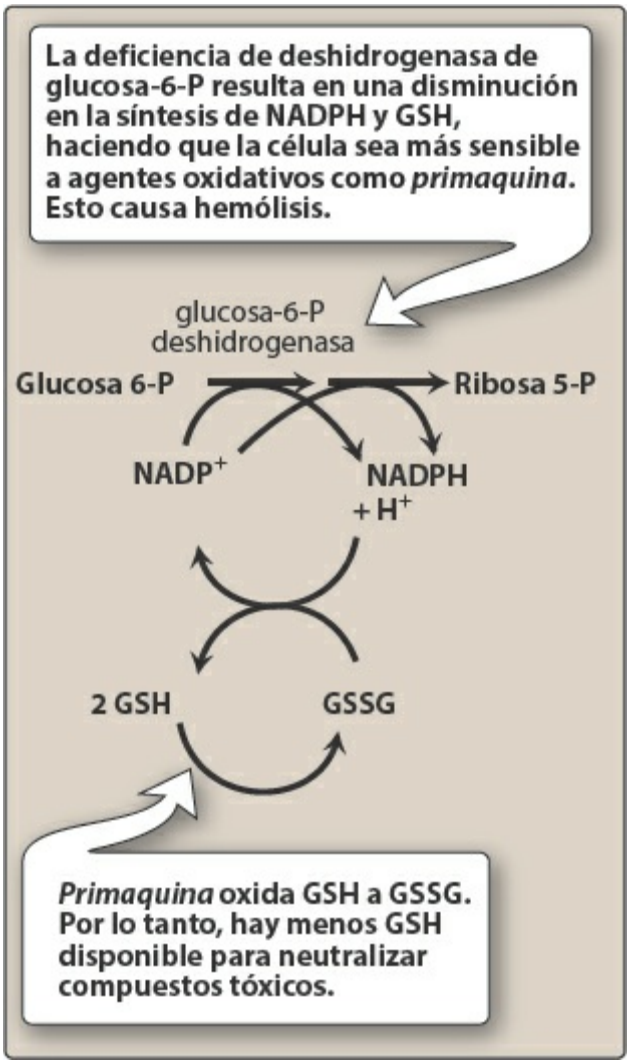


Figura 46-6
Mecanismo de anemia hemolítica inducida por *primaquina*. GSH = glutatión reducido; GSSG = glutatión oxidado; $NADP^+$ = dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato; NADPH = dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido.

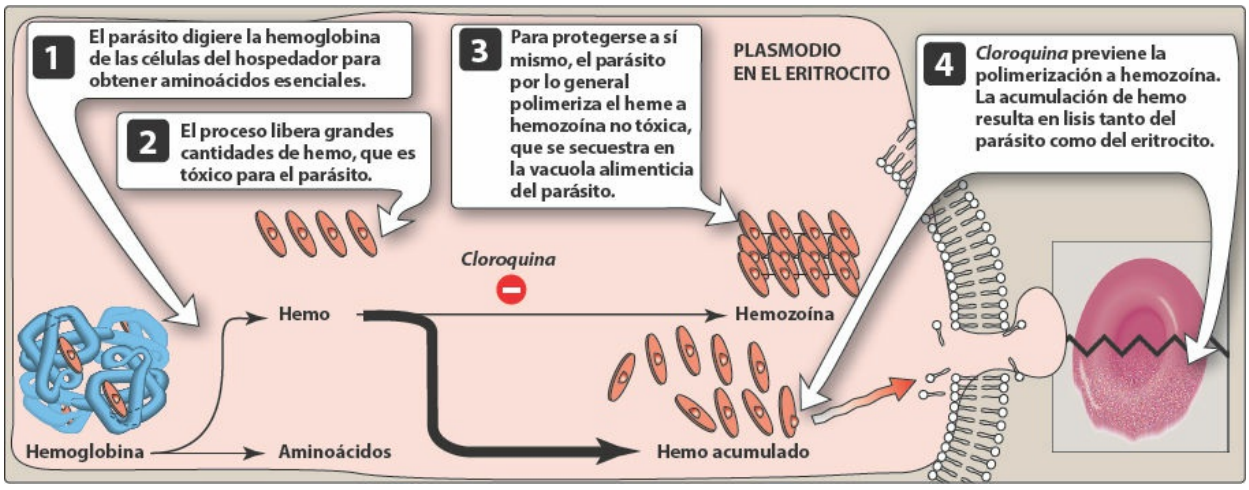


Figura 46-7
Acción de *cloroquina* sobre la formación de hemozoína por especies de *Plasmodium*.

C. Atovaquona-proguanil

La combinación de *atovaquona-proguanil* es efectiva para cepas resistentes a *cloroquina* de *P. falciparum* y se usa en la prevención y tratamiento del paludismo para viajeros de fuera de áreas endémicas de paludismo. *Atovaquona-proguanil* no se usa de forma sistemática en áreas endémicas debido a la propensión de resistencia de alto nivel. *Atovaquona* es una hidroxinaftoquinona que inhibe los procesos mitocondriales, incluyendo el transporte de electrones, así como la biosíntesis de ATP y pirimidina. Cicloguanil, el metabolito de triacina activo de *proguanil*, inhibe la dihidrofolato reductasa de los plasmodios, con lo que previene la síntesis de ADN. *Atovaquona* también puede usarse para tratar especies de *Babesia* y *Pneumocystis jirovecii. Proguanil* se metaboliza a través de CYP2C19, una isoenzima que se conoce que exhibe un polimorfismo genético que resulta en un mal metabolismo del fármaco en algunos pacientes. La combinación debe tomarse con alimentos o con leche para aumentar la absorción. Los efectos adversos frecuentes incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, diarrea, anorexia y mareo.

D. Mefloquina

Mefloquina es una 4-metanolquinolina, estructuralmente relacionada con *quinina*, que es un agente efectivo para la profilaxis de todos los plasmodios y para tratamiento cuando se usa en combinación con un derivado de *artemisinina* para infecciones causadas por formas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos. Sus mecanismos de acción exactos siguen sin determinarse. Se han identificado las cepas resistentes, sobre todo en el sureste de Asia. *Mefloquina* se absorbe bien después de su administración oral y se distribuye ampliamente a los tejidos. Tiene una vida media prolongada (20 días) debido a recirculación enterohepática y su concentración en varios tejidos. El fármaco pasa por un extenso metabolismo y se excreta sobre todo a través de la bilis hasta las heces. Las reacciones adversas a dosis elevadas varían de náusea, vómito y mareo hasta desorientación, alucinaciones y depresión. Debido a su potencial para reacciones neuropsiquiátricas, *mefloquina* suele reservarse para el tratamiento del paludismo cuando no pueden usarse otros agentes. Son posibles las anormalidades en el electrocardiograma (ECG) y el paro cardiaco si se toma *mefloquina* al mismo tiempo que *quinina* o *quinidina*.

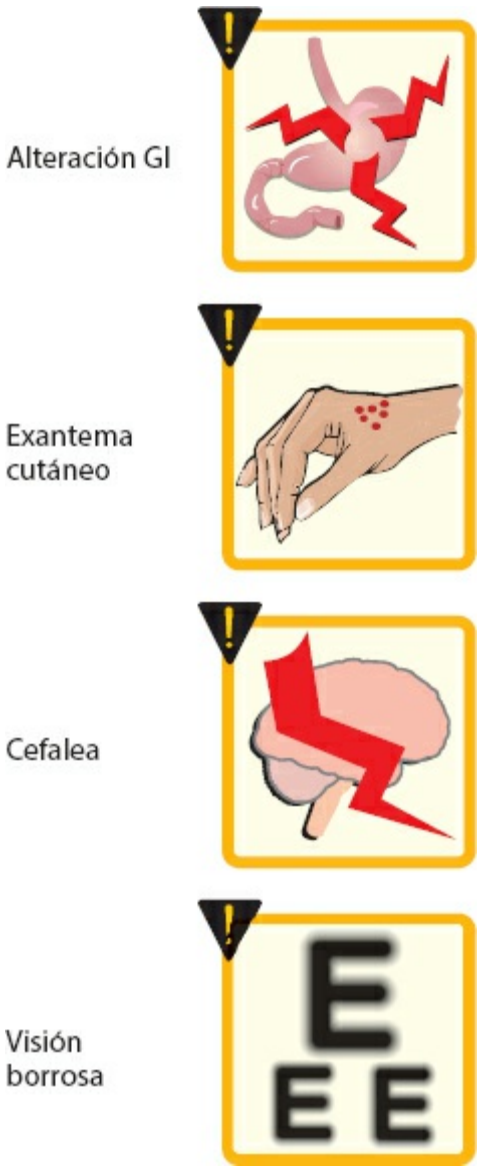


Figura 46-8
Algunos efectos adversos suelen relacionarse con *cloroquina*.
GI = gastrointestinal.

E. Quinina

Quinina, un alcaloide originalmente aislado de la corteza del árbol de cinchona, interfiere con la polimerización de hemo, lo que resulta en la muerte de la forma eritrocítica del plasmodio parásito. Se reserva para infecciones graves y para cepas de paludismo resistentes a *cloroquina*. *Quinina* suele administrarse en combinación con *doxiciclina, tetraciclina* o *clindamicina*. Cuando se toma por vía oral, *quinina* se distribuye bien a lo largo del cuerpo. El principal efecto adverso de *quinina* es el cinconismo, un síndrome que causa náusea, vómito, acúfenos y vértigo. Estos efectos son reversibles y no son motivo para suspender el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con *quinina* debe suspenderse si ocurre anemia hemolítica.

F. Artemisinina

Artemisinina se deriva de la planta ajenjo dulce o ajenjo chino, que se ha usado en la medicina china tradicional durante varios siglos. *Artemisinina* y sus derivados son los agentes de primera línea recomendados para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La adición de otro agente antipalúdico, o tratamiento de combinación a base de *artemisinina*, se recomienda para prevenir el desarrollo de resistencia. Un tratamiento de combinación a base de *artemisinina* disponible por vía oral incluye una tableta con *artemeter* coformulado con *lumefantrina* y se usa para el tratamiento del paludismo no complicado. [Nota: *lumefantrina* es un fármaco antipalúdico similar en su acción a *quinina* o *mefloquina*.] *Artesunato* puede combinarse con *sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina, clindamicina* u otros. La acción antipalúdica de los derivados de *artemisinina* incluye la producción de radicales libres que resultan de la escisión del puente de endoperóxido del fármaco por el hierro hemo en la vacuola alimentaria del parásito. Están disponibles preparaciones orales, rectales, intramusculares e intravenosas (IV), pero la vida media breve evita el uso de estos fármacos para profilaxis. Los efectos adversos incluyen náusea, vómito y diarrea. Las dosis elevadas pueden causar prolongación del intervalo QT. Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad y exantemas.

G. Pirimetamina

Pirimetamina inhibe la dihidrofolato reductasa del plasmodio requerida para la síntesis de tetrahidrofolato (un cofactor necesario para la síntesis de ácidos nucleicos). Actúa como un esquizonticida en sangre y un fuerte esporonticida cuando el mosquito lo ingiere con la sangre del hospedador humano. *Pirimetamina* no se usa sola para el paludismo; está disponible como una combinación en dosis fija con *sulfadoxina*, un antimicrobiano tipo sulfonamida. Se ha desarrollado resistencia a esta combinación, por lo que suele administrarse con otros agentes, como derivados de *artemisinina. Pirimetamina* en combinación con *sulfadiacina* también se usa contra *Toxoplasma gondii*. Si ocurre anemia megaloblástica con tratamiento con *pirimetamina*, puede revertirse con *leucovorina*. En la figura 46-9 se muestran algunas opciones terapéuticas en el tratamiento del paludismo.

TRATAMIENTO DEL PALUDISMO	
Paludismo no complicado/*P. falciparum* o especies no identificadas Resistente a *cloroquina* o resistencia desconocida	*Atovaquona-proguanil** *Artemeter-lumefantrina*† *Mefloquina* o *Quinina* más *Doxiciclina, tetraciclina* o *clindamicina*
Paludismo no complicado/*P. falciparum* o especies no identificadas Región sensible a *cloroquina*	*Cloroquina* Alternativa: *hidroxicloroquina*
Paludismo no complicado/*P. vivax* o *P. ovale*	*Cloroquina + primaquina* Alternativa: *hidroxicloroquina + primaquina*
Paludismo no complicado/*P. malariae* o *P. knowlesi*	*Cloroquina* Alternativa: *hidroxicloroquina*
Paludismo grave	*Artesunato*† más *Atovaquona-proguanil, mefloquina, sulfadoxina-pirimetamina* o *doxiciclina* o *Quinina* más *Doxiciclina, tetraciclina* o *clindamicina*
PREVENCIÓN DEL PALUDISMO	
Región sensible a *cloroquina*	*Cloroquina*
Todas las demás regiones	*Atovaquona-proguanil* *Doxiciclina* *Mefloquina*
Durante el embarazo	*Cloroquina* o *mefloquina*

Figura 46-9
Tratamiento y prevención del paludismo. *Solo para usarse en viajeros fuera de áreas en que el paludismo es endémico o que se añade a un esquema de combinación para esquemas de tratamiento alternativos.
†Se prefiere el tratamiento de combinación basado en artemisinina de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

IV. QUIMIOTERAPIA PARA TRIPANOSOMIASIS

La tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) y la tripanosomiasis americana

(enfermedad de Chagas) son dos enfermedades crónicas y, a la larga, fatales, causadas por especies de *Trypanosoma* (figura 46-10). En la enfermedad del sueño africana, *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* viven y crecen en un inicio en la sangre. El parásito invade más adelante el SNC, causando inflamación del cerebro y la médula espinal que produce el letargo característico y a la larga, sueño continuo. La enfermedad de Chagas es causada por *T. cruzi* y es endémica del centro y Sudamérica. Los fármacos contra tripanosomas se delinean más adelante.

A. Pentamidina

Pentamidina es activa contra una variedad de infecciones por protozoarios, lo que incluye tripanosomiasis africana debido a *T. brucei gambiense*, por lo que se usa para tratar las etapas tempranas de la enfermedad (etapa hemolinfática sin afección del SNC). *Pentamidina* es también una alternativa para la profilaxis o el tratamiento de infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*. [Nota: *P. jirovecii* es un hongo atípico que causa neumonía en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Trimetoprim/sulfametoxazol* se prefiere en el tratamiento de los infecciones por *P. jirovecii;* sin embargo, *pentamidina* es una alternativa en individuos que son alérgicos a las sulfonamidas]. *Pentamidina* también es un fármaco alternativo para el tratamiento de la leishmaniasis.

1. **Mecanismo de acción:** *T. brucei* concentra *pentamidina* mediante un sistema de captación de alta afinidad dependiente de energía. [Nota: la resistencia se relaciona con la incapacidad de concentrar el fármaco]. Aunque su mecanismo de acción no se ha definido, existe evidencia que el fármaco interfiere con la síntesis parasitaria de ácido ribonucleico (ARN), ADN, fosfolípidos y proteínas.

2. **Farmacocinética:** *Pentamidina* se administra por vía intramuscular o intravenosa para el tratamiento de tripanosomiasis y neumonía causada por *P. jirovecii*. [Nota: para la profilaxis de la neumonía por *p. jirovecii, pentamidina* se administra mediante nebulizador]. El fármaco se distribuye ampliamente y se concentra en el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, el bazo y los pulmones. Debido a que no entra en el LCR, es inefectivo contra las etapas tardías (afección del SNC) de la tripanosomiasis. El fármaco no se metaboliza y se excreta muy lentamente en la orina.

3. **Efectos adversos:** puede ocurrir disfunción renal grave, que es reversible tras la descontinuación. Otras reacciones adversas incluyen hiperpotasemia, hipotensión, pancreatitis, arritmias ventriculares e hiperglucemia. Debe vigilarse la glucosa plasmática, ya que puede ocurrir hipoglucemia que pone en riesgo la vida.

Figura 46-10
Resumen de tripanosomiasis.
SNC = sistema nervioso central.

B. Suramina

Suramina se usa sobre todo en la etapa temprana (sin afección del SNC) de la tripanosomiasis africana debido a *T. brucei rhodesiense*. Es muy activa e inhibe muchas enzimas, en especial aquellas que participan en el mecanismo de la energía, lo que parece ser un mecanismo correlacionado son la actividad tripanocida. *Suramina* debe inyectarse por vía intravenosa. Se une a las proteínas plasmáticas y no penetra bien la barrera hematoencefálica. Tiene una vida media de eliminación prolongada (mayor de 40 días) y se excreta sobre todo sin cambios

en la orina. Aunque infrecuentes, las reacciones adversas incluyen náusea y vómito, choque y pérdida de la consciencia, urticaria aguda, blefaritis y problemas neurológicos, como parestesia, fotofobia e hiperestesia de las manos y los pies. Puede ocurrir insuficiencia renal, pero tiende a resolverse con la descontinuación del tratamiento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad aguda y hay que administrar una dosis de prueba antes de la administración del fármaco.

C. Melarsoprol

Melarsoprol, un compuesto de arsénico trivalente, es el único medicamento disponible para el tratamiento de las etapas tardías de las infecciones por tripanosoma africano (afección del SNC) debido a *T. brucei rhodesiense*. El fármaco reacciona con los grupos sulfhidrilo de varias sustancias, lo que incluye enzimas tanto del microorganismo como del hospedador. Se ha notado cierta resistencia y puede deberse a una menor captación del transportador del fármaco. *Melarsoprol* se administra mediante inyección IV lenta y puede ser muy irritante para los tejidos vecinos. Aparecen concentraciones adecuadas de tripanocida en el LCR, haciendo que *melarsoprol* sea el agente de elección en el tratamiento de *T. brucei rhodesiense*, que invade rápidamente el SNC. El hospedador oxida rápidamente *melarsoprol* a un compuesto de arsénico pentavalente relativamente no tóxico. El fármaco tiene una vida media muy breve y se excreta con rapidez en la orina. El uso de *melarsoprol* está limitado por toxicidad del SNC, lo que incluye encefalopatía reactiva, que puede ser letal en 10% de los casos. Otros efectos adversos incluyen neuropatía periférica, hipertensión, hepatotoxicidad y albuminuria. También pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y la inyección puede ir seguida de reacciones febriles. Se ha observado anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

D. Eflornitina

Eflornitina es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa. La inhibición de esta enzima detiene la producción de las poliaminas en el parásito, lo que conduce a la cesación de la división celular. La formulación IV de *eflornitina* es un tratamiento de primera línea para tripanosomiasis africana en etapa tardía causada por *T. brucei gambiense*. [Nota: se usa *eflornitina* tópica como tratamiento para el vello facial indeseable en mujeres]. La vida media breve de *eflornitina* requiere de su administración IV frecuente, lo que hace que sea difícil cumplir con el esquema de tratamiento. *Eflornitina* es menos tóxica que *melarsoprol*, aunque el fármaco se relaciona con anemia, convulsiones e hipoacusia temporal.

E. Nifurtimox

Nifurtimox se usa en el tratamiento de las infecciones por *T. cruzi* (enfermedad de Chagas), aunque el tratamiento de la etapa crónica de estas infecciones ha llevado a resultados variables. También puede ser útil para el tratamiento de *T. brucei gambiense* en etapa tardía en combinación con *eflornitina*. Al ser un compuesto nitroaromático, *nifurtimox* pasa por reducción y a la larga genera radicales de oxígeno intracelular, como los radicales superóxido y el peróxido de hidrógeno

(figura 46-11). Estos radicales altamente reactivos son tóxicos a *T. cruzi*. *Nifurtimox* se administra por vía oral. Se metaboliza extensamente y los metabolitos se excretan sobre todo en la orina. Los efectos adversos son frecuentes después de la administración crónica, en especial entre personas de edad avanzada. Las principales toxicidades incluyen reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, dermatitis) y problemas gastrointestinales que pueden ser lo bastante graves para causar pérdida de peso. La neuropatía periférica es relativamente frecuente y también pueden ocurrir cefalea y mareo.

F. Benznidazol

Benznidazol es un derivado de nitroimidazol con un mecanismo de acción similar a *nifurtimox*. Tiende a tolerarse mejor que *nifurtimox* para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Los efectos adversos incluyen dermatitis, neuropatía periférica, insomnio y anorexia.

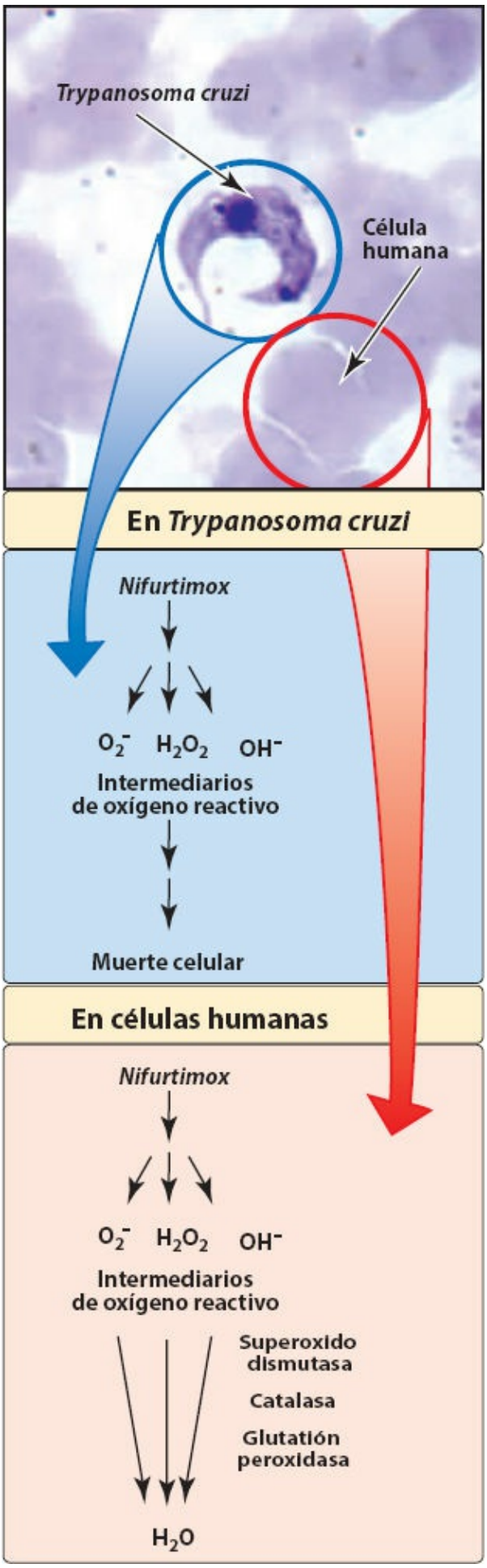

Trypanosoma cruzi
Célula humana
En Trypanosoma cruzi
Nifurtimox
O_2^- H_2O_2 OH^-
Intermediarios de oxígeno reactivo
Muerte celular
En células humanas
Nifurtimox
O_2^- H_2O_2 OH^-
Intermediarios de oxígeno reactivo
Superoxido dismutasa
Catalasa
Glutatión peroxidasa
H_2O

Figura 46-11
Generación de intermediarios tóxicos por *nifurtimox*.

V. QUIMIOTERAPIA PARA LEISHMANIASIS

La leishmaniasis es una infección por protozoarios debido a varias especies del género de *Leishmania*. Hay tres manifestaciones de leishmaniasis: cutánea, mucocutánea y visceral. [Nota: en el tipo visceral (hígado y bazo), el parásito se encuentra en el torrente sanguíneo y de no tratarse es letal]. La leishmaniasis se transmite a través de la picadura de moscas de la arena infectadas. Para la leishmaniasis visceral, los tratamientos parenterales pueden incluir *anfotericina B (véase* el capítulo 33) y antimoniales pentavalentes, como *estibogluconato de sodio* o *antimoniato de meglumina* con *pentamidina y paromomicina* cono agentes alternativos. *Miltefosina* es un agente con actividad oral para la leishmaniasis visceral. La elección del agente depende de la especie de *Leishmania*, los factores del hospedador y los patrones de resistencia que se notan en el área del mundo donde se adquiere la infección.

A. Estibogluconato de sodio

El antimonial pentavalente *estibogluconato de sodio* es un profármaco que se reduce al compuesto antimonial trivalente activo. El mecanismo de acción exacto no se ha determinado. Debido a que no se absorbe después de su administración oral, *estibogluconato de sodio* debe administrarse por vía parenteral y se distribuye en el compartimiento extravascular. El metabolismo es mínimo y el fármaco se excreta en la orina. Los efectos adversos incluyen dolor en el sitio de inyección, pancreatitis, elevación de las enzimas hepáticas, artralgias, mialgias, alteración gastrointestinal y arritmias cardiacas. Se ha desarrollado resistencia a los antimoniales pentavalentes.

B. Miltefosina

Miltefosina es el primer fármaco con actividad oral para la leishmaniasis visceral y también puede tratar las formas cutáneas y mucocutáneas de la enfermedad. El mecanismo preciso de acción no se conoce, pero *miltefosina* parece interferir con los fosfolípidos y los esteroles en la membrana celular parasitaria para inducir apoptosis. La náusea y el vómito son reacciones adversas frecuentes. El fármaco es teratógeno y debe evitarse en el embarazo.

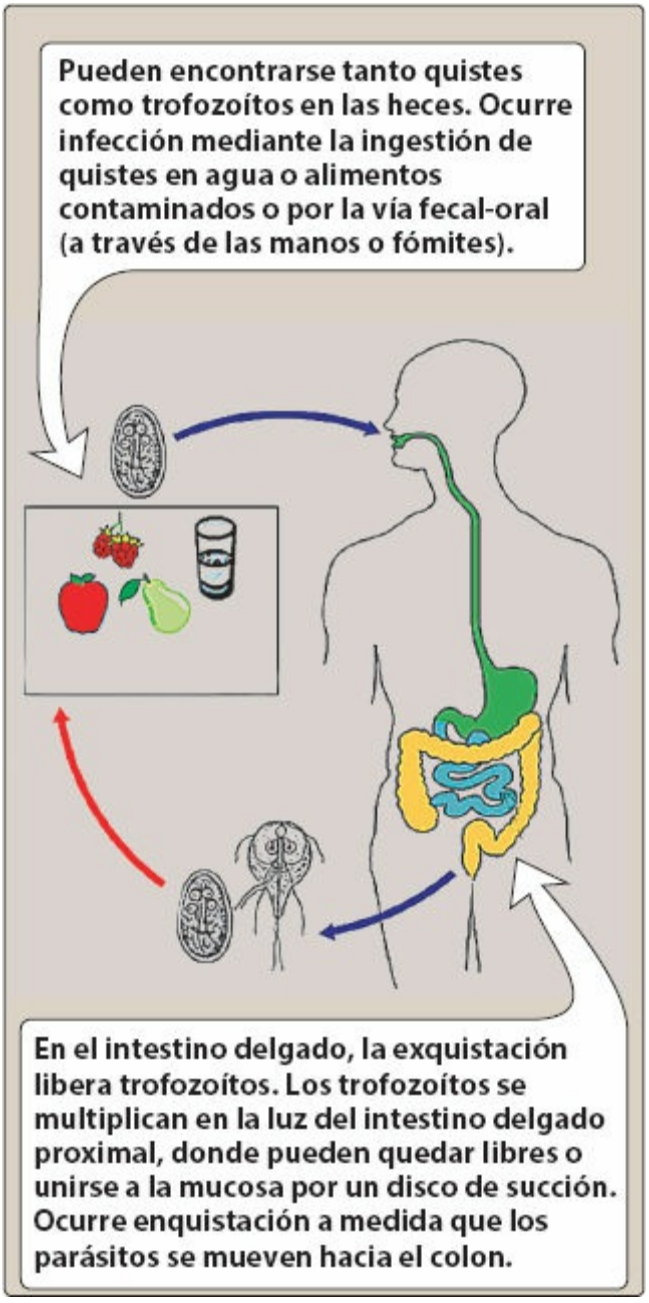


Figura 46-12
Ciclo vital de *Giardia lamblia*.

VI. QUIMIOTERAPIA PARA TOXOPLASMOSIS

Una de las infecciones más frecuentes en humanos es causada por el protozoario *T. gondii*, que se transmite a los humanos cuando consumen carne infectada cruda o inadecuadamente cocinada o que ingieren accidentalmente ooquistes de heces felinas. Una embarazada infectada puede transmitir *T. gondii* a su feto. El tratamiento de elección para este trastorno es una combinación de *sulfadiacina* y *pirimetamina. Leucovorina* suele administrarse para proteger contra la deficiencia de folato. [Nota: ante la primera aparición de un exantema debe descontinuarse *pirimetamina*, debido a que la hipersensibilidad al fármaco puede ser grave]. *Pirimetamina* con *clindamicina* o la combinación de *trimetoprim* y *sulfametoxazol* son tratamientos alternativos.

Trimetoprim/sulfametoxazol se usa para profilaxis contra toxoplasmosis (así como *P. jirovecii*) en pacientes inmunocomprometidos.

VII. QUIMIOTERAPIA PARA GIARDIASIS

Giardia lamblia es el parásito intestinal diagnosticado con mayor frecuencia en Estados Unidos. Tiene dos ciclos vitales: el trofozoíto binucleado con cuatro flagelos y el quiste farmacorresistente con cuatro núcleos (figura 46-12). La ingestión suele ocurrir a partir de agua para beber o alimentos contaminados con heces, lo que conduce a infección. Los trofozoítos existen en el intestino delgado y se dividen por fisión binaria. En ocasiones, se forman quistes que pasan al exterior en las heces. Aunque algunas infecciones son asintomáticas, puede ocurrir diarrea intensa, que puede ser muy grave en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento de elección es *metronidazol* oral durante 5 días. Una alternativa es una dosis única de *tinidazol*, que es tan efectivo como *metronidazol* para el tratamiento de la giardiasis. *Nitazoxanida*, un derivado de nitrotiazol, también está aprobado para el tratamiento de la giardiasis. [Nota: *nitazoxanida* puede también usarse para criptosporidiosis (una enfermedad diarreica que se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos) causada por el parásito *Cryptosporidium parvum*]. Para la giardiasis, *nitazoxanida* se administra como un esquema de 3 días de tratamiento oral. El fármaco antihelmíntico *albendazol* también puede ser eficaz para la giardiasis y *paromomicina* en ocasiones se usa para el tratamiento de la giardiasis en las pacientes embarazadas.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

46.1 Después de la infección aguda, ¿qué medicamento se administra para tratar el estado de colonización asintomática de *E. histolytica*?

A. Cloroquina
B. Yodoquinol
C. Metronidazol
D. Primaquina

Respuesta correcta = B. Yodoquinol, furoato de diloxantida y paromomicina son amebicidas luminales que suelen administrarse con amebicidas mixtos o sistémicos para tratar el estado de colonización asintomático. Cloroquina es un amebicida sistémico y un antipalúdico. Metronidazol es un amebicida mixto. Primaquina es un antipalúdico.

46.2 Un grupo de estudiantes universitarios están viajando a un área de paludismo resistente a cloroquina para un viaje misionero. ¿Qué medicamento puede usarse tanto para prevenir como para tratar el paludismo en estos estudiantes?

A. Pirimetamina
B. Artemisinina
C. Atovaquona-proguanil
D. Hidroxicloroquina

Respuesta correcta = C. La combinación de atovaquona-proguanil se ha usado tanto para la prevención

como para el tratamiento del paludismo en áreas resistentes a cloroquina. Pirimetamina no se recomienda para la profilaxis del paludismo. Artemisinina y sus derivados no se usan para profilaxis, solo para el tratamiento del paludismo. Hidroxicloroquina es solo un tratamiento alternativo o una opción profiláctica en regiones sensibles a cloroquina.

46.3 ¿Qué agente está disponible como tratamiento oral para el tratamiento de la leishmaniasis visceral?

A. Artemeter/lumefantrina
B. Miltefosina
C. Nitazoxanida
D. Tinidazol

Respuesta correcta = B. Miltefosina es el único agente oral disponible para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, Todos los demás fármacos se administran por vía oral, pero artemeter/lumefantrina se usa para el tratamiento del paludismo, nitazoxanida se usa para el tratamiento de la giardiasis o criptosporidiosis y tinidazol es efectivo para amebiasis o giardiasis.

46.4 Una mujer de 27 años de edad es diagnosticada con infección por tripanosoma africano debida a *T. brucei rhodesiense*. ¿Qué medicamento sería mejor para esta paciente?

A. Eflornitina
B. Suramina
C. Estibogluconato de sodio
D. Metronidazol

Respuesta correcta = B. Eflornitina está indicada para el tratamiento de la tripanosomiasis africana causada por *T. brucei gambiense*. Suramina se usa para el tratamiento de la tripanosomiasis africana en la primera etapa debida a *T. brucei rhodesiense*. Estibogluconato de sodio se usa para el tratamiento de leishmaniasis. Metronidazol se usa para el tratamiento de amebiasis y giardiasis.

46.5 ¿Qué agente es el único medicamento para tratar las etapas tardías de las infecciones por tripanosomas debidos a *T. brucei rhodesiense*?

A. Artemeter/lumefantrina
B. Melarsoprol
C. Nitazoxanida
D. Tinidazol

Respuesta correcta = B. Melarsoprol es el único agente disponible para el tratamiento de las infecciones por tripanosomas en etapa tardía debido a *T. brucei rhodesiense*. Todos los demás fármacos se usan para otras indicaciones; artemeter/lumefantrina se usa para el tratamiento del paludismo, nitazoxanida se usa para el tratamiento de la giardiasis o criptosporidiosis y tinidazol es efectivo para la amebiasis o giardiasis.

46.6 Un hombre de 42 años de edad regresó de un viaje para acampar y se le diagnostica con *Giardia lamblia*. ¿Qué medicamento puede considerarse el tratamiento de elección?

A. Cloroquina
B. Nifurtimox
C. Paromomicina
D. Metronidazol

Respuesta correcta = D. Metronidazol se usa para el tratamiento de amebiasis y giardiasis. Cloroquina se usa para el tratamiento de paludismo y amebiasis extraintestinal. Nifurtimox está indicado para el tratamiento de tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) causada por *T. cruzi*. Paromomicina se usa para el tratamiento de las formas luminales de *E. histolytica*.

46.7 ¿Qué enunciado relacionado con paromomicina es correcto?

A. Paromomicina solo es efectiva contra las formas luminales de *E. histolytica*.
B. Los principales efectos adversos son neuritis óptica y neuropatía periférica.
C. Paromomicina se considera un nitroimidazol.

D. Si se toma con alcohol, puede ocurrir una reacción tipo disulfiram.

Respuesta correcta = A. Paromomicina es un antibiótico aminoglucósido, conocido como un amebicida luminal. Solo es activo y efectivo contra las formas luminales de *E. histolytica* debido a que no se absorbe de forma significativa a partir de las vías gastrointestinales. Los principales efectos adversos son molestias gastrointestinales y diarrea. Los nitroimidazoles deben evitarse con el consumo de alcohol debido al riesgo de una reacción de tipo disulfiram.

46.8 ¿Qué opción de tratamiento es más apropiada para un paciente diagnosticado con paludismo no complicado debido a *P. ovale*?

A. Artesunato más mefloquina
B. Doxiciclina
C. Cloroquina
D. Cloroquina más primaquina

Respuesta correcta = D. Cloroquina más primaquina es la opción de tratamiento más apropiada debido a las especies de paludismo, *P. ovale*, que causa recaídas por la forma del hipnozoíto latente a menos que se añada primaquina. Cloroquina en sí misma trataría la infección aguda; sin embargo, no prevendría la recaída de la enfermedad. Doxiciclina solo se usa para profilaxis o como una combinación con otros medicamentos antipalúdicos para tratamiento. Artesunato más mefloquina serían más apropiados para tratar paludismo grave; sin embargo, ningún agente prevendría la forma de recaída de la enfermedad causada por *P. ovale*.

46.9 ¿Qué agente antiprotozoario es activo contra *Toxoplasma gondii*?

A. Metronidazol
B. Pirimetamina
C. Leucovorina
D. Miltefosina

Respuesta correcta= B. Pirimetamina tiene actividad contra *T. gondii* y en combinación con sulfadiacina es el tratamiento de elección para toxoplasmosis. Metronidazol es activo contra amebiasis y giardiasis. Leucovorina puede usarse durante el tratamiento de toxoplasmosis; sin embargo, sus acciones son proteger contra la deficiencia de folato causada por el tratamiento y el fármaco en sí mismo no tiene actividad antiprotozoaria. Miltefosina se usa para leishmaniasis.

46.10 Una embarazada de 32 años de edad está viajando al extranjero a un país en que el paludismo es endémico con resistencia conocida a cloroquina. ¿Qué esquema profiláctico es *más* apropiado?

A. Doxiciclina
B. Mefloquina
C. Primaquina
D. Artemeter-lumefantrina

Respuesta correcta = B. Mefloquina es uno de los esquemas preferidos para la profilaxis de paludismo en una embarazada. Doxiciclina y primaquina no se recomiendan para su uso en el embarazo. Artemeter-lumefantrina solo se recomienda para el tratamiento, no la profilaxis, del paludismo.

Fármacos antihelmínticos

47

Jonathan C. Cho y Marylee V. Worley

I. GENERALIDADES

Los nematodos, trematodos y cestodos son tres grupos principales de helmintos (gusanos) que infectan a los humanos. Los fármacos antihelmínticos (figura 47-1) se dirigen a blancos metabólicos que están presentes en el parásito pero que están ausentes o tienen diferentes características en el hospedador. En la figura 47-2 se ilustra una alta incidencia de infecciones helmínticas a nivel mundial. La mayoría de los antihelmínticos están dirigidos a eliminar el organismo del hospedador, así como a controlar la diseminación de las infecciones.

Figura 47-1
Resumen de agentes antihelmínticos.

II. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE NEMATODOS

Los nematodos son nematelmintos alargados que poseen un sistema digestivo completo. Causan infecciones del intestino, así como de la sangre y los tejidos.

A. Mebendazol

Mebendazol, un compuesto de benzimidazol sintético, es un agente de primera

línea para el tratamiento de infecciones causadas por tricocéfalos (*Trichuris trichiura*), oxiuros (*Enterobius vermicularis*), anquilostomas (*Necator americanus* y *Ancilostoma duodenale*) y ascáride (*Ascaris lumbricoides*). *Mebendazol* y los benzimidazoles como clase actúan al unirse a la β-tubulina del parásito e inhibir la polimerización de microtúbulos en el parásito. Los parásitos afectados se expulsan en las heces. Los efectos adversos incluyen dolor abdominal y diarrea. *Mebendazol* no debe usarse en embarazadas. [Nota: muchos antihelmínticos deben evitarse en el embarazo (figura 47-3); sin embargo, en la prevención en masa o en los programas de tratamiento, ciertos agentes (p. ej., *mebendazol* o *albendazol*) pueden usarse en el segundo o tercer trimestre].

B. Pamoato de pirantel

Pamoato de pirantel también es efectivo en el tratamiento de infecciones causadas por ascárides, oxiuros y anquilostomas (figura 47-4). *Pamoato de pirantel* se absorbe muy poco después de la administración oral y solo es efectivo contra infecciones intestinales. Actúa como un agente despolarizante de bloqueo neuromuscular, causando la liberación de acetilcolina y la inhibición de colinesterasa, lo que conduce a parálisis del parásito y expulsión subsecuente. Los efectos adversos son leves e incluyen náusea, vómito y diarrea.

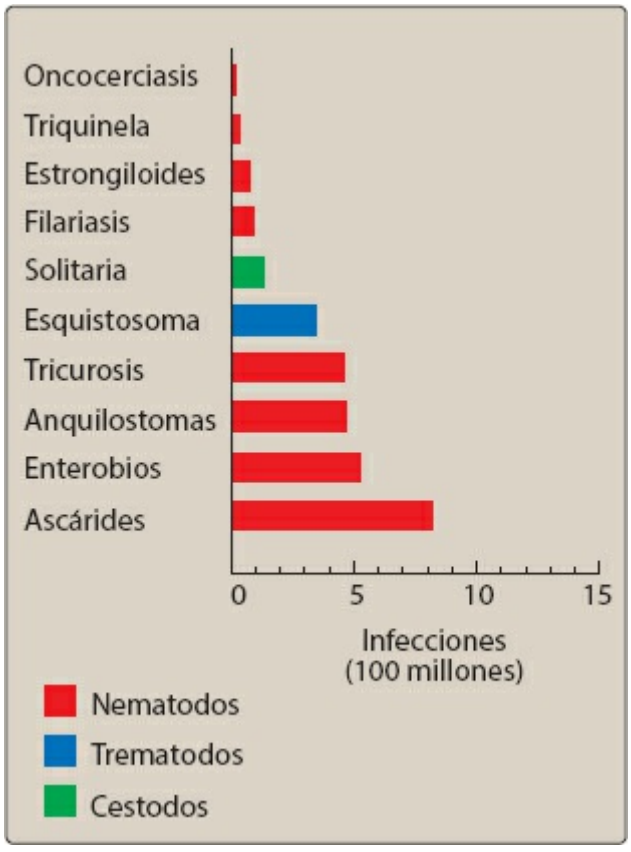


Figura 47-2
Incidencia relativa de infecciones por helmintos en todo el mundo.

C. Tiabendazol

Tiabendazol, un benzimidazol sintético, es un potente agente antihelmíntico de

amplio espectro. El uso actual de *tiabendazol* se limita al tratamiento tópico de larva migratoria cutánea (erupción serpiginosa). Debido a sus efectos tóxicos y eliminación del mercado en muchos países, se ha sustituido en gran medida por otros agentes.

D. Ivermectina

Ivermectina es el fármaco de elección para el tratamiento de la larva migratoria cutánea, estroniloidiasis y oncocerciasis (ceguera de los ríos, aunque no curativa debido a la falta de actividad en los parásitos adultos). [Nota: *ivermectina* también es útil en el tratamiento de la pediculosis (piojos) y la sarna]. *Ivermectina* se dirige a los receptores del canal de cloro con compuerta de glutamato, lo que resulta en la parálisis y la muerte del parásito. El fármaco se administra por vía oral y no cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. *Ivermectina* no debe usarse en el embarazo (*véase* la figura 47-3). La eliminación de microfilaria en la oncocerciasis puede resultar en una peligrosa reacción de Mazzotti (fiebre, cefalea, mareo, somnolencia e hipotensión). La gravedad de esta reacción se relaciona con la carga parasitaria. Pueden administrarse anti-histamínicos o esteroides para reducir los síntomas.

E. Dietilcarbamacina

Dietilcarbamacina es el fármaco de elección para filariasis causada por infección con *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* o *Brugia timori*. Elimina las microfilarias y tiene actividad contra los parásitos adultos. [Nota: en países donde la filariasis es endémica, puede usarse una combinación de fármacos antifilarias (ya sea *dietilcarbamacina* u *albendazol* o *ivermectina* y *albendazol*) de forma anual como quimioterapia preventiva]. *Dietilcarbamacina* se absorbe con rapidez después de la administración oral con alimentos y se excreta sobre todo en la orina. Los efectos adversos pueden incluir fiebre, náusea, vómito, artralgia y cefalea. [Nota: los pacientes en quienes se sospecha oncocerciasis deben recibir *ivermectina* y *albendazol* debido a que *dietilcarbamacina* puede acelerar la ceguera y causar reacciones de Mazzotti intensas].

Figura 47-3

Albendazol, ivermectina, mebendazol y *tiabendazol* deben evitarse en el embarazo.

III. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TREMATODOS

Los trematodos (platelmintos) son gusanos planos en forma de hoja que por lo general se caracterizan por los tejidos que infectan (p. ej., hígado, pulmones, intestinos o sangre; figura 47-5).

A. Praziquantel

Praziquantel es el agente de elección para el tratamiento de todas las formas de esquistosomiasis, otras infecciones por trematodos e infecciones por cestodos como teniasis. *Praziquantel* causa contractura y parálisis de los parásitos al aumentar la permeabilidad de la membrana al calcio. Se absorbe con rapidez después de su administración oral y debe tomarse con alimentos. El fármaco se metaboliza extensamente y los metabolitos inactivos se excretan sobre todo en la orina. Los efectos adversos frecuentes incluyen mareo, malestar y cefalea, así como alteración gastrointestinal. *Dexametasona, fenitoína, rifampicina* y *carbamazepina* pueden aumentar el metabolismo de *praziquantel. Cimetidina* provoca que las concentraciones de *praziquantel* se eleven. *Praziquantel* está contraindicado para el tratamiento de la cisticercosis ocular, debido a que la destrucción del organismo en el ojo puede causar daño irreversible.

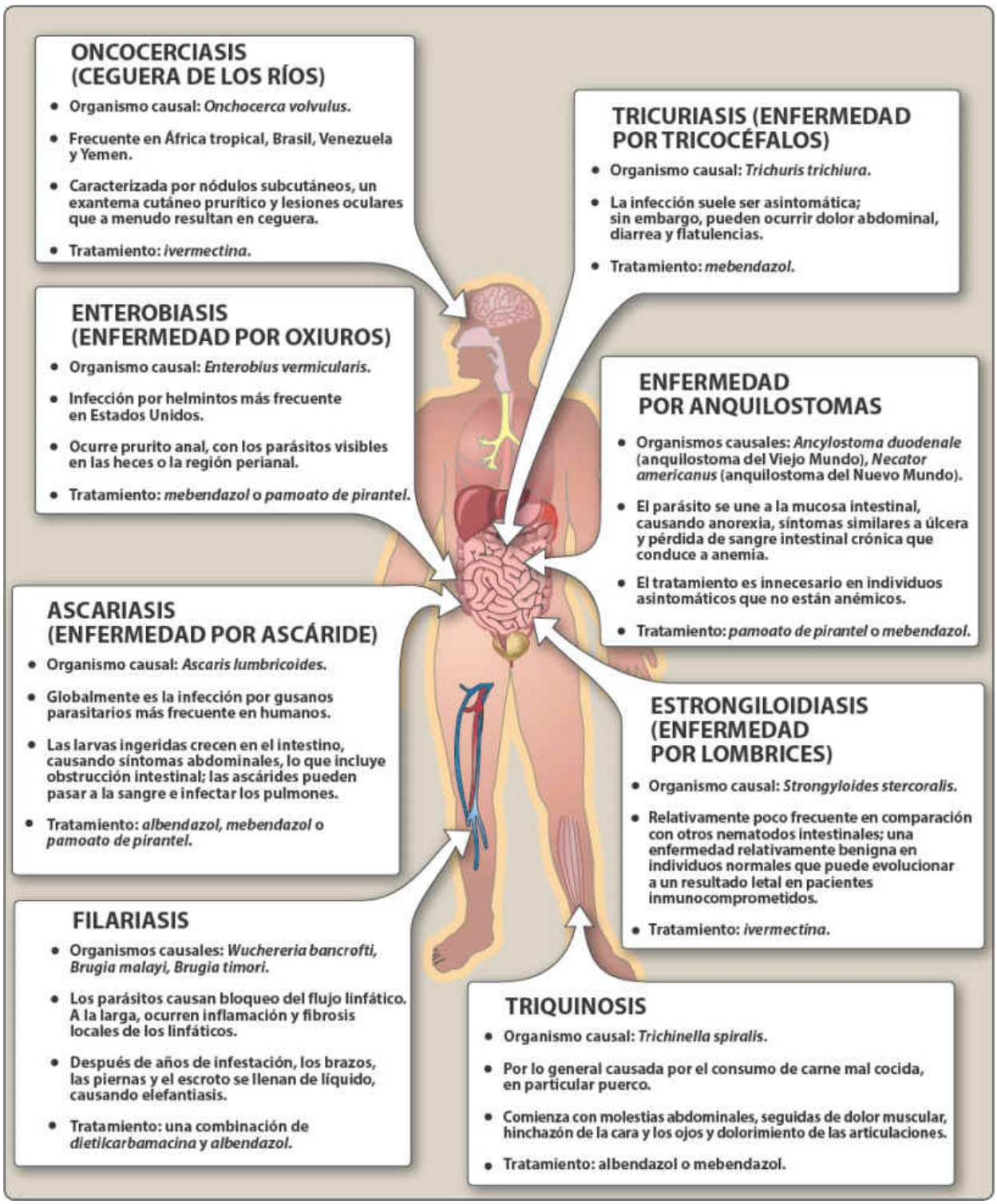


Figura 47-4
Características y tratamiento de infecciones por nematodos que se encuentran con frecuencia.

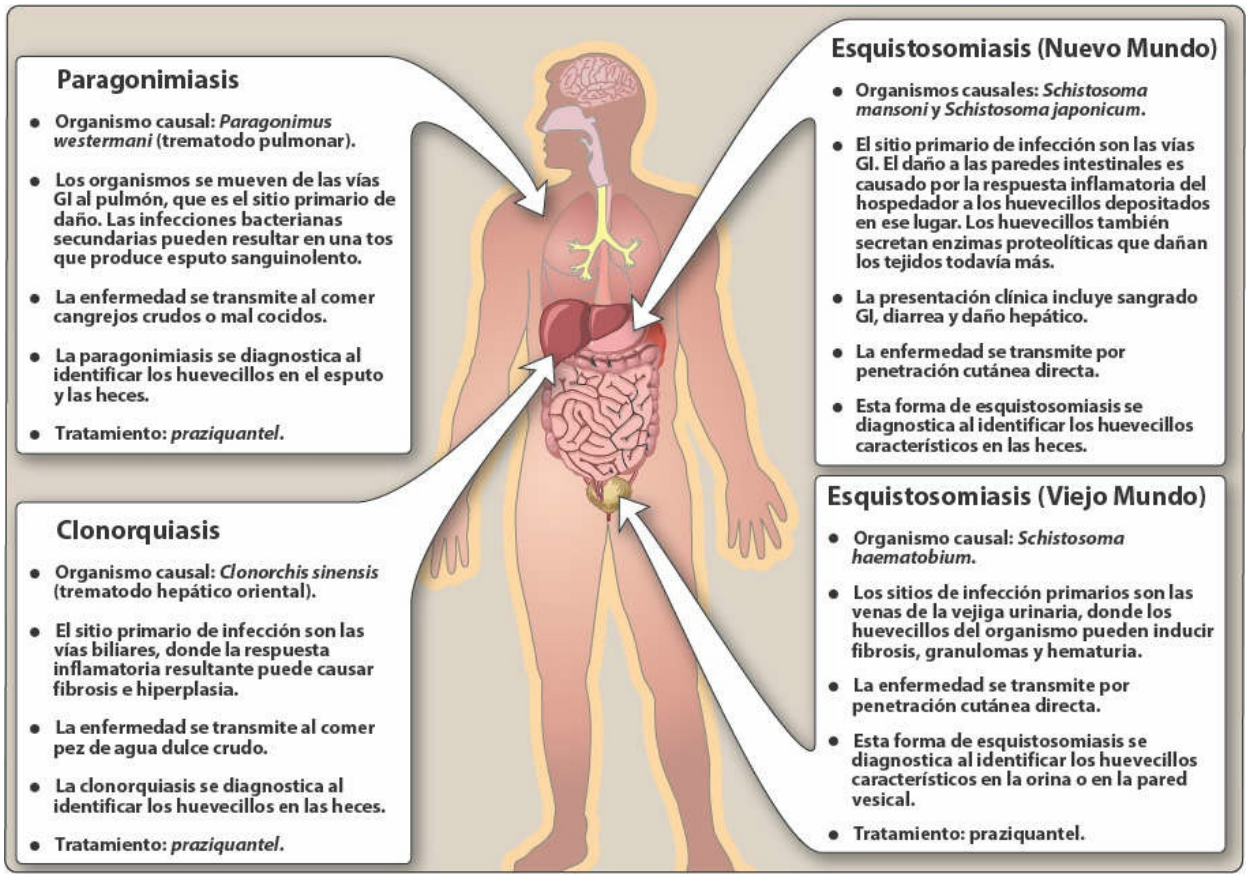


Figura 47-5
Características y tratamiento de infecciones por trematodos encontradas con frecuencia. GI = gastrointestinal.

IV. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS CESTODOS

Los cestodos, o "tenias verdaderas" suelen tener un cuerpo plano y segmentado y se adhieren al intestino del hospedador (figura 47-6). Al igual que los trematodos, las tenias carecen de boca y de una vía digestiva a lo largo de su ciclo vital.

A. Niclosamida

Niclosamida (ya no está disponible en Estados Unidos) es una alternativa a *praziquantel* para el tratamiento de la teniasis, difilobotriasis y otras infecciones por cestodos. Inhibe la fosforilación mitocondrial del adenosina difosfato (ADP) en el parásito, haciendo que sea letal para el escólex y los segmentos del cestodo, pero no para los huevecillos. Se administra un laxante antes de la administración para vaciar el intestino de todos los segmentos muertos y para promover la digestión y la liberación de los huevecillos. Debe evitarse el alcohol en el lapso de 1 día del uso de *niclosamida*.

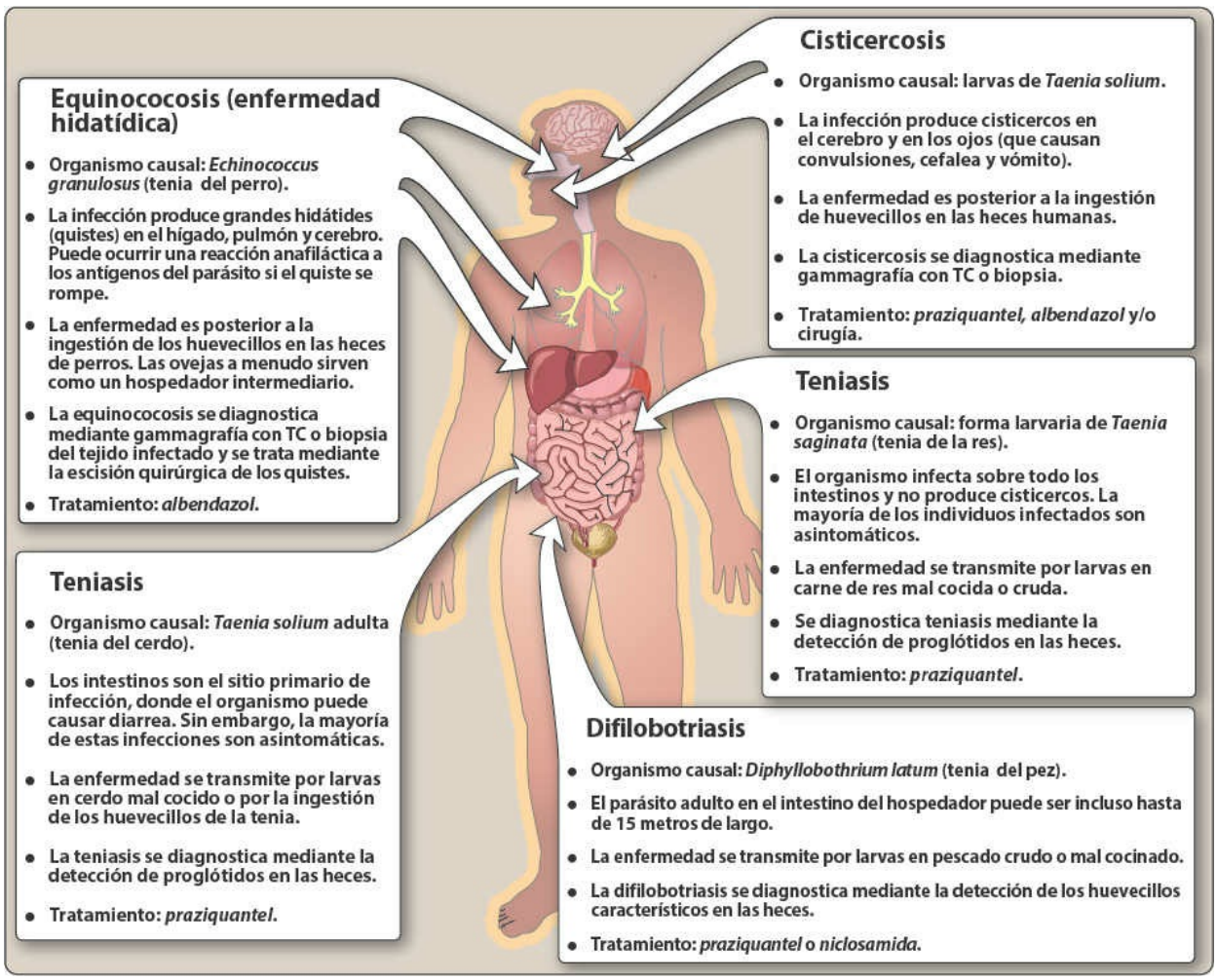


Figura 47-6
Características y tratamiento de infecciones por cestodos que se encuentran con frecuencia. TC = tomografía computarizada.

B. Albendazol

Albendazol, otro benzimidazol, inhibe la síntesis de microtúbulos y la captación de glucosa en los nematodos y es efectivo contra la mayoría de los nematodos conocidos. Sin embargo, su aplicación terapéutica primaria es en el tratamiento de las infestaciones por cestodos, como cisticercosis y enfermedad hidatídica (causada por la etapa larvaria de *Equinococcus granulosus*). [Nota: *albendazol* es también muy efectivo para tratar la microsporidiosis, una infección micótica]. *Albendazol* se absorbe de forma errática después de su administración oral, pero su absorción aumenta con una comida rica en grasa. Pasa por un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, incluyendo la formación de un sulfóxido activo y sus metabolitos se excretan sobre todo en la bilis. Cuando se usa en un tratamiento con un esquema breve (1 a 3 días) para infestaciones por nematodos, los efectos adversos son leves y transitorios e incluyen cefalea y náusea. El tratamiento de la enfermedad hidatídica (3 meses) tiene el riesgo de hepatotoxicidad y, en casos raros agranulocitosis o pancitopenia. El tratamiento médico de la neurocisticercosis se relaciona con respuestas inflamatorias a los parásitos agonizantes en el sistema nervioso central (SNC), lo que incluye cefalea,

vómito, fiebre y convulsiones.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

47.1 Un hombre de 32 años de edad se diagnostica con enfermedad por tricocéfalos después de que pasó el verano trabajando en el exterior sin zapatos. ¿Cuál sería la mejor opción de tratamiento?

A. Pamoato de pirantel
B. Mebendazol
C. Tiabendazol
D. Dietilcarbamacina

Respuesta correcta = B. Mebendazol es el fármaco de elección para tratar los tricocéfalos. Tiabendazol no es una opción de tratamiento preferido para muchas infecciones por nematodos debido a su toxicidad.

47.2 ¿Qué combinación sería apropiado usar para quimioterapia preventiva en países con filariasis endémica y oncocerciasis endémica?

A. Pamoato de pirantel y mebendazol
B. Ivermectina y dietilcarbamacina
C. Albendazol y dietilcarbamacina
D. Ivermectina y albendazol

Respuesta correcta = D. Ivermectina y albendazol deben usarse como un tratamiento en combinación para filariasis en pacientes que también podrían estar infectados con oncocerciasis debido a la propensión de dietilcarbamacina de acelerar la ceguera en pacientes en riesgo de ceguera de los ríos.

47.3 ¿Qué enunciado describe mejor el mecanismo de acción de pamoato de pirantel?

A. Actúa como un agente bloqueador despolarizante neuromuscular que conduce a parálisis del parásito.
B. Se une a β-tubulina e inhibe el ensamblaje de la polimerización de los microtúbulos en el parásito.
C. Inhibe la fosforilación mitocondrial de adenosina difosfato (ADP) en el parásito.
D. Inhibe la captación de glucosa que conduce a la muerte del parásito.

Respuesta correcta = A. Pamoato de pirantel actúa como un agente despolarizante, de bloqueo neuromuscular, que causa la liberación de acetilcolina y la inhibición de colinesterasa, lo que conduce a parálisis y expulsión intestinal del parásito.

47.4 ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento para la larva migratoria cutánea?

A. Pamoato de pirantel
B. Dietilcarbamacina
C. Ivermectina
D. Niclosamida

Respuesta correcta = C. Ivermectina es el fármaco de elección para el tratamiento de la larva migratoria cutánea, que suele ser autolimitada; sin embargo, el tratamiento hace más breve la evolución de la enfermedad.

47.5 ¿Qué medicamento usado para tratar la ceguera de los ríos se dirige a los canales de cloro y puede causar una reacción de Mazzotti?

A. Ivermectina
B. Praziquantel
C. Pamoato de pirantel
D. Albendazol

Respuesta correcta = A. Ivermectina se dirige a los receptores del canal de cloro con compuerta de glutamato del parásito. Ocurren la entrada de cloro e hiperpolarización, lo que resulta en parálisis del parásito. La eliminación de microfilarias en la oncocerciasis puede resultar en una peligrosa reacción de Mazzotti. Esto puede ocurrir con ivermectina o dietilcarbamacina.

47.6 Un inmigrante de 48 años de edad proveniente de Guatemala se presenta con convulsiones y otros síntomas neurológicos. Se encuentran huevecillos de *Taenia solium* en la muestra de heces. Una resonancia magnética del cerebro muestra muchos quistes, algunos de los cuales están calcificados. ¿Qué fármaco sería benéfico en este individuo?

A. Ivermectina
B. Pamoato de pirantel
C. Albendazol
D. Dietilcarbamacina

Respuesta correcta = C. Los síntomas y otros datos para este paciente son consistentes con neurocisticercosis. Albendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de esta infestación. Los otros fármacos no son efectivos contra las formas larvarias de las tenias.

47.7 ¿Qué fármaco funciona al aumentar la permeabilidad de la membrana celular al calcio?

A. Albendazol
B. Ivermectina
C. Niclosamida
D. Praziquantel

Respuesta correcta = D. Praziquantel funciona al aumentar la permeabilidad de la membrana celular al calcio, causando contractura y parálisis del parásito.

47.8 Cuando se usa para el tratamiento de la teniasis, ¿antes de la administración oral de qué fármaco se suele administrar un laxante?

A. Mebendazol
B. Dietilcarbamacina
C. Niclosamida
D. Pamoato de pirantel

Respuesta correcta = C. Se administra un laxante antes de la administración oral de niclosamida para evacuar el intestino de todos los segmentos muertos y para promover la digestión y liberación de los huevecillos.

47.9 Un hombre de 37 años de edad se presenta con diarrea y sangrado gastrointestinal. Se encuentran huevecillos de *Schistosoma mansoni* a la exploración de la muestra de heces. El paciente tiene antecedentes de convulsiones y a la fecha está recibiendo fenitoína. ¿El metabolismo de qué medicamento aumentará debido a su esquema farmacológico actual?

A. Ivermectina
B. Praziquantel
C. Tiabendazol
D. Niclosamida

Respuesta correcta = B. Dexametasona, fenitoína, rifampicina y carbamazepina pueden aumentar el metabolismo de praziquantel.

47.10 Cuando se usa para tratamiento más prolongado, como enfermedad hidatídica, ¿qué medicamento se relaciona con riesgos de hepatotoxicidad y agranulocitosis?

A. Albendazol
B. Dietilcarbamacina
C. Niclosamida

D. Ivermectina

Respuesta correcta = A. Cuando se usa en un tratamiento breve, albendazol se relaciona con efectos adversos como cefalea y náusea. Cuando se usa para el tratamiento de la enfermedad hidatídica (3 meses), existe un riesgo de hepatotoxicidad y, en casos raros, agranulocitosis o pancitopenia.

Índice alfabético de materias

Nota: los números de página seguidos por una *"f"* indican figuras. Las MARCAS COMERCIALES de los fármacos se muestran en mayúsculas y los *nombres genéricos* se muestran en cursivas. Los números de página en negritas indican **planteamientos principales**.

A

α-bloqueadores, **91-93**, 213, 557*f*
  acciones, 91-92
  efectos adversos, 92
  mecanismo de acción, 93
  usos terapéuticos, 92
  α_1, 93, 560-561, 561*f*
    efectos adversos, 561
    interacciones farmacológicas con, 561
    mecanismo de acción, 560-561
    farmacocinética, 561
α-glucosidasa, inhibidores, 320, 322*f*
Abacavir (ABC), 436*f*, 446-447, 447*f*
Abacavir + lamivudina, 436*f*
Abacavir + lamivudina + dolutegravir, 437*f*
Abacavir + zidovudina + lamivudina, 436*f*
Abaloparatida, 348*f*
Abatacept, 508*f*, **521**
Abciximab, 268*f*, 272*f*, 274
  efectos adversos, 274
  farmacocinética, 274
  mecanismo de acción, 274, 274*f*
  usos terapéuticos, 274
ABILIFY. *Véase Aripiprazol*
Abiraterona, acetato, **475**
Absorción de fármacos, 1, 1*f*, 4-9
  flujo de sangre y, 7
  P-glucoproteína y, 7-8, 8*f*
  pH y, 6-7
  vía de administración y, 5*f*
ABSTRAL. *Véase Fentanilo*
Abuso de sustancias, **594-601**
  potencial relativo para dependencia física, 595
AC. *Véase* Arteriopatía coronaria (AC)
Acamprosato, **600**
Acarbosa, 311*f*, 320
Acatisia, 141
  con fármacos antipsicóticos, 143
Acción breve, agonistas β_2 de. *Véase* Agonistas β_2 de acción breve
Acción prolongada, agonista β_2 de. *Véase* Agonista β_2 de acción prolongada
AcCoA. *Véase* Acetil coenzima A (AcCoA)
ACCOLATE. *Véase Zafirlukast*

ACCUNEB. *Véase Albuterol*
ACCUPRIL. *Véase Quinapril*
Acebutolol, 91*f*, **98-99**, 203*f*
Aceite mineral, 548*f*, 549
Acetaminofén. Véase Paracetamol
Acetazolamida, 97*f*, 218*f*, **228**
Acético, ácido, 511-512
Acetil coenzima A (AcCoA), 48, 50*f*
Acetilcolina (ACh), 48*f*, **52-53**
  acciones, 38, 52-53, 58*f*
  almacenamiento en vesículas, 49
  como neurotransmisor, 44*f*, 45, 48
  degradación, 50, 50*f*
  estructura, 52*f*
  liberación, 49, 50*f*
  síntesis, 48, 50*f*
  transducción de señal en el receptor muscarínico, mecanismos, 51
  unión de receptor por, 50, 50*f*
  unión de receptor, en vía excitatoria, 104, 105*f*
  y secreción de ácido gástrico, 541, 542*f*
Acetilcolinesterasa (AChE), **57**, **112**
  acción breve, 55
  actividad, 50, 50*f*, 52*f*
  de acción intermedia, 55-56
  efectos adversos, 112, 112*f*
  mecanismo de acción, 55, 55*f*
  reactivación, 57*f*, 58
  toxicología, 57-58
ACh. *Véase* Acetilcolina (ACh)
AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE)
Aciclovir, 436*f*, **442-443**
Ácido(s), débil, 6, 7*f*, 8
  eliminación renal, 15
Ácido gástrico, secreción, 541, 542*f*, 543
Ácidos grasos esenciales, 296
Acinetobacter baumannii, 374
Acitretina, 577*f*, 579-580
Aclidinio, 62*f*, **65**, 528*f*
Acné vulgar, 573*f*
  agentes, 572*f*, **573-575**
Acroleína, 10
ACTEMRA. *Véase Tocilizumab*
ACTIQ. *Véase Fentanilo*
Activación plaquetaria, 269-270, 269*f*-270*f*, 271*f*
ACTIVASE. *Véase Alteplasa (tPA)*
ACTONEL. *Véase Risedronato*
ACTOS. *Véase Pioglitazona*
ACULAR. *Véase Ketorolaco*
ACUVAIL. *Véase Ketorolaco*
ACZONE. *Véase Dapsona*
ADALAT. *Véase Nifedipina*
Adalimumab, 508*f*, **520**, 552*f*, 554, 577*f*, 579
Adamantano, antivirales, **437**
Adapaleno, 572*f*, 574
ADDERALL. *Véase* Anfetamina

Addison, enfermedad, 303
hidrocortisona para, 342
Adefovir, 436*f*, **439**
Adenilato de ciclasa, sistema, 25, 25*f*, 45*f*, 51
ADENOCARD. *Véase Adenosina*
Adenosina, 248*f*, **256**
Adenosina, difosfato (ADP), y activación plaquetaria, 269*f*-270*f*
Adenosina, monofosfato cíclico (AMPc), 560
como segundo mensajero, 25, 25*f*, 74, 77*f*
y actividad plaquetaria, 269, 269*f*-270*f*
Adenosina, trifosfato (ATP)
en vesículas de almacenamiento de acetilcolina, 49
y transporte activo, 6, 6*f*
Adhesión plaquetaria, 269*f*-270*f*, 270
ADIPEX-P. *Véase Fentermina*
ADLYXIN. *Véase Lixisenatida*
Administración enteral, de fármacos, 2, 3*f*
ADN, girasa, 400
ADRENALINA. *Véase Epinefrina*
Adrenérgicos, fármacos, 48
de acción central, 214
Adrenocorticoesteroides. *Véase* Corticoesteroide(s)
Adrenocorticoides, 481*f*. *Véase* también Corticoesteroide(s)
Adrenocorticotrópica, hormona (corticotropina, ACTH), 302, 303*f*, 340, 341*f*
Adrenorreceptores, agentes de bloqueo
α, 213-214
β, 213-214
ADRIAMYCIN. *Véase Doxorrubicina*
ADRUCIL. *Véase 5-Fluorouracilo*
Adsorbentes, antidiarréicos, **548**, 548*f*
ADVAIR. *Véase Salmeterol*
ADVIL. *Véase Ibuprofeno*
Afinidad receptor-ligando, 29*f*
AFREZZA. *Véase Insulina inhalada*
Africana del sueño, enfermedad. *Véase* Tripanosomiasis
AFRIN. *Véase Oximetazolina*
AGGRASTAT. *Véase Tirofibán*
Agonista(s), 31
completos, 31, 31*f*
inversos, 31, 31*f*
mecanismo de acción, 24*f*
parcial, 31, 31*f*
y desensibilización de receptor/regulación negativa, 27, 28*f*
Agonistas adrenérgicos, **73-90**, 73*f*
acción directa, 73*f*, **78-79,** 79*f*
acción indirecta, 73*f*, **79**
mecanismo de acción, 78-79
sitios de acciones, 74*f*
sustituciones de nitrógeno amina y, 78
α, 528*f*, **536**
β_2, para asma
acción breve, 528*f*, 529
acción prolongada, 528*f*, 529
Agonistas β_2 de acción breve, 528*f*, 529, 530*f*, 532
Agonistas β_2 de acción prolongada, 85, 528*f*, 529

Agonistas, actividad intrínseca, 30-32
Agregación plaquetaria, 269*f*-270*f*, 270-271, 271*f*
Agregación plaquetaria, inhibidores, **271-275**, 272*f*
Agua corporal total, y volumen de distribución, 11
Agua, compartimientos, distribución del fármaco en, 10-11
Ahorradores de potasio, diuréticos. *Véase* Diuréticos, ahorradores de potasio
AINE. *Véase* Antiinflamatorios no esteroides, fármacos (AINE)
AKOVAZ. *Véase* Efedrina
AKPENTOLATE. *Véase Ciclopentolato*
AKYNZEO. *Véase Netupitant*
ALAVERT. *Véase Loratadina*
ALAWAY. *Véase Ketotifeno*
Albendazol, 615-616, 618, 619, **622-623**
ALBENZA. *Véase Albendazol*
Albiglutida, 311*f*
Albúmina, como proteína de unión a fármaco, 10
Albuterol, 73*f*, **84**, 85, 528*f*, 529
  mecanismo de acción, 26-27
Alcaftadina, 493*f*, 496-497
Alcalinización, orina, 585
Alcohol, **586**. *Véase también Etanol*
ALDACTONE. *Véase Espironolactona*
Aldosterona, 341
  síntesis, 340
  y regulación de la presión arterial, 204, 205*f*
Aldosterona, antagonistas, **226-227**, 231*f*
  para insuficiencia cardiaca, 238
  sitio de acción, 219*f*
Alemtuzumab, 103*f*, 481*f*, 483*f*, **484-485**
Alendronato, 348*f*, 349, 349*f*
Alergia, histamina, papel en, 494
Alérgicos e inflamatorios, trastornos, antihistamínicos H_1, 495-496
ALEVE. *Véase Naproxeno*
ALFENTA. *Véase Alfentanilo*
Alfentanilo, 180*f*, **186**
Alfuzosina, 91*f*, **98-99**, 557*f*, 560-561
ALIMTA. *Véase Pemetrexed*
ALINIA. *Véase Nitazoxanida*
Alirocumab, 287*f*
Aliskiren, 203*f*, 211-212
ALKERAN. *Véase Melfalán*
ALLEGRA. *Véase Fexofenadina*
ALLI. *Véase Orlistat*
Almotriptán, 500-501, 500*f*
Alogliptina, 311*f*, 320-321
Aloinjerto, 483
Alopecia, agentes para, 577*f*, **581**
Alopurinol, 508*f*, **524**
ALORA. *Véase Estradiol (transdérmico)*
Alosetrón, 550*f*
ALOXI. *Véase Palonosetrón*
Alprazolam, 116*f*, **121**, 546*f*, 547
  efectos adversos, 121*f*
  efectos ansiolíticos, 118
Alprostadilo, **510**, 511*f*, 557, 557*f*, **559-560**

efectos adversos, 560
farmacocinética, 560
mecanismo de acción, 560
Alquilantes, agentes, 454*f*, **465-467**, 466*f*
Alquitrán de hulla, 577*f*, 579
ALSUMA. *Véase Sumatriptán*
ALTABAX. *Véase Retapamulina*
ALTACE. *Véase Ramiprilo*
Alteplasa (tPA), 268*f*, 283
ALTOPREV. *Véase Lovastatina*
Alucinógenos, **200**, **597-598**. *Véanse también* Dietilamida de ácido lisérgico (LSD); Fenciclidina; Tetrahidrocannabinol (THC)
Aluminio, hidróxido, 544-545, 548, 548*f*
para úlcera péptica, 540*f*
Alveolar, concentración mínima. *Véase* Concentración alveolar mínima
ALVESCO. *Véase Ciclesonida*
Alzheimer, enfermedad, 56-57
tratamiento farmacológico para, 103*f*
Amantadina, 103*f*, 436*f*, 443
AMARYL. *Véase Glimepirida*
AMBIEN. *Véase Zolpidem*
Amebiasis, **604-607**
Amebicidas sistémicos, **606-607**
Amebicidas, mezcla, **605-606**
AMERGE. *Véase Naratriptán*
AMICAR. *Véase Aminocaproico, ácido*
AMIDATE. *Véase Etomidato*
Amikacina, 384*f*
Amilina, análogo sintético, 316
Amilorida, 203*f*, 208, 218*f*, **227**
Aminocaproico, ácido, 268*f*, 283*f*, 284
Aminoglucósidos, 384*f*, **388-390**, 413*f*
absorción, 389, 390*f*
administración y destino, 390*f*
aplicaciones terapéuticas, 389*f*
distribución, 11, 389
efectos adversos, 390, 390*f*
eliminación, 390
espectro antibacteriano, 389
farmacocinética, 389-390
interacciones farmacológicas con, 69
mecanismo de acción, 388-389
nefrotoxicidad, 390
ototoxicidad, 390
parálisis neuromuscular causada por, 390
reacciones alérgicas, 390
resistencia a, 389
Aminopenicilinas, 369
5-aminosalicilatos (5-ASA), **551–553**, 552*f*, 553*f*
acciones, 552
efectos adversos, 552–553
farmacocinética, 552
usos terapéuticos, 552
Aminosalicílico, ácido, 413*f*
Amiodarona, 248*f*, **254-255**

AMITIZA. *Véase Lubiprostona*
Amitriptilina, 128*f*, 132, 136*f*
Amlodipina, 203*f*, 212, 259*f*, 262-263
Amnesia
  anterógrada, inducida por benzodiazepinas, 118
  inducida por benzodiazepinas, 119
Amobarbital, 116*f*. *Véase también* Barbitúricos
Amoxapina, 128*f*, 136*f*
Amoxicilina, 368*f*-369*f*, 369, 377, 377*f*
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
AMOXIL. *Véase Amoxicilina*
AMPc. *Véase* Adenosina, monofosfato cíclico (AMPc)
Ampicilina, 361, 361*f*, 368*f*-369*f*, 369
AMPYRA. *Véase Dalfampridina*
AMYTAL. *Véase Amobarbital*
ANADROL. *Véase Oximetolona*
Anafilaxia, papel de la histamina en, 494
ANAFRANIL. *Véase Clomipramina*
Anakinra, 522
Analgesia
  uso terapéutico, 184*f*
  y *morfina,* 182
Analgésicos, 161*f*. *Véase también* Opioide(s) AINE como (*Véase* Antiinflamatorios no esteroides (AINE)
Análogos nucleósidos. *Véase Abacavir* (ABC); *Didanosina; Emtricitabina; Lamivudina; Estavudina; Zidovudina*
ANAPROX. *Véase Naproxeno*
ANASPAZ. *Véase Hiosciamina*
Anastrozol, 454*f*, **471**
ANCEF. *Véase Cefazolina*
Ancilostoma duodenal, 618
ANCOBON. *Véase Flucitosina*
ANDRODERM. *Véase Testosterona (parche)*
ANDROGEL. *Véase Testosterona (tópica)*
Andrógeno(s), 326*f*, **335-337**
  efectos adversos, 336-337
  farmacocinética, 336
  mecanismo de acción, 335
  secreción, 335
  usos no aprobados, 335-336
  usos terapéuticos, 335-336
ANDROID. *Véase Metiltestosterona*
ANECTINE. *Véase Succinilcolina*
Anemia hemolítica, 406
Anemia. *Véase también* Drepanocitemia
  agentes usados para tratar, 565*f*, **565-568**, 569, 569*f*
  causas, 565
  definición, 565
  hemolítica, 406
  inducida por *cloranfenicol*, 394
  manejo, 569*f*
  megaloblástica, 407, 567, 567*f*
  nutricional, 565
Anestesia, 161, 161*f*
  bloqueadores neuromusculares, 173
  coadyuvantes, 176-177

desventajas y ventajas terapéuticas, 173*f*
etapas de la anestesia general, 162-163
acciones, 177*f*
analgesia, 177
ansiedad, 177
medicamentos gastrointestinales, 176
medicamentos para náusea y vómito posoperatorios, 176-177
inducción, 163
inhalación, 163-168
captación y distribución, 164-166
características, 169*f*
características frecuentes, 163-164 *desflurano*, 167
gasto cardiaco, 165-166
gradiente de presión parcial alveolar a venosa, 166
grasa, 166
grupo pobre en vasos, 166
grupo rico en vasos, 166
hipertermia maligna, 168
isoflurano, 167
lavado alveolar, 165
mecanismo de acción, 167
músculos esqueléticos, 166
óxido nitroso, 168
potencia, 164
reposo farmacológico, 166
sevoflurano, 167
solubilidad en sangre, 165
intravenosa, 169-172
barbitúricos, 171
benzodiazepinas, 171
dexmedetomidina, 172
efecto del gasto cardiaco reducido, 170
etomidato, 172
inducción, 170
ketamina, 172
opioides, 172
propofol, 170-171
recuperación, 170
local, 174-176
mantenimiento, 163
niveles de sedación, 161, 162*f*
acciones, 174
duración de la acción, 175
inicio, 175
metabolismo, 175
potencia, 175
propiedades farmacológicas, 176*f*
reacciones alérgicas, 175
toxicidad sistémica a anestésicos locales, 175-176
recuperación, 163
uso terapéutico, 184*f*
Anestésico(s)
generales, 161*f*, 167
inhalados, 161, 164-165
intravenosos, 169-172

locales, 174-176
acciones, 174
duración de acción, 175
inicio, 175
metabolismo, 175
potencia, 175
propiedades farmacológicas, 176*f*
reacciones alérgicas, 175
receptores para, 25
toxicidad sistémica de los anestésicos locales, 175-176
Anestésicos de hidrocarburo alogenados. *Véase también* Anestésico(s), inhalados
interacciones farmacológicas con, 69
Anfetamina, 73*f*, **85**, 194*f*, **197-199**, 197*f*, **596**
acciones, 198
contraindicaciones, 199
efectos adversos, 199, 199*f*
efectos cardiovasculares, 199
efectos del SNC, 199
efectos sobre el tracto gastrointestinal, 199
farmacocinética, 199
mecanismo de acción, 79, 79*f*, 197
usos terapéuticos, 198-199
Anfotericina B, **423-425**, 423*f*
administración y destino, 425*f*
efectos adversos, 425, 426*f*
espectro antimicótico, 424-425
farmacocinética, 425
mecanismo de acción, 423-424
modelo de formación de poros, 425*f*
resistencia, 425
Angina de pecho
características, 259, 265*f*
clásica, 259
de Prinzmetal, 260
en reposo, 260
estable, 259-260, 260*f*, 261*f*
fármacos usados para tratar, 260 (*Véase también* Antianginosos, fármacos)
inducida por el esfuerzo, 259-260
inestable, 260
propranolol para, 95
típica, 259
tipos, 259-260
variante, 260
vasoespástica, 260
y enfermedades concomitantes, 260
β-bloqueadores para, 95, 99*f*
Angioedema, 406
ANGIOMAX. *Véase Bivalirudina*
Angiotensina II
bloqueadores del receptor, 203*f*, 211
y regulación de la presión arterial, 204, 205*f*
Angiotensina, bloqueadores del receptor, 207*f*, 231*f*
para insuficiencia cardiaca, 237
Anhidrasa carbónica, inhibidores, 54, **227-228**
para glaucoma, 97*f*

Anidulafungina, 423*f*, **431**
Anófeles, 607
Ansiedad generalizada, trastorno, 118
Ansiedad, trastornos, benzodiazepinas para, 118
Ansiolíticos, fármacos, **116-127**
  ventajas y desventajas, 116*f*
Antagonismo, funcional, 32
Antagonista(s), 32
  agonista parcial como, 32*f*
  alostérico, 32
  competitivo, 32, 33*f*
  irreversible, 32, 33*f*
  no competitivo, 32, 33*f*
  β no selectivos, 94-97
  β_1 selectivos, 98
Antagonistas adrenérgicos, **91-102**
  α (*Véase* bloqueadores *α*)
  β (*Véase* bloqueadores β)
Anti-Alzheimer, fármacos, 103*f*
Antiansiedad, fármacos. *Véase* Ansiolíticos, fármacos
Antiesclerosis lateral amiotrófica, fármaco, 103*f*
Antiesclerosis múltiple, fármacos para su tratamiento, 103*f*
Antiácidos, 161*f*, 540*f*, 541, **544**
  efectos adversos, 544
  mecanismo de acción, 23
  química, 544
  usos terapéuticos, 544
Antiandrógenos, 326*f*, 337
Antianginosos, fármacos, 259-267, 259*f*
Antiarrítmicos, **248-258**, 248*f*
  acciones, 251*f*
  clase I
    efectos adversos, 252
    farmacocinética, 252
    mecanismo de acción, 251
    usos terapéuticos, 251-252
  clase IB
    efectos adversos, 253
    farmacocinética, 252-253
    mecanismo de acción, 252
    usos terapéuticos, 252
  clase IC
    efectos adversos, 253
    farmacocinética, 253
    mecanismo de acción, 253
    usos terapéuticos, 253
  clase II, 254
  clase III, 254-256
    efectos adversos, 254-255
    farmacocinética, 254
    mecanismo de acción, 254
    usos terapéuticos, 254
  clase IV, 256
  fármacos, 248-250
  y automaticidad, 248-250

Antibacterianos tópicos, agentes, 572, 572*f*, **575**
Antibióticos, 369*f*, 454*f*, **463**, 465*f*, **573-574**. *Véase también* Antimicrobianos, fármacos
Anticancerosos, fármacos, **454-480**. *Véase también* Alquilantes, agentes; Antibióticos; Antimetabolitos; Quimioterapia; Microtúbulos, inhibidores; Anticuerpos monoclonales; Esteroides, hormona (s)
combinaciones para, 457
efectos adversos de
frecuentes, 458-459, 459*f*
minimización, 459
en el sistema endocrino, 472*f*
específico del ciclo celular, 455, 458*f*
misceláneos, 475-478
no específico del ciclo celular, 455, 458*f*
potencial emético, 545, 545*f*
potencial mielosupresor, 458-459, 459*f*
problemas relacionados con, 458-459
que afectan el ARN y el ADN, 456*f*
resistencia a, 458
resistencia a múltiples fármacos y, 458
toxicidad, 458-459, 459*f*
tratamiento
esquemas para, 457-458
estrategias con, 454-455
protocolos para, 457-458
tumores inducidos por, 459
y velocidad de crecimiento tumoral, 455
Anticoagulantes, 268*f*, **276-279**
Anticoagulantes orales directos, **281-282**
Anticoagulantes parenterales, **276-279**
Anticonceptivos, hormonales, **332-335**
anillo vaginal como, 333
clases, 332-335
dispositivo intrauterino con progestina como, 334
efectos adversos, 334-335
implantes de progestina como, 333
mecanismo de acción, 334
minipíldora como, 333
parche transdérmico como, 333
poscoital, 334
progestina inyectable como, 333
Anticonvulsivantes, 500*f*
Anticonvulsivantes, medicamentos
efectos adversos, 153*f*
farmacocinética, 152*f*
Anticuerpos monoclonales, 454*f*, 474
Anticuerpos, 481*f*. *Véase también* Anticuerpos monoclonales
Antidepresivos policíclicos, 136*f*. *Véase también* Antidepresivos tricíclicos
Antidepresivos tricíclicos, 74, 128-129, 128*f*, 129*f*, **132-134**, 500*f*
acciones, 133
bloqueo de receptores, 133
efectos adversos, 133-134
farmacocinética, 133
inhibición de la recaptación de neurotransmisor, 133
mecanismo de acción, 133
usos terapéuticos, 133
Antidepresivos, 116*f*, **120-121**, **124**, **128-138**. *Véase también* Monoaminooxidasa, inhibidores (IMAO);

Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación (ISRS); inhibidores de la recaptación de serotoninanorepinefrina (IRSN)
atípicos, 128*f*, 131-132, 136*f*
efectos adversos, 135
efectos terapéuticos, 129*f*
mecanismo, 128
tricíclicos (*Véase* Antidepresivos tricíclicos)
Antidiarreicos, **548**, 548*f*
Antidiurética, hormona, 220. *Véase también Vasopresina*
Antídotos, **590**, 590*f*
Antieméticos, 161*f*, **546-547**
eficacia, 546*f*
esquemas en combinación, 547, 547*f*
Antiepilépticos, medicamentos, 150-157, 157*f*, 158*f*
efectos adversos, 150-152, 153*f*
farmacocinética, 152*f*
indicaciones para, 151*f*
mecanismo de acción, 150
metabolismo, citocromo P450 (CYP) y, 154*f*
primarios, 151*f*
segunda generación, 151*f*
teratogenicidad, 153*f*
Antígeno, célula presentadora, 482, 521
Antihelmínticos, fármacos, **618-623**
Antihiperlipemiantes, fármacos, 287*f*
características, 297*f*
terapia de combinación con, **297**
Antihipertensivos, fármacos, **203-217**, 203*f*
tratamiento individualizado con, 206-207
usos terapéuticos, estrategias para, 205-207
Antihistamínicos, 116*f*, **124**, 493, 493*f*, 528*f*
antihistamínicos H_1, **495-498**
para rinitis alérgica, 535
Antiinflamatorios no esteroides (AINE), fármacos, 500*f*, 508*f*, **511-512**, 540-541, 543-544, 544*f*
acción analgésica, 512
acción antipirética, 512-513
acciones antiinflamatorias, 512
aplicaciones cardiovasculares, 513
aplicaciones externas, 513
eventos adversos, 514-516
farmacocinética, 514
mecanismo de acción, 512-513
usos antipiréticos, 513
usos terapéuticos, 513
Antiinflamatorios, fármacos, 508*f*. *Véase también Paracetamol*; Ciclooxigenasa (COX-2); Antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos; Antiinflamatorios no esteroides (AINE)
Antimetabolitos, 454*f*, 459-464, **460***f*
especificidad de ciclo celular, 459
Antimicobacterianos, fármacos, **413-420**
Antimicóticos antimetabolitos, **426**
Antimicóticos, fármacos, **423-433**
objetivos celulares, 424*f*
Antimicrobianos, agentes, **540-541**
Antimicrobianos, fármacos
bacteriostáticos *vs.* bactericidas, 357, 358*f*

categorías de riesgo en embarazo para, 359
clasificación, 365*f*
combinaciones, 361-362
costo, 359
de amplio espectro, 361, 361*f*
de espectro estrecho, 361, 361*f*
dosificación racional, determinantes, 360-361
efectos fetales, 359, 359*f*
eliminación bacteriana dependiente del tiempo (independiente de la concentración), 360, 360*f*
eliminación de bacterias dependiente de la concentración, 360, 360*f*
espectro extendido, 361, 361*f*
farmacocinética, 360
farmacodinamia, 360
liposolubilidad, y penetración en el SNC, 358
para infección por *Helicobacter pylori*, 540-541
peso molecular, y penetración en el SNC, 358
reacciones de hipersensibilidad a, 364
resistencia a, 362-363
alteraciones genéticas que conducen a, 362, 363*f*
inactivación enzimática y, 363, 363*f*
menor acumulación del fármaco y, 362-363, 363*f*
modificación de los sitios blanco y, 362, 363*f*
seguridad, 359
selección, 355-357
sinergismo entre, 361-362
sitios de acción, 364, 365*f*
susceptibilidad de los patógenos a, determinación, 356-357
toxicidad directa, 364
tratamiento con
tratamiento empírico con, 356
unión a proteínas por, y penetración en el SNC, 358
uso profiláctico, 363-364, 364*f*
vía de administración, 360
complicaciones, 364
principios, 355-357, 360-364
y barrera hematoencefálica, 357-358
y efecto posantibiótico, 360
Antimotilidad, agentes, **548**, 548*f*
Antimuscarínicos, agentes, 62*f*, **62-66**, **111**
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
sitios de acción, 63*f*
Antiparkinsonianos, fármacos, 103*f*
Antiprogestina, 332
Antiproliferativos, 481*f*, **488-489**
Antiprotozoarios, fármacos, **604-616**
Antipsicóticos, fármacos, **139-147**, 139*f*, 145*f*
absorción, 143
acciones, 141-142
actividad antimuscarínica, 144
actividad de bloqueo del receptor de dopamina, 139, 140*f*
actividad de bloqueo del receptor de serotonina, 140-141, 141*f*
afinidad de receptor, 139-140, 140*f*
antagonismo de dopamina, 140
atípicos, 140
como tranquilizantes, 142-143

contraindicaciones para, 144
convencionales, 139-140
de segunda generación, 139*f*, 140, 145*f*
discinesia tardía y, 143-144
efectos adversos, 143-144, 143*f*
efectos anticolinérgicos, 142
efectos antieméticos, 142
efectos, 141
efectos extrapiramidales, 141, 143
formulaciones inyectables de acción prolongada, 143
mecanismo de acción, 140-141
metabolismo, 143
pacientes refractarios y, 140
para esquizofrenia, 142
tasa de recaídas con, 144, 144*f*
para la prevención de la náusea y el vómito, 142
precauciones con, 144
primera generación, 139-140, 139*f*, 145*f*
mecanismo de acción, 140-141
potencia baja, 139*f*
potencia elevada, 139*f*
y trastornos del movimiento, 139-140
selección, 140
síntomas extrapiramidales con, 139-140
tratamiento de mantenimiento con, 144
usos terapéuticos, 142-143, 142*f*
y presión sanguínea, 144
y trastornos del movimiento, 143
Antirreumáticos modificadores de enfermedad biológica, fármacos, 520-522
Antirreumáticos modificadores de enfermedad, fármacos, **518-520**
Antirreumáticos tradicionales modificadores de enfermedad, **518-520**
Antitrombina III, 275-277, 275*f*, 279
ANTIVERT. *Véase Meclizina*
Antivirales, fármacos, **436-451**, 436*f*
Antraciclinas, **463-464**
ANUCORT-HC. *Véase Hidrocortisona, supositorio*
ANZEMET. *Véase Dolasetrón*
Apetito, supresores, **503-504**
APIDRA. *Véase Insulina glulisina*
Apixabán, 268*f*, 281-282
Apnea, inducida por *succinilcolina*, 70
APOKYN. *Véase Apomorfina*
Apomorfina, 103*f*, **110-111**
Apraclonidina, 97*f*
Apremilast, 577*f*, **578**
Aprepitant, 546*f*, 547
APTIOM. *Véase Eslicarbazepina*
APTIVUS. *Véase Tipranavir*
ARALEN. *Véase Cloroquina*
ARANESP. *Véase Darbepoyetina*
Araña viuda negra, acciones del veneno, 49
Araña, veneno, acciones, 49, 50*f*
ARAVA. *Véase Leflunomida*
ARCAPTA. *Véase Indacaterol*
Arco reflejo barorreceptor, 42, 42*f*

en insuficiencia cardiaca, 232
y presión arterial, 204, 205*f*
Arcos reflejos, 37, 42, 42*f*
Área bajo la curva (AUC), 8, 8*f*
AREDIA. *Véase Pamidronato*
Arformoterol, 528*f*
Argatrobán, 268*f*, **278**
ARICEPT. *Véase Donepezilo*
Aripiprazol, 139*f*, 140-143, 145*f*
junto con antidepresivos, 135
mecanismo de acción, 31
Aripiprazol, monohidrato, 143
ARISTADA. *Véase Aripiprazol*
ARISTOSPAN. *Véase Triamcinolona*
ARIXTRA. *Véase Fondaparinux*
Armodafinilo, 194*f*, 198-199
Aromatasa, inhibidores, **471**
Arritmias, 251-252
acciones farmacológicas, 251*f*
causas, 248-250
farmacoterapia, 251*f* (*Véase también* Antiarrítmicos)
indicaciones terapéuticas para, 249*f*
Arritmias ventriculares, 254, 256
Artemeter/lumefantrina, 604, 611
Artemisinina, **611**
Arteriopatía coronaria (AC), 259. *Véase también* Cardiopatía coronaria
Artritis. *Véase* Osteoartritis; Artritis reumatoide
Artritis reumatoide, 508
fármacos para, 508*f*, **522**
ARYMO ER. Véase *Morfina*
Asa de Henle, 15*f*, 16*f*, 218, 220
Asa, diuréticos. *Véase* Diuréticos de asa
ASACOL. *Véase Mesalamina*
Ascariasis, 620
Ascaris lumbricoides, 618
Asenapina, 139*f*, 145*f*
Asfixia, muerte por, 96
Asma, 527
control a largo plazo, 529
corticoesteroides para, 530-531
fármacos usados para tratar, **527-531**
administración, 4
de primera línea, 529, 533-534
fisiopatología, 527-529
β-bloqueadores para, 94-95
ASMANEX. *Véase Mometasona*
Aspirina, 268*f*, 271-273, 272*f*, 500*f*, 508*f*, **512-517**, 512*f*
acción analgésica, 512
acción antipirética, 512-513
acciones antiinflamatorias, 512
aplicaciones cardiovasculares, 513
aplicaciones externas, 513
con cubierta entérica, 2
efectos adversos, 272-273
efectos antiplaquetarios, 514-515

efectos cardiacos, 515
efectos gastrointestinales, 514
efectos renales, 515
eliminación, 12
embarazo, 516
eventos adversos, 514-516
farmacocinética, 272, 514
interacciones farmacológicas, 516
mecanismo de acción, 271, 512-513
metabolismo, 12, 12*f*
+ *oxicodona,* 185
toxicidad, 516
usos antiinflamatorios y analgésicos, 513
usos antipiréticos, 513
usos terapéuticos, 272, 513
ASTAGRAF XL. *Véase Tacrolimús*
ASTELIN. *Véase Azelastina*
ASTEPRO. *Véase Azelastina*
ATACAND. *Véase Candesartán*
Atazanavir, 436*f*, **449**
ATELVIA. *Véase Risedronato*
Atenolol, 91*f*, **98**, 203*f*, 248*f*, 254, 259*f*, 262
curva dosis-respuesta cuantal, 33
ATGAM. *Véase Globulinas antitimocíticas*
ATIVAN. *Véase Lorazepam*
Atomoxetina, 194*f*, 198
Atorvastatina, 287*f*, 290
Atovacuona-proguanil, 604, **610**
ATP. *Véase* Trifosfato de adenosina (ATP)
ATRIPLA. *Véase Efavirenz + emtricitabina + fumarato de tenofovir disoproxil*
Atropina, 62*f*, **63-65**, 590
acciones, 52-53, 54*f*, 63-64, 63*f*
como antídoto para agonistas colinérgicos, 64
como antiespasmódico, 64
efectos adversos, 65
efectos antisecretores, 64
efectos cardiovasculares, 64
efectos dependientes de la dosis, 64*f*
efectos gastrointestinales, 63-64
efectos oculares, 63-64
efectos sobre el tracto urinario, 65
farmacocinética, 65
sitios de acción, 63*f*
sobredosis, 56
usos oftálmicos, 64
usos terapéuticos, 56, 64, 66*f*
y secreción, 64
Atropina, sulfato, usos terapéuticos, 53
ATROVENT HFA. *Véase Ipratropio*
AUBAGIO. *Véase Teriflunomida*
AUGMENTIN. *Véase Clavulánico, ácido + amoxicilina*
Auriculoventricular (AV) reentrada, 249*f*, 250
Auriculoventricular (AV), nodo, 248
Automaticidad, anormal, **248-250**
Autónomos, fármacos, 37

AVAGE. *Véase Tazaroteno*
Avanafil, 557-559, 557*f*
AVANDIA. *Véase Rosiglitazona*
AVAPRO. *Véase Irbesartán*
AVELOX. *Véase Moxifloxacina*
Avibactam + ceftazidima, 368*f*-369*f*
AVINZA. *Véase Morfina*
AVODART. *Véase Dutasterida*
AVONEX. *Véase Interferón β1a*
AVYCAZ. *Véase Avibactam + ceftazidima*
AXERT. *Véase Almotriptán*
AYGESTIN. *Véase Noretindrona, acetato*
Azacitidina, 454*f*, **463**
AZACTAM. *Véase Aztreonam*
AZASAN. *Véase Azatioprina*
Azatioprina, 103*f*, 461, 481*f*, 486*f*, 488-489, 522, 550-551, 552*f*, 554-555
Azelaico, ácido, 572*f*, **574**, 576
Azelastina, 493*f*, 496-497, 528*f*
  para rinitis alérgica, 535
AZELEX. *Véase Azelaico, ácido*
AZILECT. *Véase Rasagilina*
Azilsartán, 203*f*
Azitromicina, 384*f*, 390, 419
  contraindicaciones a, 393
  espectro antibacteriano, 391
  ototoxicidad, 393
Azólicos, antimicóticos, **426-427**
Aztreonam, 368*f*-369*f*, 376*f*, 377
AZULFIDINE. *Véase Sulfasalazina*

B

β-bloqueadores cardioselectivos, 98
β-adrenérgicos, agonistas, **244**, 244*f*
β-adrenérgicos, antagonistas, 254
β-adrenorreceptor, bloqueadores, 248*f*
β-adrenorreceptores, agentes bloqueantes del, **208-209**
  acciones, 208-209
  efectos adversos, 209, 209*f*
  farmacocinética, 209
  usos terapéuticos, 209
β-bloqueadores, **93-99**, 100*f*, 254, 259*f*, 500*f*
  aplicaciones clínicas, 99*f*
  β_1, 94
  β_1-β_2, 94
  β_1 selectivos, 98
  broncoconstricción causada por, 94-95, 95*f*
  con actividad agonista parcial, 98-99, 98*f*
  e insulinoterapia, 95
  efectos adversos, 96-97, 96*f*, 211
  efectos del SNC, 96
  farmacocinética, 96
  interacciones farmacológicas con, 97
  no selectivos, 94-97
  para glaucoma, 97, 97*f*, 99*f*

para hipertiroidismo, 95
para hipotensión, 99, 203*f*, 208
para infarto de miocardio, 95
para insuficiencia cardiaca, 99, 238
para profilaxis en migraña, 95
retención de sodio causada por, 95*f*
usos terapéuticos, 95
vasoconstricción periférica causada por, 94
vidas medias de eliminación para, 94*f*
y metabolismo de la glucosa, 95
β-feniletilamina, 78, 78*f*
β-lactamasa de amplio espectro (BLEE), 374, 377-378
β-lactamasa, inhibidor + combinaciones de antibióticos, 369*f*
β-lactamasa, inhibidor(es), **377-378**
β-lactamasa, y resistencia a penicilina, 370-371
β-lactámico, 376-377. *Véase también* Carbapenems; Cefalosporinas; Monobactams; *Penicilina*
administración, 371
distribución, 372
estructura, 369*f*
metabolismo, 372
Babesia sp., 610
Bacitracina, 572*f*, **575**, 576
Baclofeno, efectos relajantes musculares, 118
Bactericida, concentración mínima. *Véase* Concentración bactericida mínima
Bacteroides fragilis, 373
fármacos usados para tratar, 401
Bacteroides, 605
BACTRIM. *Véase Cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol)*
BACTROBAN. *Véase Mupirocina*
Balsalazida, 551-553, 552*f*, 553*f*
BANZEL. *Véase Rufinamida*
BARACLUDE. *Véase Entecavir*
Barbitúricos, 116*f*, **121-123**, 161*f*
abstinencia, 122-123
acciones, 121-122, 122*f*
anticonvulsivantes, 122
como hipnóticos, 122
como sedantes, 122
dependencia física y, 121
depresión del SNC por, 121-122
depresión respiratoria por, 122
duración de acción, 121, 122*f*
efectos adversos, 122-123
farmacocinética, 122
mecanismo de acción, 121
resaca farmacológica con, 122-123
sobredosis, 122-123
usos terapéuticos, 122
y anestesia, 122
Barorreceptores
reflejos, *norepinefrina* y, 81
y sistema nervioso simpático, 204
BASAGLAR. *Véase Insulina glargina*
Base(s), débil, 6, 7*f*, 8
eliminación renal, 15

Basiliximab, 481*f*, 483*f*, **484**
Basocelular, carcinoma. *Véase* Carcinoma basocelular
BAXDELA. *Véase Delafloxacina*
BAYCADRON. *Véase Dexametasona*
BAYER. *Véase Aspirina*
Bebé gris, síndrome, 394
Beclometasona, 528*f*
  intranasal, para rinitis alérgica, 535-536
BECONASE AQ. *Véase Beclometasona Bedaquilina,* 413*f*
  para tuberculosis, **419**
Belatacept, 481*f*, 486*f*, 487
BELBUCA. *Véase Buprenorfina*
BELSOMRA. *Véase Suvorexant*
BELVIQ. *Véase Lorcaserina*
BENADRYL. *Véase Difenhidramina*
Benazepril, 203*f*
BENICAR. *Véase Olmesartán*
Benralizumab, 528*f*, 532
BENTYL. *Véase Diciclomina*
Benzamidas, sustituidas, **546-547**, 546*f*
Benzilpenicilina, 369
Benznidazol, 604, **614**
Benzodiazepina(s), **116-120**, 117*f*, 151*f*, 152-153, 161*f*, 199, 547, 594, 595-596, 599-601
  absorción, 119
  acciones, 117-118
  ácido γ-aminobutírico y, 116-117, 117*f*
  antagonistas, 116*f*, **120**
  anticonvulsivantes, 118
  confusión causada por, 119-120
  de acción breve, 118
  de acción intermedia, 118
  de acción prolongada, 118
  definición, 118
  dependencia, 119-120
  descontinuación, insomnio de rebote después, 119-120, 120*f*
  destino y, 119
  distribución, 119
  duración de acción, 119, 119*f*
  efectos adversos, 120
  efectos amnésicos, 119
  efectos ansiolíticos, 117
  efectos relajantes musculares, 118
  farmacocinética, 119
  mecanismo de acción, 116-117
  propiedades antieméticas, 546*f*, **547**
  propiedades sedantes/hipnóticas, 117
  somnolencia causada por, 120
  usos terapéuticos, 118-119
  ventajas y desventajas, 125*f*
  vidas medias, 119
Benzoílo, peróxido, 572*f*, **574**
Benzonatato, 528*f*
  para la tos, **537**
Benzotiazepinas, 212
Benztropina, 62*f*, **66**, 103*f*

acción antipakinsoniana, 111
usos terapéuticos, 66
Bepotastina, 493*f*, 496-497
BEPREVE. *Véase Bepotastina*
BETAGAN. *Véase Levobunolol*
Betametasona, 340*f*, 343*f*
Betanecol, 48*f*, 52-53, 58*f*
BETAPACE. *Véase Sotalol*
BETASERON. *Véase Interferón β1b*
Betaxolol, 91*f*, 97, 97*f*, **98**, 203*f*
BETIMOL. *Véase Timolol*
BETOPTIC-S. *Véase Betaxolol*
Betrixabán, 268*f*
Bevacizumab, 454*f*, 476*f*
BEVYXXA. *Véase Betrixabán*
BIAXIN. *Véase Claritromicina*
Bicalutamida, 326*f*, 337, 454*f*, 472
BICILLIN C-R. *Véase Penicilina G benzatínica*
BICILLIN L-A. *Véase Penicilina G benzatínica*
BICNU. *Véase Carmustina*
Bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina, 436*f*
BIDIL. *Véase* FDC Hidralazina/dinitrato de isosorbida
Biguanidas, **319**, 322*f*
BIKTARVY. *Véase Bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina*
Biliar, ácido, resinas de unión, **294-295**, 295*f*
Bilis, eliminación farmacológica en, 16
BILTRICIDE. *Véase Praziquantel*
Bimatoprost, 97*f*, 511, 511*f*
BINOSTO. *Véase Alendronato*
Biodisponibilidad
definición, 8
determinación, 8, 8*f*
factores que afectan, 6-8
Bioequivalencia, 9
Biológicos, agentes, **579**
enfermedad inflamatoria intestinal, 552*f*, **553-554**
Biotransformación farmacológica, 12-15, 13*f*, 14*f*, 15*f*
Bipolar, trastorno, fármacos usados para tratar, 128*f*, 135-136
Bisacodilo, 548*f*, **549**
Bisfosfonatos, **349-350**
efectos adversos, 350, 350*f*
farmacocinética, 349
mecanismo de acción, 349
Bismuto, compuestos, para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Bismuto, subsalicilato, 540-541, **545**, 548*f* en tratamiento antidiarreico, 548, 548*f*
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Bisoprolol, 91*f*, **98**, 203*f*, 231*f*, 238, 259*f*
Bivalirudina, 268*f*, **279**
Bleomicina, 454*f*, **465***f*, 464
Bloqueadores adrenérgicos. *Véase* Antagonistas adrenérgicos
Bloqueadores β-adrenérgicos, tratamiento antianginoso con, **262**
Bloqueo neuromuscular, agentes, 62, 67-70, 67*f*, 68*f*
acciones, 68
competitivo, antídoto para, 56
despolarizante, **69-70**

duración de acción, 69*f*
efectos adversos, 68, 69*f*
farmacocinética, 68, 68*f*
interacciones farmacológicas con, 68-69
mecanismo de acción, 67-68, 67*f*
no despolarizante (competitivo), 67-69, 67*f*
usos terapéuticos, 70
BLOXIVERZ. *Véase Neostigmina*
Bomba de protones, inhibidores, 540, 540*f*
efectos adversos, 542
farmacocinética, 542
usos terapéuticos, 541
y sistema de enzimas de H^+/K^+-ATPasa, **542-543**
BONINE. *Véase Meclizina*
BONIVA. *Véase Ibandronato*
Bortezomib, 481*f*, 483*f*, **485**
Botulínica, toxina, acciones, 49, 50*f*
BRA. *Véase* Angiotensina, bloqueadores del receptor
Bradicardia, 94, 254 Bradicinina, 236
BRAVELLE. *Véase Urofolitropina*
BREO ELLIPTA. *Véase Vilanterol*
BREVIBLOC. *Véase Esmolol*
Brexpiprazol, 139*f*, 145*f*
coadyuvante a antidepresivos, 135
BRILINTA. *Véase Ticagrelor*
Brimonidina, 97*f*, 572*f*, **576-577**
Brinzolamida, 97*f*
Brivaracetam, 148*f*, 152*f*
BRIVIACT. *Véase Brivaracetam*
Brodalumab, 577*f*, 579
BROMAX. *Véase Bromfeniramina*
Bromfeniramina, 493*f*
Bromocriptina, 103*f*, 110, 305, 311*f*, 323
Broncodilatación, *epinefrina* y, 80
Broncodilatadores, para EPOC, 534
BROVANA. *Véase Arformoterol* Brugia malayi, 619
Brugia timori, 619
Bucal, vía de administración del fármaco, 2
Budesonida, 528*f*
intranasal, para rinitis alérgica, 535-536
BUFFERIN. *Véase Aspirina*
Bumetanida, 203*f*, 218*f*, **224-226**, 231*f*
BUMEX. *Véase Bumetanida*
Bupivacaína, 161*f*
BUPRENEX. *Véase Buprenorfina*
Buprenorfina, 180*f*, 183*f*, **188**
Bupropión, 128*f*, 136*f*, **131**, 196-197
Bupropión/naltrexona, 503*f*
Buspirona, 116*f*, 121, 121*f*, 125*f*
Busulfán, 454*f*, 467
Butalbital, 121-122
Butenafina, 423*f*, **432**
Butilona, 596-597
Butirofenonas, 546*f*, **547**
Butoconazol, 423*f*

Butorfanol, 180*f*, **188-189**
BUTRANS. *Véase Buprenorfina*
BYDUREON. *Véase Exenatida*
BYETTA. *Véase Exenatida*
BYSTOLIC. *Véase Nebivolol*

C

CAFCIT. *Véase Cafeína*
Cafeína, 194-195, 194*f*
CALAN. *Véase Verapamilo*
Calcineurina, inhibidores, 481*f*, **487**
Calcio
  contracción cardiaca, 232
  excreción, diuréticos y, 221
  intracelular, 49, 77*f*, 232, 242, 269
Calcio, carbonato, 544
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Calcio, citrato, 543
Calcio/fosfatidilinositol, sistema, 45-46, 45*f*. *Véase también* Diacilglicerol (DAG); Inositol, trifosfato (IP_3)
Calcipotrieno, 577*f*, 581
Calcitonina, 348*f*, 351
Calcitriol, 577*f*, 581
CAMPATH. *Véase Alemtuzumab*
Camptotecinas, **474**
Canagliflozin, 311*f*, 321
Canal con compuerta de nucleótido cíclico activado con hiperpolarización, 240-241, 240*f*
Canales de calcio, bloqueadores, **212-213**, 248*f*, 500*f*
  acciones, 212
  clases, 212
  dihidropiridinas, 259*f*
  efectos adversos, 213
  farmacocinética, 213
  interacciones farmacológicas con, 69
  no dihidropiridina, 259*f*
  para hipertensión, 203*f*
  usos terapéuticos, 213
Canales de cloro, activadores, como laxantes, 548*f*, 550
Canales de potasio, bloqueadores, 248*f*
Canales de sodio, bloqueadores, 248*f*, 251, 259*f*
  tratamiento antianginoso con, 259*f*, **264**
Canales de sodio, sensibles a voltaje, 49, 50*f*
Canales iónicos regulados por ligando, 25, 25*f*, 52
CANASA. *Véase Mesalamina, supositorio*
Cáncer
  epidemiología, 454
  quimioterapia para (*Véase* Anticancerosos, fármacos)
  tasa de mortalidad para, 454
  tratamiento de
    control, 454-455
    para curación, 454-455
    para paliación, 454-455, 457*f*
CANCIDAS. *Véase Caspofungina*
Candesartán, 203*f*, 231*f*
  potencia, 27-28

Cangrelor, 268*f*
Cannabinoides sintéticos, 594*f*, **598**
Cannabis, 597
CAPASTAT. *Véase Capreomicina*
Capecitabina, 454*f*, **462**, 464*f*
Capilar(es)
  estructura, 9-10, 10*f*
  permeabilidad, y distribución de fármacos, 9, 10*f*
Capreomicina, 413*f*
  para tuberculosis, **418**
Captoprilo, 203*f*, 210-211, 231*f*, 237
Carbacol, 48*f*, 52-54, 58*f*, 97*f*
Carbamazepina, 128*f*, 148*f*, 152*f*, **153**, 154*f*, 157*f*-158*f*
  e inducción de citocromo P450, 14
Carbamato, insecticidas, toxicidad, **590**
Carbapenems, 368*f*-369*f*, **376-377**
  espectro antibacteriano, 376
  farmacocinética, 376
CARBATROL. *Véase Carbamazepina*
Carbidopa, 103*f*, **106-108**
  absorción y metabolismo, 107-108
  efectos adversos, 108
  mecanismo de acción, 106-107, 107*f*
  usos terapéuticos, 107
CARBOCAINE. *Véase Mepivacaína*
Carbón activado a dosis múltiple, 585, 585*f*
Carbono, monóxido, intoxicación, **586-588**, 588*f*
Carboplatino, 454*f*, **472-473**
Carcinoma basocelular, 461
CARDENE. *Véase Nicardipina*
Cardiopatía coronaria (CC), 287, 290*f*
Cardiopatía isquémica (CI), 259
CARDIZEM. *Véase Diltiazem*
CARDURA. *Véase Doxazosina*
Carfentanilo, **186**
Cariprazina, 139*f*, 145*f*
Carmustina, 454*f*, 466, 467*f*
Carteolol, 91*f*, 97, 97*f*
CARTIA. *Véase Diltiazem*
Carvedilol, 91*f*, **99**, 203*f*, 213-214, 231*f*, 238
CASODEX. *Véase Bicalutamida*
Caspofungina, 423*f*, **430**
CATAPRES. *Véase Clonidina*
Catecol *O*-metiltransferasa (COMT), 74, 75*f*
  inhibidores, 109-110
Catecolaminas, 73*f*, 75-76, **78**
  endógenas, 91
  oxidación, 14
Catecolaminas endógenas, 91
Catinona, **596-597**
CAVERJECT. *Véase Alprostadilo*
Cefaclor, 368*f*-369*f*
Cefadroxilo, 368*f*-369*f*
Cefalea. *Véase también* Migraña, trastornos de cefalea por, fármacos usados para tratar, **499-501**
Cefalea histamínica, fármacos para, 501

Cefalexina, 368*f*-369*f*
Cefalorraquídeo, líquido (LCR). *Véase también* Hematoencefálica, barrera
  administración de fármacos en, 4
Cefalosporinas, 368*f*-369*f*, **373-376**
  administración, 374, 375*f*
  cuarta generación, espectro antibacteriano, 374, 374*f*
  distribución, 374-375
  efectos adversos, 375-376
  eliminación, 375, 375*f*
  espectro antibacteriano, 373-374, 374*f*
  farmacocinética, 374-375
  primera generación
    espectro antibacteriano, 373-374, 374*f*
    usos terapéuticos, 375*f*
  resistencia a, 374
  segunda generación
    espectro antibacteriano, 373, 374*f*
    usos terapéuticos, 375*f*
  tercera generación
    espectro antibacteriano, 373-374, 374*f*
    usos terapéuticos, 375*f*
Cefazolina, 368*f*-369*f*, 374-375
Cefdinir, 368*f*-369*f*
Cefepima, 368*f*-369*f*, 374
Cefixima, 375*f*
CEFOTAN. *Véase Cefotetán*
Cefotaxima, 374-375, 375*f*
Cefotetán, 368*f*-369*f*, 373
Cefoxitina, 368*f*-369*f*, 373
Cefprozilo, 368*f*-369*f*
Ceftarolina, 368*f*-369*f*, 374, 375*f*
Ceftazidima, 368*f*-369*f*, 374-375
CEFTIN. *Véase Cefuroxima*
Ceftriaxona, 368*f*-369*f*, 373-375
Cefuroxima, 368*f*-369*f*
CEFZIL. *Véase Cefprozil*
CELEBREX. *Véase Celecoxib*
Celecoxib, 161*f*, 508*f*, **516-517**
CELESTONE. *Véase Betametasona*
CELEXA. *Véase Citalopram*
CELLCEPT. *Véase Micofenolato mofetilo*
Células cancerosas, carga, efecto de diversos tratamientos sobre, 454-459, 456*f*
Cerebro
  capilares, estructura, 9-10, 10*f*, 11*f*
  permeabilidad capilar, 9-10, 10*f*
  tumores, fármacos usados para tratar, 466
CEREBYX. *Véase Fosfenitoína*
Certolizumab pegol, **521**, 577*f*, 579
Certolizumab, 508*f*, 552*f*, 554
CERUBIDINE. *Véase Daunorrubicina*
Cestodos, 618, **621-623**
Cetirizina, 493*f*, 495-497, 528*f*
  para rinitis alérgica, 535
Cetólidos, 384*f*
Cetuximab, 454*f*, 476*f*

Cevimelina, 48*f*, 54
Chagas, enfermedad, 612, 614
CHANTIX. *Véase Vareniclina*
Chlamydia trachomatis, 391*f*
CHLOR-TRIMETON. *Véase Clorfeniramina*
Choque anafiláctico, *epinefrina* para, 80
CI. *Véase* Cardiopatía isquémica (CI)
CIALIS. *Véase Tadalafil*
Cianocobalamina (B_{12}), 565, 565*f*, **567**, 569*f*, 588
Cianuro, toxicidad, **588**
Ciclesonida, 528*f*
  intranasal, para rinitis alérgica, 535-536
Ciclizina, 493*f*, 496
Ciclo celular, **455**, 458*f*
  lugar de las células tumorales en, y tratamiento con fármacos anticancerosos, 455, 458*f*
CICLODAN. *Véase Ciclopirox*
Ciclofosfamida, 103*f*, 454*f*, 465-466, ***467f***
  metabolito, toxicidad renal, 10
Ciclooxigenasa (COX)
  COX-1, 509, 509*f*, 511-512
    acetilación por *aspirina,* 271, 273*f*
  COX-2, 509, 509*f*, 511-512
    vía, 509
Ciclooxigenasa (COX-1), inhibidores, 271, 272*f*
Ciclooxigenasa (COX-2), inhibidores, 509, 509*f*
Ciclopentolato, 62*f*, **66**, 66*f*
Ciclopirox, 423*f*, **433**
Cicloplejía, 63
Cicloserina, 413*f*
  para tuberculosis, **418-419**
Ciclosporina, 481, 481*f*, 486*f*, 487, 522
Cidofovir, 436*f*, **443**
Cigomicetos, 428
Cilostazol, 268*f*, 272*f*, **275**
Cimetidina, 541-542
  interacciones farmacológicas con, 542, 542*f*
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
CIMZIA. *Véase Certolizumab*
Cinética de orden cero, 12, 13*f*
Cinética no lineal, 12
Cinetosis
  antihistamínicos H_1, 496
  prevención, 65, 65*f*
CINQAIR. *Véase Reslizumab*
CIPRO. *Véase Ciprofloxacina*
Ciprofloxacina, 400*f*, 401, **403**, 403*f*
Ciproheptadina, 493*f*, 495, 596
Cirrosis, hepática, 226
Cisatracurio, 62*f*, 68, 161*f*
Cisplatino, 454*f*, **472-473**
Cisticercosis, 619-623
Citalopram, 128-130, 128*f*, 136*f*
Citarabina, 454*f*, **462-463**
Citocromo P450 (CYP450)
  barbitúricos y, 122-123

en metabolismo de fase I, 13-14, 13*f*
especificidad, 13
eszopiclona y, 123
inductores, 14, 14*f*
inhibición, 393*f*, 396
inhibidores, 14
isozimas, 13-14, 14*f*
nomenclatura para, 13
variabilidad genética, 13-14
y metabolismo de ISRS, 129
zolpidem y, 123
Citomegalovirus (CMV), 436*f*, 443
CITROMA. *Véase Magnesio, citrato*
CITRUCEL. *Véase Metilcelulosa*
Cladribina, 454*f*, 460*f*
Clamidia, infecciones, fármacos usados para el tratamiento, 386*f*, 391*f*
CLARINEX. *Véase Desloratadina*
CLARITIN. *Véase Loratadina*
Claritromicina, 318*f*, 384*f*, 390, 393, 393*f*, 540-541, 547
espectro antibacteriano, 391
interacciones farmacológicas con, 393
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Clavulánico, ácido, 377, 377*f*
Clavulánico, ácido + amoxicilina, 368*f*-369*f*
Clemastina, 493*f*
CLEOCIN. *Véase Clindamicina*
Clevidipina, 203*f*
CLEVIPREX. *Véase Clevidipina*
CLIMARA. *Véase Estradiol (transdérmico)*
Clindamicina, 384*f*, **395**, 395*f*, 572*f*, 573-574, 611
Clobazam, 148*f*
Clofazimina, 413*f*
para tuberculosis, **420**
CLOMID. *Véase Clomifeno*
Clomifeno, 326*f*, 329-330
Clomipramina, 128*f*, 136*f*
Clonacepam, 116*f*, 119, 148*f*, 152-153
efectos ansiolíticos, 118
metabolismo, 13
Clonidina, 73*f*, 84, 203*f*
para hipertensión, 214
Clonorquiasis, 621
Clopidogrel, 268*f*, 272*f*, 273-274, 273*f*, 542-543
efectos adversos, 274
farmacocinética, 273-274
mecanismo de acción, 273, 273*f*
metabolismo, 13-14
usos terapéuticos, 273
Clorambucilo, 454*f*, 467
Cloranfenicol, 358-359, 384*f*, **394**
Clorazepato, 116*f*
Clordiazepóxido, 116*f*
Clorfeniramina, 493*f*, 497
para rinitis alérgica, 535
Cloro, balance. *Véase también* Hiponatremia

regulación renal, 218-220, 219*f*
Cloro, excreción, diuréticos y, 221
Cloroprocaína, 161*f*
Cloroquina, 604, **606-610**
efectos adversos, 610
farmacocinética, 609-610
mecanismo de acción, 609
Clorotiacida, 218*f*, 221
Clorpromazina, 139*f*, 141*f*, 145*f*
metabolismo, 13
relación de la dosis letal con la dosis efectiva, 117*f*
Clortalidona, 203*f*, 218*f*, 221
Clostridium difficile, 605
colitis causada por, IBP y, 543
fármacos usados para tratar, 393, 400
Clostridium perfringens, 369
LOTRIM. *Véase Clotrimazol*
Clotrimazol, 423*f*, 432-433
Clozapina, 139*f*, 140-141, 145*f*
CLOZARIL. *Véase Clozapina*
CMV. *Véase* Citomegalovirus (CMV)
Coagulación sanguínea, **275-276**
inhibidores, 276 (*Véase también* Anticoagulantes)
vía extrínseca, 275, 275*f*
vía intrínseca, 275, 275*f*
Coágulos, formación, 271
COARTEM. *Véase Artemeter/lumefantrina*
Cobicistat, 436*f*, **451**
Cocaína, 73*f*, 74, **86**, 194*f*, 197*f*, **197**, **595**, 596-597
dolor torácico, 595
efectos, 596
manifestaciones clínicas, 595
mecanismo de acción, 79, 79*f*, 595
toxicidad, 595
Codeína, 180*f*, 183*f*, **185**
con *guaifenesina,* 528*f*
metabolismo, 13-14
para la tos, 536-537
Coestimulación, bloqueador, 481*f*, **487**
COGENTIN. *Véase Benztropina*
COLACE. *Véase Docusato*
Colágeno, 269-270
COLAZAL. *Véase Balsalazida*
Colchicina, 508*f*, 524*f*, **523-524**
COLCRYS. *Véase Colchicina*
Cólera, fármacos usados para tratar, 386*f*
Colesevelam, 287*f*, 294-295, 311*f*, 323
Colesterol, inhibidor de la absorción, 287*f*, 295
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), 287
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), 287, 290
Colesterol, concentraciones plasmáticas, 294*f*
COLESTID. *Véase Colestipol*
Colestipol, 287*f*
Colestiramina, 287*f*, 294
Colina

en la síntesis de acetilcolina, 48, 50*f*
reciclaje, 50*f*, 51
Colina, acetiltransferasa, 48, 50*f*
Colina, ésteres, 52
Colinérgica, crisis, 55
Colinérgicos, agonistas, **48-51**, 48*f*
acción directa, 48*f*, **52-55**
acción indirecta (irreversible), 48*f*, 55-57
acción indirecta (reversible), 57, 57*f*
acciones, 57*f*
antídoto para, 64
efectos adversos, 53*f*
estructuras, 52*f*
sitios de acción, 49*f*
tópicos, para glaucoma, 97*f*
Colinérgicos, antagonistas, **62-72**, 66*f*, **532**
efectos adversos, 65*f*
sitios de acción, 63*f*
Colinérgicos, fármacos, **48-61**
Colinesterasa, inhibidores, interacciones farmacológicas con, 68-69
Colinomiméticos, agentes, 51
Colistina, 368*f*-369*f*, 381
Colitis ulcerativa, 550-555, 551*f*
COLY-MYCIN M. *Véase Colistina*
COMBIVIR. *Zidovudina + lamivudina + abacavir*
Compartimiento plasmático, distribución del fármaco en, 11, 11*f*
COMPAZINE. *Véase Proclorperazina*
COMPLERA. *Véase Rilpivirina + tenofovir disoproxilo fumarato + emtricitabina*
COMT. *Véase* Catecol *O*-metiltransferasa (COMT)
COMTAN. *Véase Entacapona*
Concentración alveolar mínima (CAM), 164
Concentración bactericida mínima (CBM), 357-358, 357*f*
Concentración cardiaca, receptores con compuerta de ligando y, 25
Concentración farmacológica en plasma, estado estable
con esquema de dosis fija/tiempo fijo, 17*f*, 18*f*
con múltiples administraciones orales, 18, 18*f*
con múltiples inyecciones intravenosas, 18, 18*f*
efecto de la frecuencia de dosificación, 18
con infusión intravenosa continua
abordaje exponencial a, 17*f*, 18
tiempo necesario para alcanzar, 17-18, 17*f*
velocidad de infusión del fármaco y, 17, 17*f*
velocidad de infusión y, 17
Concentración inhibitoria mínima (CIM), 357, 357*f*, 401
CONCERTA. *Véase Metilfenidato*
Conjugación, reacciones, interacciones farmacológicas con, 14-15
Constante de ionización (pKa), 7, 7*f*
CONSTULOSE. *Véase Lactulosa*
CONTRAVE. *Véase Buproprión/naltrexona*
Convertidora de angiotensina, enzima (ECA), 203*f*, 204-205, **210-211**, 231*f*, **236-238**
acciones, 210, 210*f*, 236
efectos adversos, 211, 211*f*, 237
farmacocinética, 211, 237
uso terapéutico, 210-211, 236-237
Convulsiones. *Véase también* Epilepsia

atónicas, 150
benzodiazepinas para, 119, 152-153
causas, 148-149
clasificación, 149-150, 149*f*
clónicas, 150
de ausencia, 149
en adultos mayores, fármacos usados para tratar, 151*f*
etiología, 148-149
farmacocinética de los anticonvulsivantes, 152*f*
focales, 149
generalizadas, 149-150
mecanismo de acción, 150
mioclónicas, 149, 149*f*, 151*f*
rolándicas benignas, fármacos usados para tratar, 151*f*
selección del fármaco, 150
tónicas, 150
tónicas-clónicas, 149
CONZIP. *Véase Tramadol*
COPAXONE. *Véase Glatiramer*
Corazón, innervación dual, 42
CORDARONE. *Véase Amiodarona*
COREG. *Véase Carvedilol*
COREG CR. *Véase Carvedilol*
CORGARD. *Véase Nadolol Coriogonadotropina alfa,* 305
CORLANOR. *Véase Ivabradina*
CORLOPAM. *Véase Fenoldopam*
Cornezuelo del centeno, alcaloides, **501**
Cornezuelos, 500*f*
Coronaria percutánea, intervención, 273
Coronaria, cardiopatía. *Véase* Cardiopatía coronaria
Coronario agudo, síndrome, 259
CORRECTOL. *Véase Bisacodilo*
CORTEF. *Véase Hidrocortisona*
CORTENEMA. *Véase Hidrocortisona, enema*
Corteza suprarrenal, 340
Corteza suprarrenal, insuficiencia
primaria
diagnóstico, 303
tratamiento, 342
secundaria
diagnóstico, 303
tratamiento, 342
tratamiento terciario, 342
Corticoesteroide(s), 340*f*, **489**. *Véase también* Glucocorticoide(s); Mineralocorticoides
absorción, 343-344
descontinuación, 344
destino, 343-344
dosificación, 344
duración de acción, 343*f*
efecto de retención de sal, 343*f*
efectos adversos, 344
efectos antiinflamatorios, 342, 343*f*
eliminación, 344*f*
enfermedad inflamatoria intestinal, 552*f*, **553**
farmacocinética, 343-344

función, inhibidores, 344-346
inhalados
acciones sobre los pulmones, 530
administración, 530
efectos adversos, 530-531
intranasales, 535-536
para asma, 528*f*, 530-531
para EPOC, 534
para rinitis alérgica, 535-536
propiedades antieméticas, 546*f*, **547**
síntesis, 340, 341*f*
inhibidores, 344-346
sintéticos, 343*f*
síntomas inflamatorios, 342
tratamiento a largo plazo con, efectos adversos, 344, 345*f*
tratamiento de alergias, 343
usos terapéuticos, 342-343, 343*f*
vías de administración, 344*f*
Corticoesteroides tópicos, **580**, 580*f*
Corticotropina, 301*f*
Corticotropina, hormona liberadora (CRH), 302, 340, 341*f*
CORTIFOAM. *Véase Hidrocortisona, espuma*
Cortisol, 340-341
Cortisona, 340*f*, 343*f*
CORTROSYN. *Véase Cosintropina*
CORVERT. *Véase Ibutilida*
Corynebacterium diphtheriae, infección, 391*f*
COSENTYX. *Véase Secukinumab*
Cosintropina, 301*f*, 303
COTEMPLA. *Véase Metilfenidato*
Cotransmisión, de neuronas autónomas, 49
Cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol), 400*f*, **407-409**
administración y destino, 409*f*
aplicaciones terapéuticas, 408*f*
efectos adversos, 409, 409*f*
espectro antibacteriano, 408
farmacocinética, 408
mecanismo de acción, 407
resistencia a, 408
COUMADIN. *Véase Warfarina*
COX. *Véase* Ciclooxigenasa (COX)
COZAAR. *Véase Losartán*
CPA. *Véase* Célula presentadora de antígeno
Crecimiento, hormona (GH), **303-304**, 304*f*
CRESEMBA. *Véase Isavuconazol*
CRESTOR. *Véase Rosuvastatina*
CRH. *Véase* Corticotropina, hormona liberadora (CRH)
Crisis isquémica transitoria, prevención, 273
Crisis tiroidea, 308
Cristaluria, 406
CRIXIVAN. *Véase Indinavir*
Crohn, enfermedad, 461, 550-555, 551*f*
Cromolina, 528*f*, **531-532**
intranasal, para rinitis alérgica, 536
CRUEX. *Véase Clotrimazol*

Cryptococcus neoformans, 424-425, 427*f*
Cryptosporidium parvum, 615-616
Cuantales, relaciones dosis-respuesta, 33
CUBICIN. *Véase Daptomicina*
Curare, 67
Cushing, síndrome
  diagnóstico, 342
  yatrógeno, 342
CYCLOGYL. *Véase Ciclopentolato*
CYCLOSET. *Véase Bromocriptina*
CYKLOKAPRON. *Véase Tranexámico, ácido*
CYMBALTA. *Véase Duloxetina*
CYP. *Véase* Citocromo P450 (CYP)
CYTOMEL. *Véase Liotironina*
CYTOTEC. *Véase Misoprostol*
CYTOVENE. *Véase Ganciclovir*

D

Dabigatrán, 268*f*, **281**
Dacarbazina, 454*f*, **467**, 468*f*
Daclatasvir, 436*f*
Daclizumab, 103*f*
DAG. *Véase* Diacilglicerol (DAG)
DAKLINZA. *Véase Daclatasvir*
Dalbavancina, 368*f*-369*f*
Dalfampridina, 103*f*, 113
DALIRESP. *Véase Roflumilast*
Dalteparina, 268*f*
DALVANCE. *Véase Dalbavancina*
Danazol, 326*f*, 335-336
Dantroleno, 168
Dapagliflozina, 311*f*
Dapsona, 413*f*, 572*f*, **574**
  para tuberculosis, **419-420**
Daptomicina, 360, 368*f*-369*f*, 379, 379*f*, 380*f*
DARAPRIM. *Véase Pirimetamina*
Darbepoyetina, 565*f*, **568**, 569*f*
Darifenacina 62*f*, 66, 66*f*
Darunavir, 436*f*, **450**
Dasatinib, 454*f*, 477*f*
Daunorrubicina, 454*f*, **463-464**
DAYPRO. *Véase Oxaprozina*
DAYTRANA. *Véase Metilfenidato*
DDAVP. *Véase Desmopresina*
DECADRON. *Véase Dexametasona*
DECLOMYCIN. *Véase Demeclociclina*
Deferoxamina, 588
Déficit de atención e hiperactividad, trastorno (TDAH)
  anfetamina para, 198
  metilfenidato para, 200
Dehidroemetina, 604, **607**
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 326
Delafloxacina, **404**
DELATESTRYL. *Véase Testosterona, enantato de*

Delavirdina, 436*f*, 447-448
DELTASONE. *Véase Prednisona*
DEMADEX. *Véase Torsemida*
Demeclociclina, 384*f*
DEMEROL. *Véase Meperidina*
DENAVIR. *Véase Penciclovir*
Denosumab, 348*f*, 350
Densidad ósea, 329, 329*f*. *Véase también* Osteoporosis
DEPAKENE. *Véase Valproico, ácido*
DEPAKOTE. *Véase Divalproex; Valproico, ácido*
DEPO-PROVERA. *Véase Medroxiprogesterona*
DEPO-TESTOSTERONE. *Véase Testosterona, cipionato de*
DEPOCYT. *Véase Citarabina*
Depósito, preparaciones, 3, 5*f*
Depresión. *Véase* Antidepresivos
Depuración (CL)
  corporal total (CL_{total}, CL_t), 16
  de fármacos, metabolismo y, 12-15
  en bilis, 16
  en los pulmones, 16
  intestinal, 16
  y concentración plasmática en estado estable de fármacos infundidos, 17
Dermatológicos, trastornos, fármacos usados para tratar, **572-581**, 577*f*
Descongestionante(s) nasal(es), para rinitis alérgica, 536
Descontaminación, **585**
DESCOVY. *Véase Emtricitabina + tenofovir alafenamida*
DESENEX. *Véase Clotrimazol*
Desensibilización, de receptores, 27, 28*f*, 77
Desflurano, 69, 161*f*, 167
Desipramina, 128*f*, 136*f*
Desirudina, 268*f*, **279**
Desloratadina, 493*f*, 495-497, 528*f*
  para rinitis alérgica, 535
Desmopresina, 301*f*, 306
DESOGEN. *Véase Desogestrel*
Desogestrel, 326*f*
DESOXYN. *Véase Metanfetamina*
Desvenlafaxina, 128*f*, 136*f*, **131**
DETROL. *Véase Tolterodina*
Dexametasona, 103*f*, 340*f*, 342, 343*f*, 546*f*, 547
DEXEDRINE. *Véase Dextroanfetamina*
Dexflenfluramina, 503
Dexlansoprazol, 542-543
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Dexmedetomidina, 161*f*
Dexmetilfenidato, 194*f*, 200
Dextroanfetamina, 194*f*, 199
Dextrometorfano, 185, 528*f*
  con *guaifenesina,* 528*f*
  para la tos, 536-537
DHA. *Véase* Docosahexaenoico, ácido (DHA)
DHE 45. *Véase Dihidroergotamina*
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona (DHEA)
DHFR. *Véase* Dihidrofolato, reductasa (DHFR)
DHODH. *Véase* Dihidroorotato, deshidrogenasa (DHODH)

DHT. *Véase* Dihidrotestosterona (DHT)
DIABETA. *Véase Gliburida*
Diabetes mellitus, 311-312
  gestacional, 311
  tipo 1, **311-312**, 312*f*
    tratamiento, 312
  tipo 2, 311-312, 312*f*
    tratamiento, 312, 313*f*, 323*f*
Diazepam, 116*f*, 148*f*, 152-153
  efectos ansiolíticos, 118
  para trastornos musculares, 119
  usos terapéuticos, 58
Diacilglicerol (DAG), 25, 45*f*, 51, 76, 77*f*
DIAMOX. *Véase Acetazolamida*
Diarrea, tratamiento, 184*f*
DIASTAT. *Véase Diazepam*
DIBENZYLINE. *Véase Fenoxibenzamina*
Diciclomina, 540*f*, 550*f*
Diclofenaco, 508*f*
Dicloxacilina, 368*f*-369*f*, 369-370
Didanosina, 436*f*, 447
Dienogest, 326*f*, 331
  con *valerato de estradiol,* 326*f*
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), **597**
Dietilcarbamacina, 618, **619**
Dietilpropión, 503-504, 503*f*
Difenhidramina, 493*f*, 497, 547
  para rinitis alérgica, 535
Difenilalquilaminas, 212
Difenoxilato, para diarrea, 540
Difenoxilato + atropina, 548*f*
DIFFERIN. *Véase Adapaleno*
DIFICID. *Véase Fidaxomicina*
Difilobotriasis, 622
DIFLUCAN. *Véase Fluconazol*
Diflunisal, 508*f*, 511-512
Difusión
  facilitada, 6, 6*f*
  pasiva, 6, 6*f*
Difusión facilitada, 6, 6*f*
Difusión pasiva, 6, 6*f*
Digitálicos glucósidos, **242-244**
Digoxina, 80-81, 231*f*, 242, 248*f*, **256**
  dosificación y administración, 18-19
  mecanismo de acción, 242, 242*f*
Dihidroergotamina, 500-501, 500*f*
Dihidrofolato, reductasa (DHFR), 459-460
Dihidroorotato, deshidrogenasa (DHODH), 519
Dihidropiridinas, 212, 259*f*
Dihidrotestosterona (DHT), 335, 561-562, 581
Dihidroxifenilalanina (DOPA), 73
DILANTIN. *Véase Fenitoína*
DILATRATE-SR. *Véase Isosorbida, dinitrato*
DILAUDID. *Véase Hidromorfona*
Diltiazem, 203*f*, 212-213, 248*f*, **256**, 259*f*, 262-263, 561

Dimenhidrinato, 493*f*, 496
Dimercaprol, 590
Dimetilo, fumarato, 103*f*, 113
DIOVAN. *Véase Valsartán*
DIPENTUM. *Véase Olsalazina*
Dipeptidil peptidasa-4, inhibidores, 320-321, 322*f*
Dipiridamol, 268*f*, 272*f*, **274-275**
DIPRIVAN. *Véase Propofol*
DIPROLENE. *Véase Betametasona*
Discinesia tardía, 143-144
Disfunción eréctil (DE), 557*f*
  definición, 557
  fármacos usados para tratar, **557-560**
Disopiramida, 248*f*, **251-252**, 252*f*
Distonías, 141
Distribución, fase, 9, 9*f*
Distribución farmacológica, 1, 1*f*, 9-11, 10*f*
Disulfiram, **599-600**
DITROPAN. *Véase Oxibutinina*
Diuresis, 224
Diuréticos, 203*f*, **207-208**, **218-230**, 218*f*
  ahorradores de potasio, **208**, **226-227**
    acciones, 226
    efectos adversos, 227
    farmacocinética, 227
    mecanismo de acción, 226
    usos terapéuticos, 226-227
  de asa, **208**, 218*f*, **224-226**
    acciones, 224-225
    efectos adversos, 225-226, 225*f*
    farmacocinética, 225
    mecanismo de acción, 224
    usos terapéuticos, 225
  osmóticos, 228-229
  para diabetes insípida, 223
  para hipercalciuria, 223
  para insuficiencia cardiaca, 222, 238-239
  sitios de acción, 219*f*
  techo, 220-221
  tiazídicos, **207-208**, **220-224**
    acciones, 221-222
    efectos adversos, 223-224
    farmacocinética, 223
    mecanismo de acción, 221
    orina inducida por, 221-222, 222*f*
    usos terapéuticos, 222-223
Diuréticos osmóticos, 228-229
DIURIL. *Véase Clorotiacida*
Divalproex, 148*f*, 151*f*, 154, **156**
DIVIGEL. *Véase Estradiol (tópico)*
Dobutamina, 73*f*, **83**, 231*f*
DOBUTREX. *Véase Dobutamina*
Docetaxel, 454*f*, **469**
Docosahexaenoico, ácido (DHA), 296
Docosahexaenoico y *eicosapentaenoico, ácidos,* 287*f*

Docusato, 548*f*, 549
Dofetilida, 248*f*, **255**
Dolasetrón, 546, 546*f*
DOLOPHINE. *Véase Metadona*
Dolor, definición, 180
Dolutegravir, 436*f*, 451
Donepezilo, 48*f*, **56-57**, 103*f*, 497
DOPA. *Véase* Dihidroxifenilalanina (DOPA)
Dopamina, 73*f*, 231*f*
  acciones, 82, 83*f*
  como neurotransmisor, 45
  efectos adversos, 83
  efectos cardiovasculares, 82
  metabolismo, 109*f*
  síntesis, 73, 106-107, 107*f*
  sobredosis, 83
  usos terapéuticos, 82-83
Dopamina, agonistas del receptor, 110-111
  efectos adversos, 110, 110*f*
  propiedades farmacocinéticas, 111*f*
Dopamina β-hidroxilasa, 74
DORAL. *Véase Quazepam*
DORIBAX. *Véase Doripenem*
Doripenem, 368*f*-369*f*, 376
DORYX. *Véase Doxiciclina*
Dorzolamida, 97*f*
Dosificación, esquema(s)
  de múltiples inyecciones, 18
  diseño, 16-19
  dosis fija/tiempo fijo, 18
  infusión continua, 17-18
  optimización, 18-19
  y ajuste de la dosis, 19, 20*f*
Dosis
  y efecto farmacológico, 29-30, 30*f*
  y unión farmacológica al receptor, 29-30, 29*f*
Dosis de carga, 19, 19*f*
Dosis de mantenimiento, 19
Dosis medida, inhaladores. *Véase* Inhaladores de dosis medida
Dosis-respuesta, curva, graduada, 27, 28*f*
Dosis-respuesta, relación, 27-30, 28*f*
  cuantal, 33
  graduada, 27-28, 28*f*
Doxazosina, 91*f*, **92-93**, 203*f*, 213, 557*f*, 560-561
Doxepina, 116*f*, 124, 128*f*, 132-133, 136*f*
Doxiciclina, 384*f*, 386-387, 572*f*, 573-574, **577**, 611
DOXIL. *Véase Doxorrubicina*
Doxilamina, 493*f*, 496
Doxorrubicina 454*f*, **463-464**
DRAMAMINE. *Véase Dimenhidrinato*
DRISTAN. *Véase Oximetazolina*
Dronedarona, 248*f*, **255**, 559
Droperidol, 546*f*, 547
Drospirenona, 331-332
  con *etinilestradiol,* 326*f*

DROXIA. *Véase Hidroxiurea*
Dulaglutida, 311*f*
DULCOLAX. *Véase Bisacodilo*
DULERA. *Véase Formoterol*
Duloxetina, 74, 128*f*, **131**, 136*f*
DURACLON. *Véase Clonidina*
DURAGESIC. *Véase Fentanilo*
Dutasterida, 337, 557*f*, 561-563
DYANAVEL. *Véase Anfetamina*
DYRENIUM. *Véase Triamtereno*

E

E.E.S. *Véase Eritromicina*
EC. *Véase* Crohn, enfermedad (EC)
EC_{50}, 27-28, 28*f*, 29*f*, 32, 33*f*
ECA. *Véase* Enzima convertidora de angiotensina (ECA)
Echinococcus granulosus, 622-623
Econazol, 423*f*
Ecotiofato, 48*f*, 57*f*, **57**, 58*f*
ECOTRIN. *Véase Aspirina*
ECOZA. *Véase Econazol*
ECVA. *Véase* Cardiovascular, enfermedad aterosclerótica
ED_{50}, 33
Edad, y tratamiento antimicrobiano, 359
Edaravona, 103*f*
EDARBI. *Véase Azilsartán*
EDECRIN. *Véase Etacrínico, ácido*
Edema pulmonar agudo, tratamiento, 184*f*
EDEX. *Véase Alprostadilo*
Edoxabán, 268*f*
Edrofonio, 48*f*, **55**, 58*f*, 67-68
EDURANT. *Véase Rilpivirina*
Efavirenz, 436*f*
Efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato, 436*f*
Efecto posantibiótico, 360, 388-389
Efedrina, 73*f*, 78*f*, 79
  mecanismo de acción, 79, 79*f*
EFFEXOR. *Véase Venlafaxina*
EFFIENT. *Véase Prasugrel*
Eficacia, farmacológica, 28, 29*f*
Efinaconazol, 423*f*, **433**
Eflornitina, 604, **614**
Eicosapentaenoico, ácido (EPA), 296
EII. *Véase* Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII)
Elbasvir/grazoprevir, 436*f*
ELDEPRYL. *Véase Selegilina*
Eletriptán, 500-501, 500*f*
ELIDEL. *Véase Pimecrolimús*
Eliminación, fase, 9, 9*f*
Eliminación farmacológica, 1, 1*f*, 12
  factores que la afectan, 12
  por el riñón, 15, 16*f*
ELIQUIS. *Véase Apixabán*
ELIXOPHYLLIN. *Véase Teofilina*

ELLA. *Véase Ulipristal, acetato*
ELLENCE. *Véase Epirrubicina*
Eluxadolina, 550*f*
Elvitegravir, 436*f*, 447*f*, 451
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir alafenamida + emtricitabina, 436*f*
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, 436*f*
EMADINE. *Véase Emedastina*
$E_{máx}$, 29-30
Émbolo *vs.* trombo, 268
Emedastina, 493*f*, 496-497
EMEND. *Véase Aprepitant*
Emesis, 182
Emociones, y sistema nervioso autónomo, 42
EMSAM. *Véase Selegilina*
Emtricitabina + tenofovir alafenamida, 436*f*
Emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato, 436*f*
Emtricitabina, 436*f*, 446
EMTRIVA. *Véase Emtricitabina*
EMVERM. *Véase Mebendazol*
ENABLEX. *Véase Darifenacina*
Enalaprilato, 211, 237
Enalaprilo, 203*f*, 210-211, 231*f*
ENBREL. *Véase Etanercept*
Endocitosis, 6, 6*f*
Endocrino, sistema, 37
  y señalización célula-célula, 43, 43*f*
Endoteliales, células, vasculares, mediadores químicos sintetizados por, 269
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), 287, 290
Enfermedad de células falciformes, 565*f*, 569, 569*f*
Enfermedad del sueño americana. *Véase* Tripanosomiasis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 65, 94-95, 527, 533
  fármacos usados para tratar, 528*f*, **533-534**, 533*f*
    administración, 4
Enfuvirtida, 436*f*, **450**
ENLON. *Véase Edrofonio*
Enólico, ácido, 511-512
ENOVA RX. *Véase Tramadol*
Enoxaparina, 268*f*
Entacapona, 103*f*, 109, 109*f*
Entamoeba histolytica, 604-605
Entecavir, 436*f*, **439**
Entérica, cubierta, preparaciones, 2
Enterobacter, especies, 374
Enterobiasis, 620
Enterobius vermicularis, 618
Enterococcus faecium, 389
  resistente a *vancomicina*, 378, 395
Enterococos resistentes a *vancomicina*, 379
ENTRESTO. *Véase Sacubitril/valsartán*
ENTYVIO. *Véase Vedolizumab*
ENULOSE. *Véase Lactulosa*
ENVARSUS XR. *Véase Tacrolimús*
Enzalutamida, 326*f*, 337, 454*f*, 472
Enzimas H^+/K^+-ATPasa, sistema, inhibidores, 542-543
Enzimas, receptores ligados a, 24*f*, 25-26, 26*f*

EPA. *Véase* Eicosapentaenoico, ácido (EPA)
EPCLUSA. *Véase Sofosbuvir/velpatasvir*
Epilepsia, **148-160**. *Véase también* Convulsiones en el embarazo, 157
  estrategias terapéuticas para, 150*f*
  focal, 151*f*
  parcial, fármacos usados para tratar, 151*f*
  primaria generalizada, fármacos usados para tratar, 151*f*
  rolándicas benignas, fármacos usados para el tratamiento, 151*f*
  salud de la mujer y, 157, 157*f*
  tratamiento farmacológico, 148*f*
Epinefrina, 73*f*, 74
  acciones, 32, 41, 79-80
  antagonistas adrenérgicos y, 92, 92*f*
  como neurotransmisor, 45
  efectos adversos, 80-81
  efectos cardiovasculares, 79-80, 80*f*
  farmacocinética, 80, 80*f*
  mecanismo de acción, 79, 79*f*
  usos terapéuticos, 80
  y anestésicos, 80
EPIPEN. *Véase Epinefrina*
Epirrubicina, 454*f*, **463-464**
EPIVIR. *Véase Lamivudina*
EPIVIR-HBV. *Véase Lamivudina*
Eplerenona, 203*f*, 218*f*, **226-227**, 231*f*, 238, 340*f*, 346
EPOC. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
EPOGEN. *Véase Epoyetina alfa*
Epoprostenol, 511, 511*f*
Epoyetina alfa, 565*f*, 569*f*
Eprosartán, 203*f*
Epstein-Barr, virus (VEB), 442
Eptifibatida, 274, 274*f*
  efectos adversos, 274
  farmacocinética, 274
  mecanismo de acción, 274, 274*f*
  usos terapéuticos, 274
EPZICOM. *Véase Abacavir + lamivudina*
EQUETRO. *Véase Carbamazepina*
Equilina, 327-328
Equinocandinas, **429-431**
Equinococosis, 622
Equivalencia terapéutica, 9
ERAXIS. *Véase Anidulafungina*
ERGOMAR. *Véase Ergotamina, tartrato*
Ergotamina, 500-501
Ergotamina, tartrato, 500*f*
Eritromicina, 26, 384*f*, 390, 393*f*, 572*f*, 573-574
  como inhibidor del citocromo P450, 14
  contraindicaciones a, 393
  espectro antibacteriano, 391
  ictericia colestásica causada por, 393
  interacciones farmacológicas con, 393
  ototoxicidad, 393
Eritropoyetina, **568**, 569*f*
Erlotinib, 454*f*, 477*f*

ERTACZO. *Véase Sertaconazol*
Ertapenem, 368*f*-369*f*, 376
Ertugliflozina, 321
ERY-TAB. *Véase Eritromicina*
Escalofríos, relacionados con *anfotericina B*, 425
Escherichia coli
  crecimiento *in vitro,* 377*f*
  resistencia antimicrobiana, 373
Escitalopram, 128*f*, 136*f*
Esclerosis lateral amiotrófica, farmacoterapia para, 103*f*, 114
Esclerosis múltiple, tratamiento farmacológico para, 103*f*, 112-113
Escopolamina, 62*f*, 63*f*, **65**
Escualeno, epoxidasa, inhibidores, **431-432**, 431*f*
Eslicarbazepina, 148*f*, **153**
Eslicarbazepina, acetato, 152*f*
Esmolol, 91*f*, **98**, 203*f*, 209, 215, 248*f*, 254
Esomeprazol, 540*f*, 543
Espaciador, para inhalador de dosis medida, 535, 535*f*
Espironolactona, 203*f*, 218*f*, **226-227**, 231*f*, 238, 340*f*
  usos terapéuticos, 345
Esquistosomiasis, 621
Esquizofrenia, 139, 145*f*
Estado epiléptico, 151*f*, 155
Estado estable
  definición, 17, 17*f*
  dosis de mantenimiento y, 19
Estado, dependencia (dependencia de uso), 250
Estatinas. *Véase* 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA), inhibidores de la reductasa
Estavudina, 436*f*, 447
Estazolam, 116*f*, 118
Esteroides adrenocorticales. *Véase* Corticoesteroide(s)
Esteroides, hormonas, 454*f*, **470-472**, 470*f*. *Véase también* Andrógeno(s); Corticoesteroide(s); Estrógeno(s)
  mecanismo de acción, 26
Esteroides, hormonas, receptores, 24*f*
Estimulantes psicomotores, **194-200**
ESTRACE. *Véase Estradiol (oral); Estradiol (vaginal)*
Estradiol, 326, 326*f*, 328
Estradiol (oral), 326*f*
Estradiol (tópico), 326*f*
Estradiol (transdérmico), 326*f*
Estradiol (vaginal), 326*f*
Estradiol, valerato, 328
Estreptomicina 384*f*
  para tuberculosis, **418**
ESTRING. *Véase Estradiol (vaginal)*
Estriol, 326
ESTROGEL. *Véase Estradiol (tópico)*
Estrógeno(s), **326-329**, 326*f*
  efectos adversos, 329, 329*f*
  farmacocinética, 328
  mecanismo de acción, 327
  metabolismo, 328
  que ocurren normalmente, farmacocinética, 328
  sintéticos, 328

usos terapéuticos, 327-328
Estrógenos conjugados, 326*f*
Estrógenos esterificados, 327-328
Estrona, 326-328
Estrongiloidiasis, 619, 620
Estropipato, 326*f*
Eszopiclona, 116*f*, **123**
Etacrínico, ácido, 203*f*, 218*f*, **224-226**
Etambutol, 413*f*
para tuberculosis, **417**
Etanercept, 508*f*, **521**, 577*f*, 579
Etanol, **599-600**. *Véase también* Alcohol
metabolismo, 12, 12*f*, 600*f*
oxidación, 14
Etidronato, 348*f*, 349, 350*f*
Etilenglicol, **586**, 587*f*
Etinilestradiol, 326, 326*f*
Etionamida, 413*f*
para tuberculosis, **419**
Etodolac, 508*f*, 511-512
Etomidato, 161*f*
Etonogestrel (anillo vaginal), 326*f*
Etonogestrel (subdérmico), 326*f*
Etonogestrel, 326*f*
con *etinilestradiol,* 326*f*
Etopósido, 454*f*, **474**, 475*f*
Etosuximida, 148*f*, 152*f*, **153**
Etravirina, 436*f*, 447-448
Everolimús, 481*f*, 486*f*, 488*f*
EVISTA. *Véase Raloxifeno*
Evolocumab, 287*f*
EVOXAC. *Véase Cevimelina*
EVZIO. *Véase Naloxona*
EX-LAX. *Véase Senósidos*
EXALGO. *Véase Hidromorfona*
Excipiente(s), 9
Excitatorios postsinápticos, potenciales. *Véase* Potenciales excitatorios postsinápticos
EXELDERM. *Véase Sulconazol*
EXELON. *Véase Rivastigmina*
Exemestano, 454*f*, **471**
Exenatida, 311*f*, 316
Exocitosis, 6
Éxtasis. *Véase Metilenedioximetanfetamina* (MDMA)
EXTAVIA. *Véase Interferón β1b*
EXTINA. *Véase Ketoconazol*
Extrapiramidales, síntomas, 139-140
Ezetimiba, 287*f*, 295, 297

F

FACTIVE. *Véase Gemifloxacina*
Factor de transcripción, 26
Factor intrínseco, 567
Factor Xa, inhibidores orales directos, **281-282**
Factores de crecimiento mieloides, 568

Famciclovir, 436*f*, **444**
Famotidina, 540*f*, 541-542
FANAPT. *Véase Iloperidona*
Fármaco-receptor, complejo, 23, 23*f*
Farmacocinética, 1, 1*f*
Farmacodinamia, definición, 1, 23
FARXIGA. *Véase Dapagliflozina*
Fase I, metabolismo, 12*f*, 13
  que no incluye al citocromo P450, 14
Fase II, metabolismo, 12*f*, 14-15
FASENRA. *Véase Benralizumab*
Fatiga, 254
FAZACLO. *Véase Clozapina*
FDC Hidralazina/Isosorbida, dinitrato, 231*f*
Febuxostat, 508*f*, **524**
Felbamato, 148*f*, 152*f*, **153-154**
FELBATOL. *Véase Felbamato*
FELDENE. *Véase Piroxicam*
Felodipina, 203*f*, 259*f*, 265*f*
FEMHRT. *Véase Noretindrona, acetato*
FEMRING. *Véase Estradiol (vaginal)*
Fenamato, ácido, 511-512
Fenciclidina, 172
Fenelzina, 108, 128*f*, 134, 136*f*
Fenfluramina, 503
Fenilefrina, 73*f*, 75-76, 78*f*, **83-84**, 528*f*
  especificidad del receptor, 76
  mecanismo de acción, 75*f*, 79
  para rinitis alérgica, 536
  usos terapéuticos, 64
Fenitoína, 148*f*, 152*f*, **155**, 415, 416*f*, 542
  hiperplasia gingival, 155, 155*f*
  metabolismo, 12, 12*f*
Fenobarbital, 116*f*, 148*f*, 152*f*, **155**, 605-606. *Véase también* Barbitúricos
  e inducción del citocromo P450, 14
  eliminación renal, 15
Fenofibrato, 287*f*, 293-294
Fenoldopam, 73*f*, **83**, 203*f*
Fenoprofeno, 508*f*, 511-512
Fenotiazinas, 546*f*, **546**, 547
Fenoxibenzamina, 91*f*, **91-92**, 92*f*
  efectos adversos, 92
  efectos cardiovasculares, 91-92
  mecanismo de acción, 93
  para la reversión de epinefrina, 92, 92*f*
  usos terapéuticos, 92
Fentanilo, 180*f*, 183*f*, **186**
Fentermina, 199, 503-504, 503*f*
Fentermina, con *topiramato,* 503*f*, 504-505, 505*f*
Fentolamina, 91*f*, 92
  mecanismo de acción, 93
FENTORA. *Véase Fentanilo*
Feocromocitoma, 92
Fesoterodina, 62*f*, 66, 66*f*
FETZIMA. *Véase Levomilnaciprán*

Fexofenadina, 493*f*, 495-497, 528*f*
para rinitis alérgica, 535
Fibratos, 287*f*, 294*f*, **293-294**
Fibrilación ventricular, 252, 256
Fibrina, formación, 275, 275*f*
Fibrinólisis, 269*f*-20*f*, 271
Fidaxomicina, 384*f*, 393
Fiebre, relacionada con *anfotericina B*, 425
Filariasis, 619, 620
Filgrastim, 565*f*, 568
Filtración glomerular, 15, 15*f*
FINACEA. *Véase Azelaico, ácido*
Finasterida, 337, 557*f*, 561-563, 577*f*, **581**
Fingolimod, 103*f*, 113
Fisostigmina, 48*f*, 55-56, 55*f*, 64-65, 68-69
antídoto para, 64
toxicidad, 58
Fitonadiona (vitamina K_1). *Véase* Vitamina K_1 *(fitonadiona)*
FLAGYL. *Véase Metronidazol*
Flecainida, 248*f*, **253**
FLECTOR. *Véase Diclofenaco*
FLOLAN. *Véase Epoprostenol*
FLOMAX. *Véase Tamsulosina*
FLONASE. *Véase Fluticasona*
FLOVENT. *Véase Fluticasona*
Flucitosina, 423*f*, 426, 427*f*
Fluconazol, 423*f*, **427**, 429*f*
Fludarabina, 454*f*, **461**
Fludrocortisona, 340*f*, 342, 343*f*
Flufeacina, decanoato, 143
Flufenacina, 139*f*, 145*f*
Flujo sanguíneo
y absorción farmacológica, 7
y distribución farmacológica, 9
FLUMADINE. *Véase Rimantadina*
Flumazenilo, 116*f*, 120
Fluoroquinolonas, **400-404**, 413*f*
absorción, 402
acumulación disminuida, 402
administración y destino, 402*f*
aplicaciones terapéuticas, 401*f*
clínicamente útiles, 403-404
degradación, 402
distribución, 402
eliminación, 402
espectro antimicrobiano, 401
farmacocinética, 402
interacciones farmacológicas con *ciprofloxacina*, 403*f*
mecanismo de acción, 400
para tuberculosis, **419**
reacciones adversas, 402-403, 403*f*
resistencia, 402
unión a blanco alterado, 402
5-Fluorouracilo, 454*f*, **461–462**, 463*f*
Fluoxetina, 128*f*, 129-130, 136*f*

Fluoximesterona, 326*f*, 336
Flurazepam, 116*f*, 119-120, 120*f*
Flurbiprofeno, 508*f*, 511-512
Flutamida, 326*f*, 337, 454*f*, 472
Fluticasona, 528*f*
  intranasal, para rinitis alérgica, 535-536
Fluvastatina, 287*f*, 290
Fluvoxamina, 128*f*, 129-130, 136*f*
FOCALIN. *Véase Dexmetilfenidato*
Folato
  reducción, inhibidores, 400*f*
  síntesis y reducción, combinación de inhibidores, 400*f*
  síntesis, inhibidores, 400*f*
Folato, antagonistas, **404**
Fólico, ácido, 459, 565*f*, **567**, 567*f*, 569*f*
Foliculoestimulante, hormona (FSH), 304-305, 304*f*
  anticonceptivos hormonales y, 334
Folínico, ácido. Véase Leucovorina
Folitropina alfa, 301*f*, 305
Folitropina beta, 301*f*, 305
FOLLISTIM AQ. *Véase Folitropina beta*
FOLOTYN. *Véase Pralatrexato*
Fomepizol, 586
Fondaparinux, 268*f*, **279**
FORADIL AEROLIZER. *Véase Formoterol*
FORADIL. *Véase Formoterol*
FORANE. *Véase Isoflurano*
Formaldehído, 409
Formas de heparina de bajo peso molecular, *Véase Heparina,* bajo peso molecular
Formoterol, 73*f*, **85**, 528*f*, 529
Formulación(es), y biodisponibilidad del fármaco, 9
FORTAMET. *Véase Metformina*
FORTAZ. *Véase Ceftazidima*
FORTEO. *Véase Teriparatida*
FOSAMAX. *Véase Alendronato*
Fosamprenavir, 436*f*, 448, 451*f*
Fosaprepitant, 546*f*
Foscarnet, 436*f*, **443**
FOSCAVIR. *Véase Foscarnet*
Fosfenitoína, 148*f*, 152*f*, **155**
Fosfodiesterasa-5 (PDE-5), inhibidores, **557-559**, **563**
  efectos adversos, 559
  farmacocinética, 558-559, 558*f*
  interacciones farmacológicas con, 559
  mecanismo de acción, 557-558, 558*f*
Fosfodiesterasa, inhibidores, 245
Fosfolipasa C (PLC), 25, 45*f*, 51
Fosfomicina, 368*f*-369*f*, **380**
Fosforilación de proteína, 24*f*, 25-26, 26*f*
Fosinoprilo, 203*f*, 211, 231*f*, 237
Fototoxicidad, 387
FRAGMIN. *Véase Dalteparina*
Frecuencia cardiaca, regulación, 42, 52, 64, 64*f*
FROVA. *Véase Frovatriptán*
Frovatriptán, 500-501, 500*f*

Fulvestrant, 454*f*, **471**
Fumarato ferroso, 566
Furosemida, 203*f*, 218*f*, **224-226**, 231*f*
FUZEON. *Véase Enfuvirtida*
FYCOMPA. *Véase Perampanel*

G

γ-aminobutírico, ácido (GABA), 104-105, 105*f*
  benzodiazepinas, 116-117, 117*f*
  como neurotransmisor, 45
  en enfermedad de Parkinson, 105-106, 106*f*
GABA. *Véase* γ-Aminobutírico, ácido (GABA)
Gabapentina, 148*f*, 152*f*, **154**, 161*f*
GABITRIL. *Véase Tiagabina*
Galantamina, 48*f*, **56-57**, 58*f*, 103*f*, 497
Ganciclovir, 436*f*, **443-444**
Ganglio(s), 38, 44*f*
Ganglionares, bloqueadores, 62, 62*f*, 66*f*, **67**
  sitios de acción, 63*f*
GAP, comunicación intercelular, 43*f*
Gastrointestinal, sistema, intoxicación con plomo y, 588-589
GELNIQUE. *Véase Oxibutinina*
Gemcitabina, 454*f*, **463**, 464*f*
Gemfibrozilo, 287*f*, 293-294
Gemifloxacina, **404**
GEMZAR. *Véase Gemcitabina*
GENOTROPIN. *Véase Somatropina*
Gentamicina, 69, 384*f*, 572*f*, **575-576**
GENVOYA. *Véase Elvitegravir + cobicistat + tenofovir alafenamida + emtricitabina*
GEODON. *Véase Ziprasidona*
GERMANIN. *Véase Suramina*
Giardia lamblia, 605, 615-616
Giardiasis, 604, **615-616**
GIAZO. *Véase Balsalazida*
GILENYA. *Véase Fingolimod*
Glándula tiroides, fármacos que afectan, 301*f*
Glatiramer, 103*f*, 113
Glaucoma, 54, 63, 66*f*
  β-bloqueadores para, 97, 97*f*, 99*f*
Glecaprevir/pibrentasvir, 436*f*
GLEOSTINE. *Véase Lomustina*
Gliburida, 311*f*
Glicerina, supositorios, 548*f*
Glicilciclinas, 384*f*, **387-388**
Glicopirrolato, 62*f*, 65, 528*f*
Glimepirida, 311*f*
Glinidas, **318**, 322*f*
Glipizida, 311*f*
Globulina antitimocítica, 481*f*, 483*f*, **484**
Glucocorticoide(s), **340-341**, **519-520**
  acción antiinflamatoria, 341
  efecto antiinflamatorio, 343*f*
  inhalados, farmacocinética, 534, 534*f*
  regulación génica por, 342*f*

síntesis, 341
y concentraciones de células sanguíneas en plasma, 341
y metabolismo intermedio, 341
y resistencia al estrés, 341
GLUCONATO DE QUINIDINA. *Véase Quinidina*
Gluconato ferroso, 566
GLUCOPHAGE. *Véase Metformina*
Glucoproteína (GP) IIb/IIIa, bloqueadores de los receptores, 270-271, 274, 274*f*
Glucoproteína (GP) IIb/IIIa, receptor(es), 269*f*-270*f*, 270-271, 273
Glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores, **274**, 274*f*
Glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa (G6PD), 406
Glucósidos cardiacos, **242-244**. *Véase también Digoxina*
GLUCOTROL. *Véase Glipizida*
Glucurónico, ácido, 14-15
Glucuronidación, 14-15
Glutamato, como neurotransmisor, 45
GLYNASE PRESTAB. *Véase Gliburida*
GLYSET. *Véase Miglitol*
GMPc. *Véase* Guanosina, monofosfato cíclico (GMPc)
GOCOVRI. *Véase Amantadina*
Golimumab, 508*f*, **521**, 552*f*, 554, 577*f*, 579
GOLYTELY. *Véase Polietilenglicol*
Gonadotropina coriónica humana, 305
Gonadotropina, hormona liberadora (GnRH), 304
Gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG), 305
Gonadotropinas, 305
GONAL-F. *Véase Folitropina alfa*
Goserelina, 301*f*, 454*f*, **471-472**
Gota
aguda, fármacos usados para tratar, 523
crónica, fármacos usados para tratar, 523
fármacos usados para tratar, 508*f*, **522-525**
papel del ácido úrico en la inflamación, 522-523, 522*f*
Gramnegativas, infecciones, 575-576
Grampositivas, infecciones, 575-576
Granisetrón, 546, 546*f*
GRANIX. *Véase Tbo-filgrastim*
Granulocitopenia, inducida por sulfonamida, 406
Granulocitos-macrófagos, factores estimulantes de colonias de (GM-CSF), 568
Granulocitos, factor estimulante de colonias (G-CSF).
Graves, enfermedad, 308
GRIFULVIN V. *Véase Griseofulvina*
Griseofulvina, 423*f*, **432**, 432*f*
Guaifenesina, 528*f*
para la tos, 536-537
Guanetidina, 74
Guanfacina, 73*f*
Guanosina, difosfato (GDP), 25*f*
Guanosina, monofosfato cíclico (GMPc), 263
en erección peneana, 557-558, 558*f*
inhibidores de PDE, efectos sobre, 557-558
Guanosina, trifosfato (GTP), 25, 25*f*
Guselkumab, 577*f*, 579
GYNAZOLE. *Véase Butoconazol*

H.P. ACTHAR. *Véase Corticotropina*
Haemophilus influenzae, 369, 391*f*, 415-416
HALCION. *Véase Triazolam*
HALDOL. *Véase Haloperidol*
Haloperidol, 139*f*, 141*f*, 142-143, 145*f*, 546*f*, 547
Haloperidol, decanoato, 143
Halotano, efectos adversos de. *Véase* Hipertermia maligna
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra, fármacos usados para tratar
HARVONI. *Véase Ledipasvir/sofosbuvir*
HCTZ. *Véase Hidroclorotiacida* (HCTZ)
Helicobacter pylori, 541*f*
  asociación con la mucosa gástrica, 541*f*
  detección, 540-541, 541*f*
  erradicación, 540
  fármacos usados para su tratamiento, 391
  terapia triple para, 540-541
  y enfermedad ácido-péptica, 540
Helmintos, 618, 619. *Véase también* Cestodos; Nematodos; Trematodos
Hematoencefálica, barrera, 9-10
Hematopoyéticas, alteraciones, sulfonamidas, 406
Hemicolinio, mecanismo de acción, 48, 50*f*
Hemodiálisis, 585
Hemoglobina glucosilada, 312
Hemostasia, 268, 268*f*
Hemozoína, 609
Hendidura sináptica, 43-44
Hendidura, unión(es), 9-10, 10*f*
Heparina, 268*f*, **276-278**
  bajo peso molecular, **276-278**, 277*f*
  distribución, 11
  efectos adversos, 278, 278*f*
  farmacocinética, 277-278, 277*f*
  mecanismo de acción, 276-277, 276*f*
  parenteral administración, 3
  usos terapéuticos, 277
Hepática, disfunción, 358
Hepatitis B, fármacos usados para tratar, 436*f*, **438-439**
Hepatitis C, fármacos usados para tratar, 436*f*, **439-442**
Hepatotoxicidad, 387
HEPSERA. *Véase Adefovir*
Heroína, 180*f*
Herpes simple, virus (VHS), 442
Herpes, infecciones por virus, fármacos usados para tratar, 436*f*, **442-444**
HETLIOZ. *Véase Tasimelteón*
Hibridomas, 483
Hidatídica, enfermedad, 622-623
Hidralazina, 203*f*, 214-215, 231*f*, 241
Hidroclorotiacida (HCTZ), 203*f*, 218*f*
Hidrocodona, 180*f*, 183*f*, **185-186**
Hidrocortisona, 340*f*, 552*f*
  duración de acción, 343*f*
  efecto antiinflamatorio, 343*f*
  efecto de retención de sal, 343*f*
  para enfermedad de Addison, 342

para insuficiencia adrenocortical secundaria o terciaria, 342
Hidrocortisona, 552*f*
Hidrocortisona, enema, 552*f*, 553
Hidrocortisona, espuma, 552*f*, 553
Hidrocortisona, supositorio, 552*f*
Hidromorfona, 180*f*, 183*f*, **185-186**
Hidroquinona, **577-578**, 577*f*
Hidrosolubles, fármacos, absorción, 6
3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA), inhibidores de la reductasa, 287*f*, **290–291**, 292*f*
efectos adversos, 291, 293, 293*f*
farmacocinética, 290
mecanismo de acción, 290, 292*f*
usos terapéuticos, 290
Hidroxiapatita, 348
Hidroxicina, 493*f*, 495, 497
Hidroxicloroquina, 508*f*, **519**
Hidroxiurea, 565, 565*f*, **569**, 569*f*
Hidroxocobalamina, 567, 588
Hierro, 565*f*, **565-567**, 569*f*
efectos adversos, 566-567
farmacocinética, 566, 566*f*
mecanismo de acción, 565
síndrome de intestino irritable (SII), **550**, 550*f*
toxicidad, **588**, 588*f*
Hígado
células endoteliales del, estructura, 9, 10*f*
metabolismo de primer paso en, 8-9, 8*f*
Hiosciamina, 550*f*
Hiperaldosteronismo, 341
Hiperazoemia, 425
Hipercalcemia, 225
Hipercalciuria, 223
Hipercolesterolemia, 290, 293, 295
Hipercortisolismo, 342
Hiperglucemia
en diabetes tipo 1, 311-312
en diabetes tipo 2, 312, 313*f*
epinefrina y, 80
Hiperlipidemia
fármacos para, 287*f*, **290-297**
guías de tratamiento para, 288*f*
Hiperplasia gingival, inducida por fenitoína, 155, 155*f*
Hiperplasia prostática benigna, 92, 557, **560-563**, 562*f*
Hiperplasia suprarrenal congénita, tratamiento, 342
Hiperpotasemia, 225, 407, 409
inducida por *succinilcolina* 70
Hiperprolactinemia, 305
Hipersensibilidad
penicilina, 372
sulfonamidas, 406
Hipertensión
clasificación, 203-204, 204*f*
definición, 203-204
diuréticos de asa, 222
diuréticos para, 207-208

e infarto de miocardio previo, 207*f*
e insuficiencia cardiaca, 207*f*
esencial, 204
etiología, 204
factor de riesgo para, 203-204
prevalencia, 204
rebote, después de abstinencia de clonidina, 214
resistente, 215
tratamiento (*Véase también* Antihipertensivos, fármacos)
individualizado, 206-207
estrategias para, 205-207
y accidente vascular cerebral recurrente, tratamiento, 207*f*
y diabetes, 206*f*
y enfermedad concomitante, 206-207, 207*f*
y nefropatía crónica, 207*f*
β-bloqueadores para, 99
Hipertensión resistente, 215
Hipertermia, 595-596
inducida por *succinilcolina*, 70
Hipertermia maligna, 168
Hipertiroidismo, 80-81
tratamiento, 308
Hipertrigliceridemia, 294-295
Hiperuricemia, 522-523. *Véase también* Gota
Hipnóticos, fármacos, **116-127**
no benzodiacepínicos, 124*f*
ventajas y desventajas, 116*f*
Hipofisarias, hormonas, 301*f*. *Véase también* Hipófisis anterior, hormonas, Hipófisis posterior, hormonas
Hipófisis anterior, hormonas, 301-305, 301*f*, 302*f*
Hipófisis posterior, hormonas, 301*f*, 305-306
Hipoglucemia, 96, 313
Hipomagnesemia, 225
Hiponatremia, 223
Hipopotasemia, 223, 225, 250
Hipotalámicas, hormonas, 301-305, 301*f*
Hipotensión, 254
relacionada con *anfotericina B*, 425
Hipotiroidismo, tratamiento, 307-308
Hipovolemia aguda, 225
HIPREX. *Véase Metenamina*
Histamina (H_1), antagonistas, **495-498**, 535
Histamina (H_1), antihistamínicos, **495-498**
acciones, 495
cinetosis, 496
condiciones alérgicas e inflamatorias, 495-496
efectos adversos, 497-498, 497*f*
farmacocinética, 496-497
náusea, 496
primera generación, 495-497
segunda generación, 495-497, 495*f*
somnifacientes, 496
usos terapéuticos, 495-496
Histamina (H_2), antagonistas
acciones, 541
efectos adversos, 542

farmacocinética, 542
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*, **541-542**
usos terapéuticos, 541
y regulación de secreción de ácido gástrico, 541-542, 542*f*
Histamina, **493-494**
acciones, 32
como mediador local, 43
como neurotransmisor, 45
liberación, 494
mecanismo de acción, 494, 494*f*
oxidación, 14
papel en la alergia y la anafilaxis, 494
síntesis, 494, 494*f*
ubicación, 493
y secreción de ácido gástrico, 541, 542*f*
HISTEX. *Véase Triprolidina*
Histrelina, 301*f*
HIT. *Véase* Trombocitopenia inducida por *heparina*
hMG. Véase Gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG)
Hongos, envenenamiento, tratamiento, 64
Hormona liberadora de tirotropina, 306-307
Hormona(s), 43, 43*f*
Hormonas tiroideas, 306-308, 308*f*
Hormonoterapia, posmenopáusica, 327-328
HUMALOG. *Véase Insulina lispro*
HUMATROPE. *Véase Somatropina*
HUMIRA. *Véase Adalimumab*
HUMULIN N. *Véase Insulina NPH, suspensión*
HUMULIN R. *Véase Insulina regular*
HYDREA. *Véase Hidroxiurea*
HYSINGLA ER. *Véase Hidrocodona*

I

Ibandronato, 348*f*, 349, 350*f*
Ibuprofeno, 500*f*, 508*f*
+ *oxicodona,* 185
Ibutilida, 248*f*, **255-256**
IC. *Véase* Insuficiencia cardiaca (IC)
Icosapentetilo, 287*f*
Ictericia, colestásica, inducida por eritromicina, 393
IDAMYCIN. *Véase Idarrubicina*
Idarrubicina, 454*f*, **463-464**
Idarucizumab, 268*f*
IFEX. *Véase Ifosfamida*
Ifosfamida, 454*f*, **465-466**, 467*f*
IL-12/23, inhibidor, 552*f*, 553, **554**
Iloperidona, 139*f*
Iloprost, 511, 511*f*
administración y destino, 511*f*
reacciones adversas, 512*f*
IMAO. *Véase* Monoaminooxidasa, inhibidores (IMAO)
Imatinib, 454*f*, 477*f*
Imidazoles, **432-433**
Imipenem, 376, 376*f*

Imipenem/cilastatina, 368*f*-369*f*, 376-377
Imipramina, 74, 128*f*, 132-133, 136*f*
IMITREX. *Véase Sumatriptán*
IMODIUM A-D. *Véase Loperamida*
IMPAVIDO. *Véase Miltefosina*
IMURAN. *Véase Azatioprina*
Indacaterol, 528*f*
Indapamida, 203*f*, 218*f*, 223
INDERAL. *Véase Propranolol*
Índice de masa corporal (IMC), 502-503
Índice terapéutico, 33, 33*f*
Indinavir, 436*f*, 448, 451*f*
INDOCIN. *Véase Indometacina*
Indometacina, 221, 500*f*, 508*f*, 511-512
Inervación dual, 42
Inestabilidad química, y biodisponibilidad del fármaco, 9
Infecciones bacterianas superficiales, agentes para, 572*f*, **575-576**
Infecciones virales hepáticas, fármacos usados para tratar, 436*f*, **438**
INFED. *Véase Hierro*
Inflamación, 508
Inflamatoria intestinal, enfermedad (EII), **550-555**, 551*f*
INFLECTRA. *Véase Infliximab*
Infliximab, 508*f*, **521**, 552*f*, 577*f*, 579
Inhalación de fármacos, 2*f*, 4
Inhalación oral, de fármacos, 2*f*
Inhalación, anestesia, 163-168
  captación y distribución, 164-166
  características, 169*f*
  características frecuentes, 163-164
  desflurano, 167
  gasto cardiaco, 165-166
  gradiente de presión parcial alveolar a venosa, 166
  grasa, 166
  grupo pobre en vasos, 166
  grupo rico en vasos, 166
  hipertermia maligna, 168
  isoflurano, 167
  lavado alveolar, 165
  mecanismo de acción, 167
  músculos esqueléticos, 166
  óxido nitroso, 168
  potencia, 164
  reposo farmacológico, 166
  sevoflurano, 167
  solubilidad en sangre, 165
Inhalación, anestésicos. *Véase* Anestésico(s), inhalado(s)
Inhalado(s), corticoesteroide(s). *Véase* Corticoesteroide(s), inhalados
Inhaladores de dosis medida
  espaciador para, 535, 535*f*
  uso, técnica para, 534
Inhaladores de polvo seco, 534
Inhibidores de la bomba de protones. *Véase* Bomba de protones, inhibidores
Inhibidores de la entrada, 436*f*, **450**
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), 416, 436*f*, **447-448**
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), 436*f*, **446-447**

Inhibitoria concentración mínima. *Véase* Concentración inhibitoria mínima
Inmunodeficiencia humana, virus (VIH), infección. *Véase también* Entrada, inhibidores; Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI); Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)
combinación de dosis fija, 436*f*
fármacos usados para tratar, **445-446**
inhibidores de la proteasa usados para tratar, **448-450**
INNTI usados para tratar, **447-448**
INTI usados para tratar, **446-447**
Inmunoglobulina intravenosa (IgIV), 481*f*, 483*f*, **485-486**
Inmunomodulación, agentes, 475-476
Inmunomoduladores, 552*f*, **554-555**
Inmunosupresores, **481-482**, 481*f*
inducción y rechazo, 483-486, 483*f*
mantenimiento, 486-489, 486*f*
mecanismo de acción, 482*f*
Inmunoterapia, 475
INNOPRAN XL. *Véase Propranolol*
INNTI. *Véase* Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)
Inositol trifosfato (IP_3), 25, 45*f*, 51, 76, 77*f*
Inotrópicos, agentes, para insuficiencia cardiaca, **242-245**
Insecticidas, 57, 64
INSPRA. *Véase Eplerenona*
Insuficiencia cardiaca (IC), **231-247**
aguda (descompensada), 235
consecuencias cardiovasculares, 235*f*
crónica, 235-236
disfunción diastólica en, 234
diuréticos de asa, 222
estrategias terapéuticas en, 235-236
etapas, opciones de tratamiento para, 245, 246*f*
intervención en, 231-232
péptido natriurético tipo b recombinante, 245
respuestas fisiológicas compensatorias en, 232-236
sistólica, 234
β-bloqueadores para, 99, 208-209
Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, 235
Insuficiencia cardiaca congestiva, 231, 464, 477*f*. *Véase también* Insuficiencia cardiaca
Insulina, 311
administración parenteral, 3
biodisponibilidad, 9
bomba para, 313-314
combinaciones, 315
deficiencia, 311
duración de acción, 315*f*
esquemas para, 316*f*
farmacocinética, 313
inicio de acción, 315*f*
mecanismo de acción, 313
para diabetes tipo 1, 311-312, 312*f*
para diabetes tipo 2, 312, 312*f*, 313*f*
preparaciones, 314-315, 315*f*
preparaciones de acción intermedia, 314
preparaciones de acción prolongada, 314-315, 315*f*
preparaciones de acción rápida, 314
reacciones adversas, 313, 314*f*

regular, 311*f*, 313-314, 315*f*
resistencia, 312, 313*f*
en enfermedad de ovarios poliquísticos, usada para tratar, 319
secretagogos, 317-319
sensibilizadores, 319
síntesis, 313
tratamiento estándar *vs.* intensivo con, 315, 317*f*
Insulina aspart, 311*f*, 314
Insulina degludec, 311*f*
Insulina detemir, 311*f*
Insulina glargina, 311*f*, 314-315
Insulina glulisina, 311*f*, 314
Insulina inhalada, 311*f*
Insulina lispro, 311*f*, 314
Insulina neutral protamina Hagerdon (NPH), 314
Insulina NPH, suspensión, 311*f*
Insulina regular, 311*f*
Integrasa, inhibidores, 436*f*, **451**
INTEGRILIN. *Véase Eptifibatida*
Integrina α-4, inhibidores, 552*f*, 553, **554**
INTELENCE. *Véase Etravirina*
Interferón β1a, 103*f*, 113
Interferón β1b, 103*f*
para esclerosis múltiple, 113
Interferón-α, 439f, 445f
Interferones, **438-439**, 439*f*
INTERMEZZO. *Véase Zolpidem*
Intestino(s), eliminación farmacológica en, 16
INTI. *Véase* Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
Intracelulares, receptores, 24, 24*f*, 26, 27*f*
Intramuscular (IM), administración de fármacos, 2*f*, 3
Intratecal, administración de fármacos, 4
Intravenosa (IV), administración de fármacos, 3, 3*f*
con inyecciones múltiples, 18, 18*f*
dosis de carga para, 19, 19*f*
infusión continua, concentración plasmática del fármaco después, 17-18
y biodisponibilidad, 8-9, 8*f*, 9*f*
Intraventricular, administración de fármacos, 4
INTUNIV. *Véase Guanfacina*
INVANZ. *Véase Ertapenem*
INVEGA. *Véase Paliperidona*
INVIRASE. *Véase Saquinavir*
INVOKANA. *Véase Canagliflozina*
Iónicos, canales, con compuerta de voltaje, 25
de membrana, receptores que afectan, 45-46, 45*f*
regulados por ligando, 24, 24*f*
IONSYS. *Véase Fentanilo*
Ipratropio, 62*f*, 65, 66*f*, 528*f*, 532, 536
IPRIVASK. *Véase Desirudina*
Irbesartán, 27-28, 203*f*, 211
Irinotecán, 462, 473*f*, 474
Iris flácido, síndrome, 93, 561
Isavuconazol, 423*f*, **429**, 429*f*
ISENTRESS. *Véase Raltegravir*
ISMO. *Véase Isosorbida, mononitrato*

Isocarboxazida, 128*f*
Isoflurano, 161*f*
anestesia por inhalación, 167
Isoniazida, 361, 361*f*, 413*f*, **414-415**
administración y destino, 415*f*
efectos adversos, 415
espectro antibacteriano, 414
farmacocinética, 415
mecanismo de acción, 414
para tuberculosis, 414-415
resistencia, 415
Isopropanol, **586**
Isoproterenol, 73*f*, 74-76, 78*f*, **82**
antagonistas adrenérgicos y, 92, 92*f*
especificidad del receptor, 75-76
mecanismo de acción, 78-79, 79*f*
ISOPTIN. *Véase Verapamilo*
ISOPTO CARBACHOL. *Véase Carbacol*
ISOPTO CARPINE. *Véase Pilocarpina*
ISORDIL. *Véase Isosorbida, dinitrato*
Isosorbida, 263-264
Isosorbida, dinitrato, 231*f*, 241, 245, 259*f*, 263-264
Isosorbida, mononitrato, 259*f*, 263-264
Isotretinoína, 572*f*, 574-575, 579-580
Isquemia, 250
Isquémica transitoria, crisis. *Véase* Crisis isquémica transitoria
Isradipina, 203*f*
ISRS. *Véase* Serotonina-norepinefrina, inhibidores de la recaptación (IRSN)
ISRS. *Véase* Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación (ISRS)
ISTALOL. *Véase Timolol*
ISUPREL. *Véase Isoproterenol*
Itraconazol, 423*f*, **427-428**, 429*f*
Ivabradina, 231*f*, **241**
Ivermectina, 618, **619**
Ixekizumab, 577*f*, 579

J

JANTOVEN. *Véase Warfarina*
JANUVIA. *Véase Sitagliptina*
JARDIANCE. *Véase Empagliflozina*
JUBLIA. *Véase Efinaconazol*

K

KADIAN. *Véase Morfina*
KALETRA. *Véase Lopinavir*
K_d, 29
KEFLEX. *Véase Cefalexina*
KEFZOL. *Véase Cefazolina*
KENALOG. *Véase Triamcinolona*
KENGREAL. *Véase Cangrelor*
KEPPRA. *Véase Levetiracetam*
Kernícterus, inducido por sulfonamida, 406
KERYDIN. *Véase Tavaborol*
KETALAR. *Véase Ketamina*

Ketamina, 161*f*
Ketoconazol, 340*f*, 423*f*, 432-433
como inhibidor del citocromo P450, 14
y síntesis de esteroides, 344
Ketoprofeno, 508*f*, 511-512
Ketorolaco, 500*f*, 508*f*, 511-512
Ketotifeno, 493*f*, 496-497
KEVZARA. *Véase Sarilumab*
Klebsiella pneumoniae, 371
KLONOPIN. *Véase Clonacepam*
KRYSTEXXA. *Véase Pegloticasa*
KYLEENA. *Levonorgestrel (IUD)*

L

L-Hiosciamina, 63-64
Labetalol, 91*f*, **99**, 203*f*, 213-214
Lacosamida, 148*f*, 152*f*, **154**
Lactulosa, 548*f*, 549
LAMICTAL. *Véase Lamotrigina*
LAMISIL AF. *Véase Tolnaftato*
LAMISIL. *Véase Terbinafina*
Lamivudina, 436*f*, **439**, 445*f*
Lamotrigina, 128*f*, 148*f*, 152*f*, **154**
LAMPRENE. *Véase Clofazimina*
LANOXIN. *Véase Digoxina*
Lanreótido, 301*f*
Lansoprazol, 542-543
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
LANTUS. *Véase Insulina glargina*
LARIAM. *Véase Mefloquina*
LASIX. *Véase Furosemida*
LASTACAFT. *Véase Alcaftadina*
Latanoprost, 97*f*, 511, 511*f*
LATISSE. *Véase Bimatoprost*
LATUDA. *Véase Lurasidona*
Laxantes, **548-550**
ablandadores de heces, 548*f*, 549
activadores de los canales de cloro, 548*f*, 550
activos de superficie (surfactante), 548*f*, 549
de volumen, 548*f*, 549
emolientes, 548*f*, 549
irritantes y estimulantes, 548-549, 548*f*
lubricantes, 548*f*, 549
salinos y osmóticos, 548*f*, 549
LAZANDA. *Véase Fentanilo*
LECHE DE MAGNESIA. *Véase Magnesio, hidróxido*
Leche materna, eliminación farmacológica en, 16
Ledipasvir/sofosbuvir, 436*f*
Leflunomida, 508*f*, **519**
Legionarios, enfermedad, 391*f*
Leishmaniasis, 604, **614-615**
LEMTRADA. *Véase Alemtuzumab*
Lennox-Gastaut, síndrome, fármacos usados para tratar, 151*f*, 153-154
Lepra, fármacos usados para tratar, 413, **419-420**, 419*f*

LESCOL. *Véase Fluvastatina*
Letrozol, 454*f*, **471**
Leucopenia, 407
Leucotrieno, 509, 510*f*, 515-516, 528*f*, **531**, 531*f*
Leucovorina, 459, 460*f*, 611, 615
LEUKERAN. *Véase Clorambucilo*
LEUKINE. *Véase Sargramostim*
Leuprolida, 301*f*, 304, 454*f*, **471-472**
Levalbuterol, 528*f*, 529
LEVAQUIN. *Véase Levofloxacina*
LEVBID. *Véase Hiosciamina*
LEVEMIR. *Véase Insulina detemir*
Levetiracetam, 148*f*, 152*f*, **154**
LEVITRA. *Véase Vardenafilo*
Levobunolol, 91*f*, 97*f*
Levocetiricina, 493*f*, 495-497
Levodopa, 103*f*, **106-108**
  absorción y metabolismo, 107-108
  complicaciones motoras con, 111*f*
  distribución, 9-10
  efectos adversos, 108
  interacciones y, 108, 108*f*
  mecanismo de acción, 106-107, 107*f*
  usos terapéuticos, 107
Levofloxacina, 400*f*, **404**
Levomilnaciprán, 128*f*, **131**, 136*f*
Levonorgestrel, 326*f*
  dispositivo intrauterino, 334
  para anticoncepción de urgencia, 334
LEVOPHED. *Véase Norepinefrina*
Levorfanol, 180*f*
Levotiroxina, 301*f*, 307-308
LEVSIN. *Véase Hiosciamina*
LEXAPRO. *Véase Escitalopram*
LEXIVA. *Véase Fosamprenavir*
Leydig, células, 335
Liberación extendida, preparaciones, 2
LIBRIUM. *Véase Clordiazepóxido*
Lidocaína, 161*f*, 248*f*, **252-253**
Ligando(s)
  canales iónicos con compuerta de ligandos y 25, 25*f*
  hidrofílicos, 24
  hidrófobos, 24
  receptores acoplados a proteína G y, 25, 25*f*
  receptores intracelulares y, 26, 27*f*
  receptores ligados a enzimas, 25-26, 26*f*
  unión de receptor a, 23*f*, 24-26
LILETTA. *Levonorgestrel (DIU)*
Linaclotida, 550*f*
Linagliptina, 311*f*, 320-321
Lincosamidas, 384*f*
Linezolida, 357, 384*f*, 396-397, 396*f*
Linfoproliferativo postrasplante, trastorno, 484, 487
LINZESS. *Véase Linaclotida*
Liotironina, 301*f*

Liotrix, 301*f*
Lipasa, inhibidor, **504**
LIPITOR. *Véase Atorvastatina*
Lipólisis, *epinefrina* y, 80
Lipoproteínas de baja densidad (LDL), 329
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), 287
Lipoproteínas plasmáticas, metabolismo, 288*f*
Liposolubles, fármacos
  absorción, 6, 6*f*
  distribución, 9-10
Lipoxigenasa, vía, 509, 531
Líquido extracelular (LEC), distribución farmacológica en, 11
Líquidos y electrólitos, regulación renal normal, 218-220
Líquidos y electrólitos, transporte, agente que modifica, en tratamiento antidiarreico, **548**, 548*f*
Liraglutida, 311*f*, 316, 503*f*, 504
Lisdexamfetamina, 194*f*, 198
Lisinoprilo, 203*f*, 210-211, 231*f*
Listeria monocytogenes, 369, 396
LITHOBID. Véase Litio
Litio, 128*f*, 136
Litio, sales, 136
LIVALO. *Véase Pitavastatina*
Lixisenatida, 311*f*, 316
LO-HIST. *Véase Bronfeniramina*
LO/OVRAL. *Véase Norgestrel*
LODOSYN. *Véase Carbidopa*
LOESTRIN. *Véase Noretindrona, acetato*
LOMOTIL. *Véase Difenoxilato + atropina*
Lomustina, 454*f*, 467, 467*f*
Loperamida, 474, 548, 548*f*
LOPID. *Véase Gemfibrozilo*
Lopinavir, 436*f*, 448, 451*f*
LOPRESSOR. *Véase Metoprolol; Metoprolol, tartrato*
LOPROX. *Véase Ciclopirox*
Lorazepam, 116*f*, 119, 148*f*, 199, 546*f*, 547, 595
  efectos ansiolíticos, 118
Loratadina, 493*f*, 495-497, 528*f*
  para rinitis alérgica, 535
Lorcaserina, 503, 503*f*
LORTAB. *Véase Hidrocodona*
Losartán, 203*f*, 211, 231*f*, 237
LOTENSIN. *Véase Benazeprilo*
LOTRIMIN AF. *Véase Clotrimazol*
LOTRIMIN ULTRA. *Véase Butenafina*
LOTRONEX. *Véase Alosetrón*
Lovastatina, 287*f*, 290
LOVAZA. *Véase Docosahexaenoico* y *eicosapentaenoico, ácidos*
LOVENOX. *Véase Enoxaparina*
Loxapina, 139*f*
Lubiprostona, **510**, 511*f*, 550, 550*f*
Lucha o huida, respuesta, 41, 41*f*
LUGOL. *Véase Yoro y Yoduro de potasio*
LUMIGAN. *Véase Bimatoprost*
Luminales, amebicidas, **606**
LUNESTA. *Véase Eszopiclona*

LUPRON. *Véase Leuprolida*
Lurasidona, 139*f*, 145*f*
Luteinizante, hormona (LH), 304, 304*f*
LUVOX. *Véase Fluvoxamina*
Lyme, enfermedad, tratamiento farmacológico, 386*f*
LYRICA. *Véase Pregabalina*
LYSTEDA. *Véase Tranexámico, ácido*

M

MACROBID. *Véase Nitrofurantoína*
MACRODANTIN. *Véase Nitrofurantoína*
Macrólidos, 384*f*, **390-393**, 413*f*
  absorción, 392, 392*f*
  aplicaciones terapéuticas, 391*f*
  distribución, 392, 392*f*
  efectos adversos, 392-393
  eliminación, 392
  espectro antibacteriano, 391-392
  excreción, 392
  farmacocinética, 392
  interacciones farmacológicas con, 393
  mecanismo de acción, 26, 390-391
  para tuberculosis, **419**
  resistencia a, 392
Mafenida, 400*f*
Magnesio, citrato, 548*f*, 549
Magnesio, hidróxido, 544, 548*f*, 549
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Magnesio, pérdida urinaria, 223
Magnesio, pérdida, tiacidas y, 225
Magnesio, sulfato, 248*f*, **257**
MALARONE. *Véase Atovacuona-proguanil*
Manía, 128, 128*f*
Manitol, 218*f*, 228-229
MAO. *Véase* Monoaminooxidasa (MAO)
Maprotilina, 128*f*, 136*f*
Maraviroc, 436*f*, **450**
MARCAINE. *Véase Bupivacaína*
Marcapasos, células del corazón, 248
MAREZINE. *Véase Ciclicina*
Marihuana, 594 **597-598**
MARPLAN. *Véase Isocarboxázido*
MAVYRET. *Véase Glecaprevir/pibrentasvir*
MAXALT-MLT. *Véase Rizatriptán*
MAXALT. *Véase Rizatriptán*
MAXIPIME. *Véase Cefepima*
MDMA. *Véase Metilenedioximetanfetamina* (MDMA)
Mebendazol, **618**, 619
Meclizina, 493*f*, 496
Meclofenamato, 508*f*, 511-512
Mecloretamina, 467
MEDROL. *Véase Metilprednisolona*
Medroxiprogesterona, 326*f*
Medroxiprogesterona, acetato, 333

Médula suprarrenal, 38, 340
Mefenámico, ácido, 508*f*
Mefloquina, 604, **610**, 611
MEFOXIN. *Véase Cefoxitina*
Melarsoprol, 604, **613-614**
Melatonina, receptores, *ramelteón* y, 124
Melfalán, 454*f*, 467
Meloxicam, 508*f*
Memantina, 103*f*, 112
Membrana, receptor(es)
  en neurotransmisión, 44-45
  y permeabilidad iónica, 45-46, 45*f*
MENEST. *Véase Estrógenos esterificados*
MENOPUR. *Véase Menotropinas Menotropinas,* 301*f*, 305
MENTAX. *Véase Butenafina*
Meperidina, 180*f*, 183*f*, **187**
MEPHYTON. *Véase Vitamina K_1 (fitonadiona)*
Mepivacaína, 161*f*
Mepolizumab, 528*f*, 532
Meprobamato, 116*f*
6-Mercaptopurina, 454*f*, **461**, 550–551, 552*f*, 554–555
Meropenem, 368*f*-369*f*, 376
MERREM. *Véase Meropenem*
Mesalamina, 551-553, 552*f*, 553*f*
Mesalamina, enema, 552*f*
Mesalamina, supositorio, 552*f*
MESTINON. *Véase Piridostigmina*
Metabolismo de fármacos, 1, 1*f*
  cinética, 12
  depuración del fármaco a través, 12-15
  dosis del fármaco y, 12, 12*f*
  reacciones de fase I en, 13-14, 13*f*
  reacciones de fase II en, 14-15
  reacciones, 13-15
Metabolismo óseo, fármacos que afectan, **348-351**
Metacolina, 48*f*
Metadona, 180*f*, 183*f*, **186-187**
METAMUCIL. *Véase Psilio*
Metanfetamina, 86, 108-109, 194*f*, 198, 596
Metanol, **586**, 587*f*
Metaproterenol, 73*f*, **84**
Metazolamida, 97*f*
Metcatinona, 596-597
Metenamina, 400*f*, **409**, 410*f*
Metformina, 311*f*, 319-321
METHADOSE. *Véase Metadona*
Meticilina, 369-370
Metilcelulosa, 548-549, 548*f*
Metildopa, 203*f*, 214
  uso terapéutico, 99
Metilenedioximetanfetamina (MDMA), **596**
  estructuras, 598
  mecanismo de acción, 597
Metilenedioxipirovalerona, 596-597
Metilfenidato, 194*f*, 198, **200**

efectos adversos, 199*f*, 200
farmacocinética, 200
mecanismo de acción, 200
usos terapéuticos, 200
Metilona, estructuras, 598
Metilprednisolona, 340*f*, 343*f*, 481*f*, 483*f*, 486*f*, 489, 521-522, 546*f*, 547, 552*f*
Metilsalicilato, 508*f*, 513
Metiltestosterona, 326*f*
Metiltriazenoimidazol, carboxamida (MTIC), 467
Metilxantinas, **194-195**
acciones, 194-195, 196*f*
efectos adversos, 195
farmacocinética, 195
mecanismo de acción, 194
síndrome de abstinencia, 196-197
usos terapéuticos, 195
Metimazol, 301*f*, 308
Metipranolol, 91*f*, 97*f*
Metoclopramida, 546-547, 546*f*
Metolazona, 203*f*, 207-208, 218*f*, 221-222, 231*f*
Metoprolol, 91*f*, **98**, 203*f*, 209, 248*f*, 254, 259*f*, 262, 308
Metoprolol, succinato, 231*f*, 238
Metoprolol, tartrato, 231*f*
Metotrexato (MTX), 406, 454*f*, 459-461, 460*f*, 508*f*, **518-519**, 550-551, 552*f*, **554-555**, 577*f*, **579**
administración y destino, 462*f*
con leucovorina, 459-460
efectos adversos, 461
farmacocinética, 460-461
mecanismo de acción, 459-460
usos terapéuticos, 460
Metoxsaleno, 577*f*, **578**
METROGEL. *Véase Metronidazol*
Metronidazol, 358, 540-541, 572*f*, **577**, 604, **605-607**, 615-616
efectos adversos, 606
farmacocinética, 605-606
mecanismo de acción, 605
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Mexiletina, 248*f*, **252-253**
MIACALCIN. *Véase Calcitonina*
Miastenia grave (MG), 55, 58*f*
Micafungina, 423*f*, **431**
MICARDIS. *Véase Telmisartán*
Michaelis-Menten, cinética, 12
Michaelis, constante (Km), 12, 12*f*
Micobacterianas, infecciones, 413, 413*f*. *Véase también* Lepra, fármacos usados para tratar; Tuberculosis
Micobacterias no tuberculosas, 413-414
Micofenolato mofetilo, 481*f*
Micofenolato sódico, 481*f*
Micofenolato, 486*f*, 488-489, 488*f*
Micólicos, ácidos, 413
Miconazol, 423*f*
Micosis, 423
cutánea, 423*f*, **431-433**
subcutánea, **423-431**, 423*f*
Microorganismo resistente a múltiples fármacos, factores de riesgo para, 359

Microtúbulo, inhibidores, 454*f*, 468-469, 468*f*
MICROZIDE. *Véase Hidroclorotiacida* (HCTZ)
MIDAMOR. *Véase Amilorida*
Midazolam, 116*f*, 119
Midodrina, 73*f*, **84**
Midriasis, 54, 54*f*, 63-64, 65*f*
MIFEPREX. *Véase Mifepristona*
Mifepristona, 326*f*, 332
Miglitol, 311*f*, 320
MIGRANAL. *Véase Dihidroergotamina*
Migraña, cefaleas por
  base biológica, 500
  características, 499*f*
  fármacos usados para tratar, 500*f*, 502*f*
  profilaxis, 501
  tipos, 499-500
  tratamiento sintomático, 500-501
Milrinona, 231*f*, 245
Miltefosina, 604, **615**
Mineralización ósea, 348
Mineralocorticoides, **341**, 343*f*
MINIPRESS. *Véase Prazosina*
MINITRAN. *Véase Nitroglicerina*
Minociclina, 384*f*, 386-387, 522, 572*f*, 573-574
MINOCIN. *Véase Minociclina*
Minoxidilo, 203*f*, 214-215, 577*f*, **581**
MIOCHOL-E. *Véase Acetilcolina*
Miosis, 53, 53*f*, 54*f*
MIOSTAT. *Véase Carbacol*
Mirabegrón, 73*f*, **85**
MIRALAX. *Véase Polietilenglicol*
MIRAPEX. *Véase Pramipexol*
MIRENA. *Levonorgestrel (DIU)*
Mirtazapina, 128*f*, 131, **132**, 136*f*
  efectos adversos, 132*f*
MIRVASO. *Véase Brimonidina*
Misoprostol, **510-511**, 511*f*, 540, 542*f*, 544, 544*f*
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Mitoxantrona, 454*f*, 463-464
MIVACRON. *Véase Mivacurio*
Mivacurio, 161*f*
MOBIC. *Véase Meloxicam*
Modafinilo, 194*f*, 198-199
MODERIBA. *Véase Ribavirina*
Modulador del receptor selectivo de estrógeno. *Véase* Estrógeno, receptor selectivo, moduladores
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos, 326*f*, 329-330, 470
  efectos adversos, 330
  farmacocinética, 330
  mecanismo de acción, 329
  para osteoporosis, 351
  usos terapéuticos, 330
Moexiprilo, 203*f*
Moléculas efectoras, 23. *Véase también* Segundo mensajero
Molindona, 139*f*
Molly. *Véase Metilenedioximetanfetamina* (MDMA)

Mometasona, 528*f*, 535-536
MONISTAT-1. Véase *Tioconazol*
Monoaminooxidasa (MAO), 74, 75*f*, 108-109, 134
Monoaminooxidasa inhibidores (IMAO), 84, 108, 128-129, 128*f*, **134-135**, 497, 503-504
  acciones, 134
  efectos adversos, 135
  farmacocinética, 135
  mecanismo de acción, 134, 135*f*
  usos terapéuticos, 134-135
Monobactams, 368*f*-369*f*, **377**
Mononitrato, 263-264
Montañas Rocosas, fiebre maculosa, fármacos usados para su tratamiento, 386*f*
Montelukast, 528*f*, 531
MONUROL. *Véase Fosfomicina*
Morfina-6-glucurónido, 14-15, 184
Morfina, 14-15, 180*f*, **181-185**, 183*f*
  acciones, 182-184
  acciones hormonales, 184
  administración, 184
  analgesia y, 182
  cardiovascular, 182
  depresión del reflejo de la tos, 182
  destino y, 184
  distribución, 184
  efectos adversos, 184
  emesis, 182
  euforia, 182
  farmacocinética, 184
  formulaciones de liberación extendida, 2
  interacciones farmacológicas con, 185
  liberación de histamina, 182
  mecanismo de acción, 181-185
  miosis, 182
  relación de dosis letal con dosis efectiva, 117*f*
  respiración, 182
  tolerancia y dependencia física, 185
  tracto gastrointestinal, 182
  vida media, 2
MORPHABOND. *Véase Morfina*
Mostaza nitrogenada, 467. *Véase también Mecloretamina*
MOTRIN. *Véase Ibuprofeno*
MOXEZA. *Véase Moxifloxacina*
Moxifloxacina, 400*f*, **404**
MS CONTIN. *Véase Morfina*
MTX. *Véase Metotrexato* (MTX)
Mucosa, agentes protectores, 540*f*, **544-545**
MULTAQ. *Véase Dronedarona*
Mupirocina, 572*f*, **576**
Muscarina, 51
Muscarínicos, agonistas, 51
Muscarínicos, receptores, 23, 44*f*, **51**, 51*f*
  bloqueo, por antidepresivos tricíclicos, 133
Muscular, contracción
  fisiología, **232-236**
  receptores regulados por ligando, 25

Musculares, trastornos, benzodiazepinas, 119
Músculo cardiaco, contracción, *digoxina* y, 242, 243*f*
MUSE. *Véase Alprostadilo*
MYAMBUTOL. *Véase Etambutol*
MYCAMINE. *Véase Micafungina*
Mycobacterium avium, 391*f*
Mycobacterium avium, complejo (CMA), 415-416
MYCOBUTIN. *Véase Rifabutina*
Mycoplasma pneumoniae, 386*f*, 391*f*
MYDAYIS. *Véase Anfetamina*
MYDRIACYL. *Véase Tropicamida*
MYFORTIC. *Véase Micofenolato sódico*
MYLERAN. *Véase Busulfán*
  infarto de miocardio, 254
MYRBETRIQ. *Véase Mirabegrón*
MYSOLINE. *Véase Primidona*

N

N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), 585-586
N-acetilcisteína (NAC), 585-586
N-acetilprocainamida (NAPA), 252
N-Metil-D-aspartato (NMDA) glutamato, receptor, 153-154
N-Metil-D-aspartato (NMDA), 111
  agonista del receptor, **112**
N-Metil-D-aspartato (NMDA), receptor, 186-187
Nabumetona, 508*f*, 511-512
NAC. *Véase N-acetilcisteína* (NAC)
Nadolol, 91*f*, **97**, 203*f*
Nafarelina, 301*f*
Nafcilina, 368*f*-369*f*, 369-371
Nafirona, 596-597
Naftifina, 423*f*, **432**
NAFTIN. *Véase Naftifina*
Nalbufina, 180*f*, 188-189
NALFON. *Véase Fenoprofén*
Nalidíxico, ácido, 400-401
Naloxona, 180*f*, **190-191**
Naltrexona, 180*f*, **191**, 503*f*, **600**
NAMENDA. *Véase Memantina*
NAPA (*N*-acetilprocainamida), 252
NAPA. *Véase N*-Acetilprocainamida (NAPA)
NAPQI. *Véase N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI)
NAPROSYN. *Véase Naproxeno*
Naproxeno, 500*f*, 508*f*, 511-512, 515
Naratriptán, 500-501, 500*f*
NARCAN. *Véase Naloxona*
Narcolepsia, 198-199
NARDIL. *Véase Fenelzina*
NAROPIN. *Véase Ropivacaína*
NASACORT. *Véase Triamcinolona*
NASALCROM. *Véase Cromolín*
NASONEX. *Véase Mometasona*
Natalizumab, 103*f*, 113
NATAZIA. *Véase Dienogest*

Nateglinida, 311*f*, 318
NATRECOR. *Véase Nesiritida*
Náusea y vómito inducidos por quimioterapia, **545-547**, **546f**
Náusea, antihistaminas H_1, 496
NAVELBINE. *Véase Vinorelbina*
Nebivolol, 91*f*, **98**, 203*f*, 208-209
NEBUPENT. *Véase Pentamidina*
Necator americanus, 618
Necrólisis epidérmica tóxica, 364, 375-376
Nefazodona, 128*f*,**132**, 136*f*
Nelfinavir, 436*f*, 448
Nematodos, **618-619**
Nematodos, enfermedad por, 620
NEMBUTAL. *Véase Pentobarbital*
NEO-SYNEPHRINE. *Véase Fenilefrina*
Neoestriado, en enfermedad de Parkinson, 105-106, 106*f*
Neomicina, 384*f*, 572*f*, 576
NEORAL. *Véase Ciclosporina*
Neostigmina, 48*f*, **56**, 58*f*, 67*f*
Nerviosos, agentes, 57
NESACAINE. *Véase Cloroprocaína*
NESINA. *Véase Alogliptina*
Nesiritida, 231*f*, 245
Netupitant, 546*f*, 547
NEULASTA. *Véase Pegfilgrastim*
Neumonía adquirida en la comunidad, 404
NEUPOGEN. *Véase Filgrastim*
NEUPRO. *Véase Rotigotina*
Neuraminidasa, inhibidores, **436-437**
Neurodegenerativa, enfermedad, **103-115**
Neuroléptico maligno, síndrome, 144
Neurolépticos. *Véase* Antipsicóticos, fármacos
Neuromuscular, unión
  neurotransmisión en, 45
  receptores nicotínicos en, 52
Neuronas adrenérgicas, **73-77**
  neurotransmisión en, 73-74
Neuronas aferentes, del sistema nervioso autónomo, 37
Neuronas colinérgicas, 44*f*, 45, **48-51**
  neurotransmisión en, 48-51, 50*f*
Neuronas eferentes, del sistema nervioso autónomo, 37-38, 38*f*
Neuronas entéricas, 40
Neuronas motoras, 42
Neuronas posganglionicas, 38, 38*f*, 41*f*, 44*f*
Neuronas preganglionicas, 38, 38*f*, 42-43, 44*f*
NEURONTIN. *Véase Gabapentina*
Neurotransmisión
  en neuronas adrenérgicas, **73-74**
  en neuronas colinérgicas, 48-51, 50*f*
  en sistema nervioso autónomo, 43-45, 44*f*
  receptores acoplados a proteína G y, 25
  receptores regulados por ligando, 25
  segundos mensajeros y, 45-46, 45*f*
  sistema nervioso central, 103-104
    neurotransmisión en, 44*f*

Neurotransmisor(es), 43-45, 43*f*, 44*f*
captación o liberación, fármacos que afectan, 91*f*, 99
excitatorios, 104-105, 104*f*
inhibitorios, 104-105, 105*f*
liberación, 6
sistema nervioso central, 103-104
tipos, 45
Neutropenia, agentes usados para tratar, **568**
Nevirapina, 436*f*, 447-448
NEXPLANON. *Véase Etonogestrel (subdérmico)*
Niacina, 287*f*, 290, 293*f*, 294*f*
NIASPAN. *Véase Niacina*
Nicardipina, 203*f*
Niclosamida, 618, **621-622**
NICODERM. *Véase Nicotina*
NICODERM CQ. *Véase Nicotina*
NICORETTE. *Véase Nicotina*
Nicotina, 48*f*, 62*f*, 66*f*, **67**, 194*f*, **195-197**
acciones, 196, 196*f*
concentraciones sanguíneas, 196-197, 197*f*
efectos adversos, 196
efectos periféricos, 196
efectos sobre el SNC, 196
farmacocinética, 196
mecanismo de acción, 195
Nicotina, parche transdérmico, 4*f*
Nicotínico, ácido. *Véase Niacina*
Nicotínico(s), receptor(es), 24*f*, 25, 44*f*, 49*f*, **52**, 67
NICOTROL. *Véase Nicotina*
Nifedipina, 203*f*, 212-213, 259*f*, 262-263
Nifurtimox, 604, **614**
NILANDRON. *Véase Nilutamida*
Nilotinib, 454*f*, 477*f*
Nilutamida, 326*f*, 337, 454*f*, 472
NIMBEX. *Véase Cisatracurio*
NIPRIDE. *Véase Nitroprusiato*
Nisoldipina, 203*f*
Nistatina, 423*f*, **432**
Nitazoxanida, 604, 615-616
Nitratos orgánicos
efectos adversos, 264
farmacocinética, 263-264
mecanismo de acción, 263
Nitratos, 259*f*
efectos adversos, 264
farmacocinética, 263-264
mecanismo de acción, 263
orgánicos (*Véase* Nitratos orgánicos)
tratamiento antianginoso con, 259*f*
Nítrico, óxido (NO), 52-53
en erección peneana, 557-558, 558*f*
NITRO-DUR. *Véase Nitroglicerina*
Nitrofurantoína, 400*f*, **410**
Nitroglicerina, 259*f*, 260, 263-264
metabolismo, 8

NITROPRESS. *Véase Nitroprusiato*
Nitroprusiato, 203*f*
Nitroso, óxido, 161*f*
anestesia por inhalación, 168
Nitrosoureas, 466-467
NITROSTAT. *Véase Nitroglicerina*
Nizatidina, 540*f*, 541
NIZORAL. *Véase Ketoconazol*
No catecolaminas, 78, 88*f*
No dihidropiridina, 259*f*, 265*f*
NO DOZ. *Véase Cafeína*
No Hodgkin, linfoma (LNH), 457-458
NORCO. *Véase Hidrocodona*
Norelgestromina (transdérmica), 326*f*
Norelgestromina, 326*f*, 333
Norepinefrina, 73*f*, **81-82**
almacenamiento en vesículas, 74, 75*f*
antagonistas adrenérgicos y, 91-92
como neurotransmisor, 44*f*, 45
efectos adversos, 81-82
efectos cardiovasculares, 81, 81*f*
eliminación, 74, 75*f*
farmacocinética, 81
liberación, 74, 75*f*
mecanismo de acción, 81, 81*f*
monoaminooxidasa y, 74
recaptación, 74
recaptura, destinos potenciales, 74
secreción, 40*f*
síntesis, 73
usos terapéuticos, 81
Noretindrona, 326*f*
Noretindrona, acetato, 326*f*
Norgestimato, 326*f*
Norgestrel, 326*f*
NORPACE. *Véase Disopiramida*
NORPRAMIN. *Véase Desipramine*
Nortriptilina, 128*f*, 136*f*
NORVASC. *Véase Amlodipina*
NORVIR. *Véase Ritonavir*
NOVOLIN N. *Véase Insulina NPH, suspensión*
NOVOLIN R. *Véase Insulina regular*
NOVOLOG. *Véase Insulina aspart*
NOXAFIL. *Véase Posaconazol*
NS3/NS4A, proteasa, inhibidores, **440**
NS5A complejo de replicación, inhibidores, **441**
NS5B, polimerasa, inhibidores, **441**
NUCALA. *Véase Mepolizumab*
Nucleótidos cíclicos, duración de acción, 557-558
NUCYNTA. *Véase Tapentadol*
NULOJIX. *Véase Belatacept*
NUPLAZID. *Véase Pimavanserina*
NUVARING. *Véase Etonogestrel (anillo vaginal)*
NUVIGIL. *Véase Armodafinilo*
NVIQ. *Véase* N*áusea y vómito inducidos por quimioterapia*

O

Obesidad, fármacos para, **502-505**, 505*f*
Ocrelizumab, 103*f*
OCREVUS. *Véase Ocrelizumab*
Octreótido, 301*f*, 304
ODEFSEY. *Véase Rilpivirina + tenofovir alafenamida + emtricitabina*
OFIRMEV. *Véase Paracetamol*
Ofloxacina, 400*f*
Olanzapina, 139*f*, 145*f*
  coadyuvante a antidepresivos, 135
Olanzapina, pamoato, 143
Olmesartán, 203*f*
Olodaterol, 528*f*
Olopatadina, 493*f*, 496-497
  para rinitis alérgica, 535
Olsalazina, 551-553, 552*f*
Omalizumab, 528*f*, 532
Ombitasvir + dasabuvir, 436*f*
Omega-3, ácidos grasos poliinsaturados, 296
Omega-3, ácidos grasos, 287*f*, **296**
Omeprazol, 542-543
  + bicarbonato de sodio, 543
  cubierta entérica, 2
  interacciones farmacológicas con, 14, 543
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
OMNARIS. *Véase Ciclesonida*
OMNICEF. *Véase Cefdinir*
Oncocerciasis, 620
Oncocercosis, 619, 620
ONCOVIN, 457-458, 468. *Véase también Vincristina*
Ondansetrón, 546, 546*f*
ONFI. *Véase Clobazam*
ONGLYZA. *Véase Saxagliptina*
ONMEL. *Véase Itraconazol*
ONZETRA. *Véase Sumatriptán*
OPANA. *Véase Oximorfona*
Opioide(s), 161*f*, 180, 180*f*, 600-601
  abstinencia, 186-187, 188*f*, 190*f*
  efectos adversos, 187*f*
  mecanismo de acción, 181, 182*f*
  para la tos, **536-537**
  propiedades analgésicas, 180-181
  usos clínicos, 184*f*
Opioide(s), agonista(s), 181-187
  eficacia, 184*f*
  fuerte, 180*f*
  moderado/bajo, 180*f*
  origen, 181*f*
  parcial, 180*f*, 187-189
  receptor μ (mu), mecanismo de acción, 182*f*
Opioides, agonistas-antagonistas mezclados, 187-189
Opioides, antagonistas, 180*f*, **189-191**
Opioides, receptores, 180-181, 180*f*
  δ (delta), 180-181
  κ (kappa), 180-181, 182*f*

μ (mu), 180-181, 182*f*, 183*f*
ORACEA. *Véase Doxiciclina*
Oral, administración de fármacos, 2, 3*f*
esquemas de dosis fija/horario fijo, 18
y biodisponibilidad, 8, 9*f*
ORAP. *Véase Pimozida*
ORAPRED. *Véase Prednisolona*
ORBACTIV. *Véase Oritavancina*
ORENCIA. *Véase Abatacept*
ORENITRAM. *Véase Treprostinilo*
Organofosfatos, 57
toxicidad, **590**
Orina
acidificación, y eliminación del fármaco, 15
alcalinización, y eliminación del fármaco, 15, 585
pH y eliminación del fármaco, 15
Oritavancina, 368*f*-369*f*
Orlistat, 503*f*, 504, 504*f*
Oro, 522
ORTHO MICRONOR. *Véase Noretindrona*
ORTHO TRI-CYCLEN. *Véase Norgestimato*
ORTHO-NOVUM. *Véase Noretindrona*
OSCIMIN. *Véase Hiosciamina*
Oseltamivir, 436-437, 436*f*
Óseos, trastornos, 348*f*
OSMITROL. *Véase Manitol*
Ospemifeno, 326*f*
OSPHENA. *Véase Ospemifeno*
Osteoartritis, 342, 513
Osteomalacia, 348
Osteonecrosis, 350
Osteoporosis, 328*f*, 348, 348*f*
prevención, 327, 328*f*, 348-349
tratamiento, 348*f*, 349-351
Ototoxicidad, 225-226 OTREXUP. *Véase Metotrexato*
Oxacepam, 116*f*
Oxacilina, 368*f*-369*f*, 369-371
Oxaliplatino, 454*f*, 472-473
OXANDRIN. *Véase Oxandrolona*
Oxandrolona, 326*f*, 336
Oxaprozina, 508*f*, 511-512
OXAYDO. *Véase Oxicodona*
Oxazolidinonas, 384*f*, 396-397
Oxcarbazepina, 148*f*, 152*f*, **154-155**
Oxibutinina, 62*f*, **66**
usos terapéuticos, 66*f*
Oxicodona, 180*f*, 183*f*, **185**
Oxiconazol, 423*f*
Oximetazolina, 73*f*, **83**, 528*f*, 572*f*, **577**
para rinitis alérgica, 536
Oximetolona, 326*f*
Oximorfona, 180*f*, 183*f*, **185**
OXISTAT. *Véase Oxiconazol*
Oxitocina, 301*f*, 305-306, 306*f*
Oxiuros, infestación, 620

OXYCONTIN. *Véase Oxicodona*
OXYTROL. *Véase Oxibutinina*
OZEMPIC. *Véase Semaglutida*

P

p-aminobenzoico, ácido (PABA), 404-405
P-Glucoproteína (P-gp), 238, 252-253, 256, 264, 281, 330, 470, 561
  funciones, 7-8
  y absorción del fármaco, 7-8, 8*f*
  y resistencia a múltiples fármacos, 458, 458*f*
$P2Y_{12}$, antagonistas del receptor, **273-274**
P450, sistema. *Véase* Citocromo P450 (CYP450)
PABA. *Véase P* aminobenzoico, ácido (PABA)
PACERONE. *Véase Amiodarona*
Paclitaxel, 26, 454*f*, **469**
Paget, enfermedad, 348
Paliperidona, 139*f*, 143, 145*f*
Paliperidona, palmitato, 143
Palonosetrón, 546, 546*f*
Paludismo, 604, **607-611**, 612. *Véase también*
Plasmodium PAMELOR. *Véase Nortriptilina*
Pamidronato, 348*f*, 349
Pancuronio, 62*f*, 67, 69*f*, 161*f*
Pantoprazol, 542-543
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Paraaminosalicílico, ácido (PAS), para tuberculosis, 418
Acetaminofén (paracetamol*,* 161*f*, 508*f*, **517**
  efectos adversos, 517
  farmacocinética, 517
  fases, 586*f*
  + *hidrocodona,* 185-186
  metabolismo, 586*f*
  nomograma de Rumack-Matthew para, 587*f*
  + *oxicodona,* 185
  toxicidad, 584, **585-586,** 590*f*
  usos terapéuticos, 517
Paragonimiasis, 621
Paratión, 57
Pared celular, inhibidores de la síntesis, 368*f*-369*f*, **368-381**
Parenteral, vía de administración de fármacos, 2*f*, 3
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 436*f*
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir, 436*f*
Parkinson, enfermedad
  etiología, 105-106
  fármacos usados para tratar, 106-111
  tratamiento, 66, 103*f*, 105-106
Parkinsonismo, 105
  secundario, 106
PARLODEL. *Véase Bromocriptina*
PARNATE. *Véase Tranilcipromina*
Paro cardiaco, *epinefrina* para, 80
Paromomicina, 604-606, 614-616
Paroxetina, 128*f*, 129-130, 136*f*
PASER. *Véase Aminosalicílico, ácido*

PATADAY. *Véase Olopatadina*
PATANASE. *Véase Olopatadina*
PATANOL. *Véase Olopatadina*
PAXIL. *Véase Paroxetina*
PEDIAPRED. *Véase Prednisolona*
PEGASYS. *Véase Peginterferón alfa-2a*
Pegfilgrastim, 565*f*, 568
Peginterferón alfa-2a, 436*f*
Pegloticasa, 508*f*, **525**
Pelo, depósito de fármacos en, 16
Pemetrexed, 454*f*, **459-461**
Penciclovir, 436*f*, **444**
Penicilina, 356, 368*f*-369*f*, **368-373**
absorción, 371-372
administración, 371, 372*f*
alergia a, y alergia a cefalosporina, 375-376
antiestafilococos, 369-370, 371*f*
antiseudomonas, 370*f*
destino, 372*f*
diarrea causada por, 372
distribución, 372
espectro antibacteriano, 368-370
espectro extendido, 369, 371*f*
estabilidad a penicilinasa, 371*f*
estabilidad en ácido, 371*f*
excreción, 372
farmacocinética, 371-372
formas de depósito, 371
índice terapéutico para, 33, 33*f*
mecanismo de acción, 368
metabolismo, 372
nefritis causada por, 372
neurotoxicidad causada por, 372-373
penetración en LCR, 372, 372*f*
reacciones adversas a, 372-373, 373*f*
reacciones de hipersensibilidad a, 372
resistencia a, 370-371
resistente a penicilinasa, 369-372
semisintética, 369
toxicidad hematológica causada por, 373
Penicilina G benzatínica, 368*f*-369*f*
Penicilina G procaínica, 368*f*-369*f*
Penicilina G, 368*f*-369*f*, 369, 370*f*, 371-373, 391
biodisponibilidad, 9
Penicilina V, 368*f*-369*f*, 369, 371-372
PENLAC. *Véase Ciclopirox*
PENNSAID. *Véase Diclofenaco*
PENTAM. *Véase Pentamidina Pentamidina,* 604, **612-615**
efectos adversos, 613
farmacocinética, 613
mecanismo de acción, 613
PENTASA. *Véase Mesalamina*
Pentazocina, 180*f*, 181*f*, **188**
Pentobarbital, 116*f*. *Véase también* Barbitúricos
Péptido natriurético tipo b recombinante, insuficiencia cardiaca, 245

Péptido similar al glucagón, agonista del receptor, **316-317**, 322*f*
Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), agonista del receptor, **504**
PEPTO-BISMOL. *Véase Bismuto, subsalicilato*
Perampanel, 148*f*, 152*f*, **155**
PERCOCET. *Véase Oxicodona*
Perfenacina, 139*f*
PERFOROMIST. *Véase Formoterol*
Perindoprilo, 203*f*
PERSANTINE. *Véase Dipiridamol*
PFIZERPEN. *Véase Penicilina G*
pH
  urinario y eliminación del fármaco, 15
  y absorción del fármaco, 6
PHENERGAN. *Véase Prometazina*
PHOSPHOLINE IODIDE. *Véase Ecotiofato*
Piel, 572
  corte transversal, 573*f*
Piel, depósito de fármacos en, 16
Pigmentación, trastornos, fármacos usados para tratar, **577-578**, 577*f*
Pilocarpina, 48*f*, 51-52, **54-55**, 54*f*, 97, 97*f*
Pimavanserina, 594*f*
Pimecrolimús, 572*f*, **577**
Pimozida, 139*f*, 142-143
Pindolol, 91*f*, **98-99**, 203*f*
Pioglitazona, 311*f*, 319
Piperacilina, 360*f*, 370, 370*f*
Pirantel, pamoato, **618-619**
Pirazinamida, 413*f*, 414
  para tuberculosis, **417**
Piridostigmina, 48*f*, **56**, 68-69
Piridoxina (vitamina B_6), interacciones farmacológicas con, 108
Pirimetamina, 400*f*, 405, 604, **611**, 615
Piroxicam, 508*f*, 511-512
Pitavastatina, 287*f*, 290
PITOCIN. *Véase Oxitocina*
PLAN B ONE-STEP. *Véase Levonorgestrel*
PLAQUENIL. *Véase Hidroxicloroquina*
Plaqueta(s)
  en reposo, 269-270, 269*f*-270*f*, 271*f*
  respuesta a lesión vascular, 268-271
Plasma, concentración del fármaco en (Cp), 11, 11*f*
Plasminógeno tisular, activador, 283
Plasmodium, 607, 609
Plasmodium falciparum, 607, 609-610
Plasmodium knowlesi, 607
Plasmodium malariae, 607
Plasmodium ovale, 607
Plasmodium vivax, 607, 609
Platino, complejos de coordinación, **472-473**, 473*f*
PLAVIX. *Véase Clopidogrel*
Plexo mientérico, 42-43
Plomo, toxicidad, 589*f*
Pneumocystis jirovecii, 408, 419-420, 610, 612-613, 615
Pneumocystis jirovecii, neumonía (PCP), 408*f*
Poiquilotermia, 142

Polietilenglicol (PEG), 548*f*, 549
Polimixina B, 368*f*-369*f*
Polimixina, 572*f*, 575, **576**
Polimixinas, 381
Polimorfismos genéticos, en isoenzimas de citocromo P450, 13*f*
Polvo seco, inhaladores. *Véase* Inhaladores de polvo seco
PONSTEL. *Véase Mefenámico, ácido*
Porinas, 368-369
Posaconazol, 423*f*, **428**, 429*f*
Postrasplante, trastorno linfoproliferativo. *Véase* Linfoproliferativo, trastorno postrasplante
Potasio, equilibrio. *Véase también* Hiponatremia regulación renal, 218-219, 219*f*
Potencia, fármaco, 27, 28*f*, 29*f*
Potenciación farmacológica, sulfonamidas, 406
Potenciadores farmacocinéticos, 436*f*, **451**
Potencial de acción cardiaco, 232, 233*f*
Potenciales excitatorios postsinápticos, 104
Potenciales postsinápticos inhibitorios, 104-105
Potenciales sinápticos, en el sistema nervioso central, 104-105
PRADAXA. *Véase Dabigatrán*
Prader-Willi, síndrome, 304
Pralatrexato, 454*f*, **459-461**
Pralidoxima, 48*f*, 57*f*, 58, 590
PRALUENT. *Véase Alirocumab*
Pramipexol, 103*f*, **110-111**
  propiedades farmacocinéticas, 111*f*
Pramlintida, 311*f*, 316
PRANDIN. *Véase Repaglinida*
Prasugrel, 268*f*, 272*f*, 273-274, 273*f*
  efectos adversos, 274
  farmacocinética, 273-274
  mecanismo de acción, 273, 273*f*
  usos terapéuticos, 273
PRAVACHOL. *Véase Pravastatina*
Pravastatina, 287*f*, 290
PRAXBIND. *Véase Idarucizumab*
Praziquantel, 618, **619-622**
Prazosina, 91*f*, **92-93**, 203*f*, 213, 557*f*, 560
PRECEDEX. *Véase Dexmedetomidina*
PRECOSE. *Véase Acarbosa*
Prednisolona, 340*f*, 343*f*, 481*f*, 486*f*
Prednisona, 103*f*, 340*f*, 343*f*, 345*f*, 457-458, 475, 481*f*, 486*f*, 489, 552*f*
  para artritis reumatoide, efectos adversos relacionados con la dosis, 345*f*
Pregabalina, 148*f*, 152*f*, **155-156**
PRELONE. *Véase Prednisolona*
PREMARIN. *Véase Estrógeno conjugado*
Presión arterial. *Véase también* Hipertensión; Hipotensión
  clasificación, 203-204, 204*f*
  factores arteriales que afectan, 204, 205*f*
  mecanismos para controlar, 204-205
  regulación, 42*f*, 52-53
PREVALITE. *Véase Colestiramina*
PREZISTA. *Véase Darunavir*
PRIFTIN. *Véase Rifapentina*
Primaquina, 604, **607-608**
  efectos adversos, 608

farmacocinética, 608
mecanismo de acción, 607, 609
PRIMAXIN. *Véase Imipenem/cilastatina*
Primer orden, cinética, 12, 12*f*
Primer orden, proceso, definición, 11
Primer paso, metabolismo, 8-9, 8*f*, 9*f*
Primera dosis, efecto, de los antagonistas adrenérgicos, 93, 93*f*
Primidona, 148*f*, 152*f*, **155**
PRIMSOL. *Véase Trimetoprim*
PRINIVIL. *Véase Lisinoprilo*
PRISTIQ. *Véase Desvenlafaxina*
PROAIR HFA. *Véase Albuterol*
PROAIR. *Véase Albuterol*
Probenecid, 372, 508*f*, **525**
PROBUPHINE. *Véase Buprenorfina*
Procaína, metabolismo, 14
Procainamida, 248*f*, **251-252**, 252*f*
Procarbazina, 459*f*
PROCARDIA. *Véase Nifedipina*
Proclorperazina, 139*f*, 546*f*
PROCOMP. *Véase Proclorperazina*
PROCRIT. *Véase Epoyetina alfa*
Profilácticos, agentes, 500*f*
Progesterona, 326*f*
Progestágenos, 326*f*, 330-332
efectos adversos, 331-332
farmacocinética, 331
mecanismo de acción, 331
usos terapéuticos, 331
PROGRAF. *Véase Tacrolimús*
Proguanilo, 610
Prolactina, 305
PROLIA. *Véase Denosumab*
Prometazina, 493*f*, 496-497
PROMETRIUM. *Véase Progesterona*
Propafenona, 248*f*, **253**
PROPECIA. *Véase Finasterida*
Propionibacterium acnes, fármacos usados para tratar, 573
Propiónico, ácido, 511-512 *Propofol,* 161*f*
Propranolol, 91*f*, **94-97**, 203*f*, 208-209, 254, 259*f*, 308
acciones, 94-95, 95*f*
alteraciones metabólicas y, 96
arritmias causadas por, 96
broncoconstricción causada por, 94-96
disfunción sexual y, 96
efectos adversos, 96-97, 96*f*
efectos cardiovasculares, 94
efectos mediados por el SNC, 96
farmacocinética, 96
interacciones farmacológicas con, 97
para hipertensión, 95
para hipertiroidismo, 95
para infarto de miocardio, 95
para profilaxis para migraña, 95
Propiltiouracilo (PTU), 301*f*, 308

usos terapéuticos, 95
vasoconstricción periférica causada por, 94, 95*f*
y metabolismo de la glucosa, 95
PROSCAR. *Véase Finasterida*
Prostaciclina (PGI_2), análogos, **511**
Prostaglandina, análogos similares a tópicos, para glaucoma, 97*f*
Prostaglandina(s), **509-511**, **544**
acciones, 510
análogos de $PGF_{2\alpha}$, **511**
análogos de PGI_2, **511**
como mediadores locales, 43, 509
efecto renal de la inhibición de AINE, 515*f*
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
síntesis, 509
usos terapéuticos, 510
vía de la ciclooxigenasa, 509
vía de la lipooxigenasa, 509
Prostática benigna, hiperplasia. *Véase* Hiperplasia prostática benigna
PROSTIN VR. *Véase Alprostadilo*
Protamina, sulfato, 268*f*, 283*f*, 284
Proteasa, inhibidores, 416, 436*f*, **448-450**
efectos adversos, 449
farmacocinética, 448
interacciones farmacológicas con, 14, 449, 450*f*
mecanismo de acción, 448
resistencia a, 449
Proteasoma, inhibidores, **476-478**
Proteína(s) G, 25, 25*f*, 45*f*
G_i, 51
G_q, 45*f*, 51
G_s, 25, 25*f*
Proteína cinasa, 25
Proteína cinasa C (PKC), 51
Proteína de vesícula sináptica (SV2A), 153
Proteína G, receptores acoplados a, 24*f*, 25, 25*f*
Proteínas plasmáticas, unión del fármaco, y distribución del fármaco, 9-10
Proteínas tisulares, fármacos que se unen a, y distribución farmacológica, 10
Proteínas de unión a penicilina, 368, 371
Proteínas transportadoras, 6, 6*f*
Proteus mirabilis, 373
PROTOPAM. *Véase Pralidoxima*
Protozoarias, infecciones, 604
Protriptilina, 128*f*, 136*f*
PROVENTIL. *Véase Albuterol*
PROVERA. *Véase Medroxiprogesterona*
PROVIGIL. *Véase Modafinilo*
PROVOCHOLINE. *Véase Metacolina*
PROZAC. *Véase Fluoxetina*
Pseudomonas aeruginosa, 370, 401, 409
Psicosis, 139. *Véase también* Esquizofrenia
Psilio, 548*f*, 549
Psoraleno más radiación UVA (PUVA), 578
Psoriasis, 578*f*
agentes para, 577*f*, **578-581**

PULMICORT. *Véase Budesonida*
Pulmón(es), eliminación del fármaco en, 16
Pulmonar, maduración, fetal, corticoesteroides para, 343
PUP. *Véase* Proteínas de unión a penicilina
PURINETHOL. Véase *6-Mercaptopurina*
Púrpura trombocitopénica trombótica, 274

Q

QSYMIA. *Véase Fentermina/Topiramato*
Quazepam, 116*f*
QUALAQUIN. *Véase Quinina*
QUELICIN. *Véase Succinilcolina*
Queratolíticos, agentes, 575, **579**
QUESTRAN. *Véase Colestiramina*
Quetiapina, 139*f*, 140-141, 145*f*
  coadyuvante a antidepresivos, 135
Quimioterapéuticos, agentes. *Véase también* Anticancerosos, fármacos; Quimioterapia para cáncer, **454-480**
  acciones eméticas, 546
Quimioterapia
  amebiasis, **604-607**
  coadyuvante, 455
  combinaciones farmacológicas para, 457
  efectos adversos, 458-459
  esquema R-CHOP, 457-458, 468
  esquemas para, 457-458
  estrategias para, 454-455
  giardiasis, 604, **615-616**
  indicaciones para, 455
  leishmaniasis, 604, **614-615**
  mantenimiento, 455
  neocoadyuvante, 455
  objetivos, 454-455
  paliativa, 456*f*
  para paludismo, 604, **607-611**
  para tuberculosis, **413-419**
  potencial mielosupresor, 458-459, 459*f*
  principios, 454-459
  problemas relacionados con, 458-459
  programación, 457-458
  protocolos de tratamiento para, 457-458
  resistencia a, 458
  resistencia a múltiples fármacos y, 458
  toxicidad, 458-459, 459*f*
  toxoplasmosis, 604, **615**
  tripanosomiasis, 604, **612-614**
  y reducción logarítmica, 456*f*, 457
  y seguridad farmacológica, 457
Quimioterapia coadyuvante, 455
Quinaprilo, 203*f*, 231*f*
Quinidina, 133, 248*f*, **251-252**, 252*f*, 604, 610
Quinina, 604, 610, **611**
Quinolonas, 359. *Véase también* Fluoroquinolonas
Quinupristina/Dalfopristina, 384*f*, **395-396**
QVAR. *Véase Beclometasona*

Rabeprazol, 542-543
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
RADICAVA. *Véase Edaravona*
Raloxifeno, 326*f*, 329-330, 329*f*, 348*f*, 351, 454*f*, **471**
Raltegravir, 436*f*, 451
Ramelteón, 116*f*, **124**
Ramipril, 203*f*
RANEXA. *Véase Ranolazina*
Ranitidina, para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*, 541-542
Ranolazina, 248*f*, 257, 259*f*, 264
RAPAFLO. *Véase Silodosina*
Rapamicina, 482. *Véase también Sirolimús*
RAPAMUNE. *Véase Sirolimús*
Rasagilina, 103*f*, **108-109**
Raynaud, fenómeno, 98
RAZADYNE. *Véase Galantamina*
Reabsorción tubular distal, 15, 15*f*
REBETOL. *Véase Ribavirina*
REBIF. *Véase Interferón β1a*
Receptor(es). *Véase también* Complejo fármacorreceptor, activado (R*), 25
  de repuesto, 26-27
  definición, 25, 44-45
  desensibilización/regulación negativa, 27, 28*f*
  estados, 24
  familias de (tipos de), 24-26
  inactivos (R) (no unidos), 31
  membrana, 23, 44-45, 45*f*
  unión de fármacos a, 29-30, 30*f*
Receptor 5-HT_3, bloqueadores, **546**, 546*f*
Receptor de angiotensina-neprilisina, inhibidor, para insuficiencia cardiaca, 239-240
Receptor de histamina H_2, bloqueadores, **498**
Receptor H_1, bloqueadores. *Véase* Histamina (H_1), antagonistas
Receptor H_2, bloqueadores. *Véase* Histamina (H_2), antagonistas
Receptores activados del proliferador de peroxisoma. *Véase* Proliferador de peroxisoma, receptores activados
Receptores adrenérgicos (adrenoceptores), 44*f*, 45-46, 73
  desensibilización, 77
  distribución, 77
  respuestas mediadas por, 77
  tipos, 74-77, 77*f*
  usos terapéuticos, 88*f*
  α, 24*f*, 76, 77*f*
  α 1, 75-76, 76*f*
    segundos mensajeros y, 76
  α 2, 76, 77*f*
    segundos mensajeros y, 77
    subtipos, 77
  β, 24*f*, 76-77, 76*f*
  β 1, 77, 77*f*
  β 2, 77, 77*f*
Receptores colinérgicos (colinoceptores), 24*f*, **51-52**. *Véase también* Receptores muscarínicos; Receptores de insulina, 24*f*, 26-27, 26*f*
  de repuesto, 26-27
Receptores nicotínico(s)

postsinápticos, 50, 50*f*
presinápticos, 50, 50*f*
tipos, 51*f*
Receptores del proliferador activado de peroxisoma, 293-294, 319
RECLAST. *Véase Zoledrónico, ácido*
Rectal, vía de administración de un fármaco. 3*f*, 4, 5*f*
5α-Reductasa, inhibidor, 557*f*, **561–563**
efectos adversos, 563
farmacocinética, 562
mecanismo de acción, 561–562, 562*f*
Reentrada, 250, 250*f*. *Véase también* Auriculoventricular (AV), reentrada
Reflujo gastroesofágico, enfermedad (ERGE), fármacos usados para tratar, **540-545**
REGLAN. *Véase Metoclopramida*
Relación normalizada internacional (RNI), 33, 279, 284
RELENZA. *Véase Zanamivir*
RELPAX. *Véase Eletriptán*
REMERON. *Véase Mirtazapina*
REMICADE. *Véase Infliximab*
Remifentanilo, 180*f*, 181*f*, **186**
Remodelación ósea, fármacos para tratar, 348, 348*f*
REMODULIN. *Véase Treprostinilo*
Renal, disfunción, 358
Renal, disfunción, relacionada con *anfotericina B,* 425
RENFLEXIS. *Véase Infliximab*
Renina, inhibidores, para hipertensión, 203*f*, 211-212
Renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 204-205, 205*f*, 211*f*
activación, 232
inhibidores, **236-238**
Renina, liberación, epinefrina y, 79-80
REOPRO. *Véase Abciximab*
Repaglinida, 311*f*, 318
REPATHA. *Véase Evolocumab*
Reposo farmacológico, tasa, después de que se detiene la infusión del fármaco, 17, 17*f*
Reposo y digestión, respuesta, 41, 41*f*
Repuesto, receptores, 26-27
REQUIP. *Véase Ropinirol*
RESCRIPTOR. *Véase Delavirdina*
Reserpina, 74, 99
Reslizumab, 528*f*, 532
Resorción ósea, 348
Respiratorias, infecciones virales, fármacos usados para tratar, **436-438**, 436*f*
RESTORIL. *Véase Temacepam*
Retapamulin, 572*f*, **576**
RETIN-A. *Véase Tretinoína*
Retinoides, **574-575**, **579-580**
efectos adversos, 575
RETROVIR. *Véase Zidovudina*
Reumatoide, artritis *Véase* Artritis reumatoide
REVIA. *Véase Naltrexona*
REXULTI. *Véase Brexpiprazol*
REYATAZ. *Véase Atazanavir*
Reye, síndrome, 513, 517
RHEUMATREX. *Véase Metotrexato*
RHINOCORT. *Véase Budesonida*
RHOFADE. *Véase Oximetazolina*

Ribavirina, 436*f*, **437-438**, **441-442**
Ricino, aceite, 548*f*, **549**
Rifabutina, 413*f*, 414
  para tuberculosis, **416**
RIFADIN. *Véase Rifampicina*
Rifampicina, 413*f*, 414
  e inducción de citocromo P450, 14
  para tuberculosis, **415-416**
Rifapentina, 413*f*, 414
  para tuberculosis, **416-417**
Rifaximina, 550*f*
Rilpivirina, 436*f*, 447-448
Rilpivirina + tenofovir alafenamida + emtricitabina, 436*f*
Rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, 436*f*
RILUTEK. *Véase Riluzol*
Riluzol, 103*f*, 114
Rimantadina, 436*f*, 437, 445*f*
Rinitis alérgica
  antihistamínicos para, 535
  corticoesteroides para, 535-536
  fármacos usados para tratar, **535-536**, 527
Riñón, depuración de fármacos por, 15, 15*f*
Risedronato, 348*f*, 349, 350*f*
RISPERDAL. *Véase Risperidona*
Risperidona, 139*f*, 140-143, 145*f*
  microesferas, 143
RITALIN. *Véase Metilfenidato*
Ritonavir, 436*f*, **451**
  como inductor del citocromo P450, 14
RITUXAN. *Véase Rituximab*
Rituximab, 454*f*, 457-458, 481*f*, 483*f*, **485**, 508*f*, **521-522**
Rivaroxabán, 268*f*, 281-282
Rivastigmina, 48*f*, 58*f*, **56-57**, 103*f*, 112, 497
Rizatriptán, 500-501, 500*f*
RNI. *Véase* Relación normalizada internacional (RNI)
ROBINUL. *Véase Glicopirrolato*
Rocuronio, 62*f*, 67*f*, 68, 161*f*
Roflumilast, 528*f*, 534
ROGAINE. *Véase Minoxidilo*
Rolapitant, 546*f*, 547
Ropinirol, 103*f*, **110-111**, 111*f*
Ropivacaína, 161*f*
Rosácea, agentes para, 572*f*, **576-577**
Rosiglitazona, 311*f*, 319
Rosuvastatina, 287*f*, 290
Rotigotina, 103*f*, **110-111**, 111*f*
ROWASA. *Véase Mesalamina, enema*
ROXICODONE. *Véase Oxicodona*
ROZEREM. *Véase Ramelteón*
Rufinamida, 148*f*, 152*f*, **156**
Rumack-Matthew, nomograma, para *Paracetamol,* 587*f*
RYTHMOL. *Véase Propafenona*

S

SABRIL. *Véase Vigabatrina*
Sacubitrilo
acciones, 239
efectos adversos, 240
farmacocinética, 239-240
uso terapéutico, 239
Sacubitrilo/valsartán, 231*f*
Safinamida, 103*f*, **108-109**
SALAGEN. *Véase Pilocarpina*
Salicilato, 513-514, 513*f*, 516
Salicílico, ácido, 511-513, 572*f*, **575**, 577*f*, 579
Salicilismo, 516
Salmeterol, 73*f*, **85**, 528*f*, 529
Salsalato, 508*f*
SANCUSO. *Véase Granisetrón*
SANDIMMUNE. *Véase Ciclosporina*
SANDOSTATIN. *Véase Octreótido*
Sangrado, fármacos usados para el tratamiento, 268*f*, **283-284**
Sangre, intoxicación por plomo y, 588-589
SAPHRIS. *Véase Asenapina Saquinavir,* 436*f*, 448, 451*f*
Sargramostim, 565*f*, 568 *Sarilumab,* 508*f*, **522**
SARM. Véase *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* (SARM)
SASM. Véase *Staphylococcus aureus* sensible a *meticilina* (SASM)
SAVAYSA. *Véase Edoxabán Saxagliptina,* 311*f*, 320-321
SAXENDA. *Véase Liraglutida*
Secobarbital, 116*f*. *Véase también* Barbitúricos
SECONAL. *Véase Secobarbital*
Secreción tubular proximal, 15, 16*f*
Secuestradores de ácidos biliares, 287*f*. *Véase también* Biliar, ácidoresinas de unión
Secukinumab, 577*f*, 579
Sedación, antihistaminas H_1, **497**
SEEBRI. *Véase Glicopirrolato*
Segundo mensajero, 23, 25, 25*f*, 74
Selegilina, 103*f*, **108-109**, 109*f*, 128*f*, 136*f*
SELZENTRY. *Véase Maraviroc*
Semaglutida, 311*f*
SENOKOT. *Véase Senósidos*
Senósidos, **548**, 548*f*
Señal, transducción, 23-27, 23*f*
amplificación de señal, 26-27
en células efectoras, **45-46**
y desensibilización de señal/regulación negativa, 27, 28*f*
Señalización sináptica, 43*f*
SEPTRA. *Véase Cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol)*
SEREVENT. *Véase Salmeterol*
SEREVENT DISKUS. *Véase Salmeterol*
SERM. Véase *Staphylococcus epidermidis* resistente a *meticilina* (SERM)
SEROMYCIN. *Véase Cicloserina*
SEROQUEL. *Véase Quetiapina*
Serotonina, **498-499**
liberación, 498
mecanismo de acción, 498
síntesis, 498
ubicación, 498
usos terapéuticos, 499

Serotonina, agonistas, **503**
Serotonina, bloqueadores del receptor 5-HT3, 546, 546*f*
Serotonina, como neurotransmisor, 45
Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptura de (ISRS), **128-138**, 128*f*
  acciones, 129, 129*f*
  como agentes ansiolíticos, 120-121
  disfunción sexual, 130
  efectos adversos, 129-130, 130*f*
  farmacocinética, 129
  precauciones con, en niños y adolescentes, 130
  síndrome de descontinuación, 130
  sobredosis, 130
  usos terapéuticos, 129
  y alteraciones del sueño, 129-130
Serotonina-dopamina, agonistas, 135
Serotonina-norepinefrina, inhibidores de la recaptación, 74, 120-121, 128*f*, **130-131**
  efectos adversos, 136*f*
  mecanismo de acción, 131*f*
Serotonina, receptor(es), 121
Serotoninérgico, síndrome, 596
Serratia marcescens, 373-374
Sertaconazol, 423*f*
Sertralina, 128*f*, 129, 136*f*
Seudoefedrina, 73*f*, 79, 528*f*
  mecanismo de acción, 75*f*, 79
  para rinitis alérgica, 536
Seudotumor cerebral, 387 *Sevoflurano,* 161*f*, 167
Sexual, disfunción. *Véase* Disfunción eréctil
Sexuales, hormonas, 326, 326*f*. *Véase también* Andrógeno(s); Estrógeno(s)
Sífilis, 369, 370*f*. *Véase también* Treponema pallidum
SII. *Véase* Intestino irritable, síndrome (SII)
Sildenafilo, 264, 557-559, 557*f*
SILENOR. *Véase Doxepina*
Silodosina, 91*f*, 92, 557*f*, 560-561
SILVADENE. *Véase Sulfadiazina de plata*
Simpaticomimética, actividad intrínseca de β-bloqueadores, 93-94
Simpaticomiméticos, 73, **594-597**
Simpatolíticos. *Véase* Antagonistas adrenérgicos
SIMPONI. *Véase Golimumab*
SIMULECT. *Véase Basiliximab*
Simvastatina, 287*f*, 290
Sinapsis, 43-44
Sincitial respiratorio, virus (VSR), 436, 445*f*
SINEMET. *Véase Levodopa*
Sinoauricular, nodo, 52, 64, 248
Síntesis de proteína, inhibidores, **384-397**. *Véase también* Aminoglucósidos; Glicilciclinas; Cetólidos; Macrólidos; *Tetraciclina*
Síntomas extrapiramidales. *Véase* Extrapiramidales, síntomas
Sirolimús, 481*f*, 486*f*, 488, 488*f*
SIRTURO. *Véase Bedaquilina*
Sistema nervioso autónomo (SNA), **37-47**
  agonistas colinérgicos en, sitios de acción, 49*f*
  anatomía, 38-40
  emociones y, 42
  funciones, 38

innervación por, 42
neurotransmisión en, 43-45, 44*f*, 45*f*
señalización química entre células en, 43-45, 43*f*, 44*f*
Sistema nervioso central (SNC), 37, 37*f*, 253
en funciones de control autónomo, 41-42
estimulantes, **194-202**, 194*f* (*Véase también* Alucinógenos; Estimulantes psicomotores)
intoxicación con plomo y, 588-589
neurotransmisión en, 103-104
potenciales sinápticos en, 104-105
vías neuronales
excitatorias, 104, 104*f*
inhibitorias, 104-105, 105*f*
Sistema nervioso entérico, 40
Sistema nervioso parasimpático, 37*f*, 40
características, 42-43, 42*f*
funciones, 40*f*, 41, 41*f*
neuronas parasimpáticas, 40
Sistema nervioso periférico (SNP), 37, 37*f*
Sistema nervioso simpático, 37*f*, 38
barorreceptores y, 204
características, 42-43, 43*f*
estimulación, efectos, 40*f*, 41, 41*f*
funciones, 40-41, 40*f*, 41*f*
órganos inervados solo por, 42
Sistema nervioso somático, 37*f*, 42, 44*f*, 49*f*
Sistema nervioso, 37
divisiones funcionales, 37*f*, 38
organización, 37*f*
Sistema respiratorio, fármacos que afectan, **527-537**, 528*f*
Sitagliptina, 311*f*, 320
SIVEXTRO. *Véase Tedizolid*
Sjögren, síndrome, 54
SJS. *Véase* Stevens-Johnson, síndrome (SJS)
SKELID. *Véase Tiludronato*
SKYLA. *Levonorgestrel (DIU)*
SLO-NIACIN. *Véase Niacina*
SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo (SNA)
SNC. *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
Sodio-glucosa, inhibidor del cotransportador 2 (SGLT2), 321, 322*f*
Sodio, bicarbonato, 543-544
para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
Sodio, equilibrio *Véase también* Hiponatremia
regulación renal, 218-220, 219*f*
Sodio, estibogluconato, 604, **615**
Sodio, nitrito, 588
Sodio, tiosulfato, 588
Sodio/calcio, intercambio y contractilidad cardiaca, 242, 242*f*
Sofosbuvir, 436*f*
Sofosbuvir/velpatasvir, 436*f*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 436*f*
Solifenacina, 62*f*, 66, 66*f*
SOLU-CORTEF. *Véase Hidrocortisona*
SOLU-MEDROL. *Véase Metilprednisolona*
Solubilidad, del fármaco, y absorción, 8
Somatostatina, 304

Somatotropina, **303-304**
Somatropina, 301*f*
SOMATULINE DEPOT. *Véase Lanreótido*
Somnifacientes, antihistamínicos H_1, 496
SONATA. *Véase Zaleplón*
Sorafenib, 454*f*, 477*f*
SORINE. *Véase Sotalol*
Sotalol, 248*f*, **255**
SOVALDI. *Véase Sofosbuvir*
SPECTAZOLE. *Véase Econazol*
SPIRIVA RESPIMAT. *Véase Tiotropio*
SPORANOX. *Véase Itraconazol*
SPRINTEC. *Véase Norgestimato*
STALEVO. *Véase Levodopa*
Staphylococcus aureus resistente a *meticilina* (SARM), 359, 369-371, 374, 375*f*, 378-379, 404, 576
Staphylococcus aureus sensible a *meticilina* (SASM), 369, 379f
Staphylococcus aureus. Véase *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* (SARM) fármacos usados para tratar, 401
  resistente a *meticilina*, 359, 369-371, 374, 375*f*, 378-379, 404, 576
  sensible a *meticilina*, 369, 379*f*
Staphylococcus epidermidis resistente a *meticilina* (SERM), 378 STARLIX. *Véase Nateglinida*
STAXYN. *Véase Vardenafilo*
STEGLATRO. *Véase Ertugliflozina*
STELARA. *Véase Ustekinumab*
STENDRA. *Véase Avanafilo*
Stenotrophomonas maltophilia, 401, 408
Stevens-Johnson, síndrome (SJS), 364, 375-376, 406
STRATTERA. *Véase Atomoxetina*
Streptococcus agalactiae, 356
Streptococcus pneumoniae, 356, 362, 374, 410
Streptomyces nodosus, 423
STRIANT. *Véase Testosterona (bucal)*
STRIBILD. *Véase Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina*
STRIVERDI RESPIMAT. *Véase Olodaterol*
STROMECTOL. *Véase Ivermectina*
Subcutánea (SC), vía de administración de fármacos, 2*f*, 3, 5*f*
Subdérmica, 326*f*
Sublingual, vía de administración de fármacos, 2, 3*f*, 5*f*
SUBSYS. *Véase Fentanilo*
SUBUTEX. *Véase Buprenorfina*
Succinilcolina, 69, 69*f*
Sucralfato, 540, **545**
  para enfermedad por úlcera péptica, 540*f*
SUDAFED PE. *Véase Fenilefrina*
SUDAFED. *Véase Seudoefedrina*
Sueño de movimiento ocular no rápido, 118
Sueño, alteraciones, ISRS y, 129-130
Sueño, enfermedad. *Véase* Tripanosomiasis
Sueño, trastornos, benzodiazepinas para, 118
SUFENTA. *Véase Sufentanilo*
Sufentanilo, 180*f*, **186**
Sugammadex, **173**
SULAR. *Véase Nisoldipina*
Sulbactam + ampicilina, 368*f*-369*f*
Sulbactam, 377

Sulconazol, 423*f*
Sulfacetamida, sódica, 572*f*, **575**
Sulfadiazina de plata, 400*f*
Sulfametoxazol, 404, 406-407, 407*f*, 612-613, 615. *Véase también Cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol)*
SULFAMYLON. *Véase Mafenida*
Sulfasalazina, 400*f*, 508*f*, **519**, 551-553, 552*f*, 553*f*
Sulfato ferroso, 566
SULFAZINE. *Véase Sulfasalazina*
Sulfonamidas, **404-406**
absorción, 405
administración y destino, 405*f*
contraindicaciones, 406
distribución, 405
efectos adversos, 406, 406*f*
espectro antibacteriano, 405
excreción, 405
farmacocinética, 405
hipersensibilidad, 406
inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato, 404*f*
mecanismo de acción, 404-405
metabolismo, 405
nefrotoxicidad, 406
potenciación farmacológica, 406
resistencia, 405
Sulfonilureas, 322*f*, **317-318**
Sulindac, 508*f*, 511-512
Sumatriptán, 500-501, 500*f*
SUMAVEL. *Véase Sumatriptán*
Sunitinib, 454*f*, 477*f*
SUPPRELIN LA. *Véase Histrelina*
SUPRANE. *Véase Desflurano*
Suprarrenales, hormonas, 340-346, 340*f*. *Véase también* Corticoesteroide(s)
SUPRAX. *Véase Cefixima*
Suramina, 604, **613**
SURMONTIL. *Véase Trimipramina*
Sustancia negra, en enfermedad de Parkinson, 105, 106*f*
Sustancia P/neurocinina-1, bloqueadores del receptor, 546*f*, **547**
SUSTIVA. *Véase Efavirenz*
SUSTOL. *Véase Granisetrón*
Suvorexant, 116*f*
SYMAX. *Véase Hiosciamina*
SYMBICORT. *Véase Formoterol*
SYMLIN. *Véase Pramlintida*
SYMMETREL. *Véase Amantadina*
SYNAREL. *Véase Nafarelina*
SYNERCID. *Véase Quinupristina/Dalfopristina*
SYNTHROID. *Véase Levotiroxina*

T

Tabaquismo, suspensión, 196-197, 197*f*, 533
Tacrina, **56-57**
Tacrolimús, 481*f*, 486*f*, 487
Tadalafilo, 557-559, 557*f*, 563
Taeniasis, 619-622

Tafluprost, 511, 511*f*
TALTZ. *Véase Ixekizumab*
TALWIN NX. *Véase Pentazocina*
TALWIN. *Véase Pentazocina*
TAMBOCOR. *Véase Flecainida*
TAMIFLU. *Véase Oseltamivir*
Tamoxifeno, 326*f*, 329-330, 454*f*, **470-471**
Tamsulosina, 76, 91*f*, 92-93, 557*f*, 560-561
TANZEUM. *Véase Albiglutida*
TAPAZOLE. *Véase Metimazol*
Tapentadol, 180*f*, 183*f*, **189**
Taquiarritmias, 250, 254
Taquiarritmias de la unión AV, 251-252
Taquiarritmias ventriculares, 251-252
Taquicardia ventricular, 252, 256
Taquifilaxis, 27
Tasimelteón, 116*f*
TASMAR. *Véase Tolcapona*
Tavaborol, 423*f*, **433**
TAVIST ALLERGY. *Véase Clemastina*
TAXOL. *Véase Paclitaxel*
TAXOTERE. *Véase Docetaxel*
Tazaroteno, 572*f*, 574-575, 577*f*, **578**, 579-580
Tazobactam, 370, 377
Tazobactam + ceftolozano, 368*f*-369*f*
Tazobactam + piperacilina, 368*f*-369*f*
TAZORAC. *Véase Tazaroteno*
TB resistente a múltiples fármacos (TB-RMF), 413*f*, 418
TB-RMF. *Véase* Tuberculosis resistente a múltiples fármacos
Tbo-filgrastim, 565*f*, 568
TD_{50}, 33
TDAH. *Véase* Déficit de atención e hiperactividad, trastorno (TDAH)
TECFIDERA. *Véase dimetil fumarato*
TECHNIVIE. *Véase Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir*
Tedizolid, 384*f*
TEFLARO. *Véase Ceftarolina*
TEGRETOL. *Véase Carbamazepina*
TEKTURNA. *Véase Aliskiren*
Telavancina, 368*f*-369*f*, 379, 380*f*
Telitromicina, 384*f*, 390, 393*f*
  contraindicaciones a, 393
  espectro antibacteriano, 392
  interacciones farmacológicas con, 393
Telmisartán, 203*f*, 231*f*
Temacepam, 116*f*, 118
Temblor, con fármacos antipsicóticos, 143. *Véase también* Parkinson, enfermedad
TEMODAR. *Véase Temozolomida*
Temozolomida, 454*f*, **467**
Tenecteplasa, 268*f*, 283
TENEX. *Véase Guanfacina*
Tenofovir alafenamida, 436*f*
Tenofovir disoproxil fumarato, 436*f*, 446
TENORMIN. *Véase Atenolol*
Tensión, fármacos para, 501
TENUATE. *Véase Dietilpropión*

Teofilina, 194*f*, 528*f*, **532**, 534
TERAZOL. *Véase Terconazol*
Terazosina, 91*f*, **92-93**, 203*f*, 213, 557*f*, 560-561
  mecanismo de acción, 32
Terbinafina, 423*f*, **431-432**, 432*f*
Terbutalina, 73*f*, **84**
Terconazol, 423*f*
Teriflunomida, 103*f*, 113
Teriparatida, 348*f*, 350-351
TESSALON PERLAS. *Véase Benzonatato*
TESTIM. *Véase Testosterona (tópica)*
TESTOPEL. *Véase Testosterona (implante)*
Testosterona, 326*f*, 335
  administración, 336, 336*f*
  derivados, farmacocinética, 336
  efectos adversos, en mujeres, 336
  farmacocinética, 336, 336*f*
  secreción, 335, 335*f*
Testosterona (bucal), 326*f*
Testosterona (implante), 326*f*
Testosterona (parche), 326*f*
Testosterona (tópica), 326*f*
Testosterona, cipionato, 326*f*
Testosterona, enantato, 326*f*
TESTRED. *Véase Metiltestosterona*
Tetracaína, 161*f*
Tetraciclina, **384-387**, 384*f*, 611
  absorción, 386, 387*f*
  administración y destino, 386*f*
  contraindicaciones, 387
  distribución, 386-387
  efectos adversos, 387, 387*f*
  eliminación, 387
  espectro antibacteriano, 384
  farmacocinética, 386-387
  mecanismo de acción, 384, 385*f*
  para enfermedad por úlcera péptica, 540-541, 540*f*
  resistencia a, 385-386
Tetrahidrocannabinol (THC), 597, 599
Tetrahidrofolato, síntesis, 404*f*
THC. *Véase Tetrahidrocannabinol* (THC)
THEO-24. *Véase Teofilina*
THEOCHRON. *Véase Teofilina*
THERMAZENE. *Véase Sulfadiazina de plata*
THYMOGLOBULIN. *Véase Globulinas antitimocíticas*
THYROLAR. *Véase Liotrix*
Tiabendazol, 618, **619**
Tiazídicos, diuréticos. *Véase* Diuréticos tiazídicos
Tiagabina, 148*f*, 152*f*, **156**
TIAZAC. *Véase Diltiazem*
Tiazolidinedionas (TZD), **319-320**, 322*f*
Ticagrelor, 268*f*, 272*f*, 273-274
  efectos adversos, 274
  farmacocinética, 273-274
  mecanismo de acción, 273, 273*f*

usos terapéuticos, 273
Ticlopidina, 268*f*, 273-274
efectos adversos, 274
farmacocinética, 273-274
mecanismo de acción, 273, 273*f*
usos terapéuticos, 273
Tigeciclina, 384*f*, 387-388
TIKOSYN. *Véase Dofetilida*
Tiludronato, 349
Timolol, 54, 91*f*, **97**, 97*f*, 511
TIMOPTIC. *Véase Timolol*
TINACTIN. *Véase Tolnaftato*
TINDAMAX. *Véase Tinidazol*
Tinidazol, 604, 606, 615-616
Tioconazol, 423*f*
Tiopental. Véase Barbitúrico(s)
Tiopurinas, 555
Tioridacina, 139*f*
Tiotixeno, 139*f*
Tiotropio, 62*f*, **65**, 528*f*, 532
Tipranavir, 436*f*, 448, 451*f*
Tiramina, **85-86**, 134
Tirofibán, 274, 274*f*
efectos adversos, 274
farmacocinética, 274
mecanismo de acción, 274
usos terapéuticos, 274
Tirosina cinasa, actividad, 25-26
Tirosina cinasa, inhibidores, 454*f*, **474-475**, 477*f*
segunda línea, 413
Tirosina, hidroxilasa, 73
Tirotoxicosis, 308
Tiroxina (T_4), 302*f*, 306, 308*f*
Tisular, factor, 275
TIVICAY. *Véase Dolutegravir*
TNF-α, inhibidores, 552*f*, 553, **554**
TNKASE. *Véase Tenecteplasa*
TOBI. *Véase Tobramicina Tobramicina,* 69, 360*f*, 384*f*
TOBREX. *Véase Tobramicina*
Tocilizumab, 508*f*, **522**
Tofacitinib, 508*f*, 522
TOFRANIL. *Véase Imipramina*
Tolbutamida, 311*f*
Tolcapona, 103*f*
Tolmetina, 508*f*, 511-512
Tolnaftato, 423*f*, **433**
Tolterodina, 62*f*, 66, 66*f*
TOPAMAX. *Véase Topiramato*
Tópica, vía de administración de fármacos, 3*f*, 4
Topiramato, 148*f*, 152*f*, **156**, 503*f*
Topoisomerasa inhibidores, 473*f*, **473-474**, 474*f*
TOPROL XL. *Véase Metoprolol; Metoprolol, succinato*
TORADOL. *Véase Ketorolaco*
TORm, inhibidores, 481*f*, 488
Torsemida, 203*f*, 218*f*, **224-226**, 231*f*

Tos
alivio, 184*f*
fármacos usados para tratar, 528*f*, **536-537**
TOUJEO. *Véase Insulina glargina*
Tourette, trastorno, 142-143
TOVIAZ. *Véase Fesoterodina*
Toxicología, **584-590**
Toxina(s)
absorción, 584*f*
descontaminación, **585**
distribución, 584*f*
eliminación, 585
exposición, 584*f*
farmacéuticas y laborales, **585-590**
hemodiálisis, 585
mecanismo de acción, 584*f*
tratamiento de urgencia, 584-585
Toxoplasma gondii, 611, 615
Toxoplasmosis, 604, **615**
TRADJENTA. *Véase Linagliptina*
Tramadol, 180*f*, 183*f*, **189**
TRANDATE. *Véase Labetalol*
Trandolaprilo, 203*f*
Tranexámico, ácido, 268*f*, 283*f*, 284
Tranilcipromina, 128*f*, 134, 136*f*
Tranquilizantes mayores. *Véase* Antipsicóticos, fármacos
Transcriptasas inversas, 439
TRANSDERM SCÔP. *Véase Escopolamina*
Transdérmico, parche, 3*f*, 4, 4*f*, 5*f*
Transpeptidasa, inhibición, por penicilinas, 368, 369*f*
Transporte activo, 6*f*
TRANXENE. *Véase Clorazepato*
Trasplante de órganos, fármacos usados en, 423. *Véase también* Inmunosupresores
Trastuzumab, 454*f*, 476*f*
Tratamiento directamente observado, 414
TRAVATAN Z. *Véase Travoprost*
Travoprost, 97*f*, 511, 511*f*
Trazodona, 128*f*, **132**, 136*f*
TRECATOR. *Véase Etionamida*
Trematodos, 618, **619-621**
TREMFYA. *Véase Guselkumab*
Treponema pallidum, 369
Treprostinilo, 511, 511*f*
TRESIBA. *Véase Insulina degludec*
Tretinoína, 572*f*, 574
TREXALL. *Véase Metotrexato*
TRI-NORINYL. *Véase Noretindrona*
Triamcinolona, 340*f*, 343*f*, 528*f*
intranasal, para rinitis alérgica, 535-536
Triamtereno, 203*f*, 208, 218*f*, **227**
Triazol, 426-427, 429*f*, 430*f*, 433
Triazolam, 116*f*, 118-120
Trichuris trichiura, 618
Tricíclicos, antidepresivos. *Véase* Antidepresivos tricíclicos
Tricocefalosis, 620

Tricogénicos, agentes, 581
Tricomoniasis vaginal, 605
TRICOR. *Véase Fenofibrato*
Tricuriasis, 620
Trifluoperacina, 139*f*
Trifluridina, 436*f*, **444**
TRIGLIDE. *Véase Fenofibrato*
Trihexifenidilo, 62*f*, **66**, 66*f*, 103*f*
TRILEPTAL. *Véase Oxcarbazepina*
Trimetoprim, 400*f*, 404, 404*f*, **406-407**, 612-613, 615
  efectos adversos, 407
  espectro antibacteriano, 407
  farmacocinética, 407
  inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato, 404*f*
  mecanismo de acción, 26, 406
  resistencia, 407
  sinergia, 407*f*
Trimipramina, 128*f*, 136*f*
TRIMPEX. *Véase Trimetoprim*
TRINTELLIX. *Véase Vortioxetina*
Tripanosomiasis, 604, **612-614**
Triprolidina, 493*f*
Triptanos, 500*f*, **500-501**
Triptorelina, 454*f*, **471-472**
Triquinosis, 620
TRIUMEQ. *Véase Abacavir + lamivudina + dolutegravir*
Triyodotironina (T_3), 306, 308*f*
TRIZIVIR. *Véase Abacavir + zidovudina + lamivudina*
Trombina, 269-270
Trombocitopenia, 406
Trombocitopenia inducida por *heparina*, 278
Trombocitopénica trombótica, púrpura. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica
Tromboembolismo, fármacos usados para tratar, 277-278, **282-283**
Tromboflebitis, relacionada con *anfotericina B*, 425
Trombolíticos, agentes, 268*f*, **282**, 282*f*, 283*f*
Tromboplastina, 275
Tromboplastina parcial activada, tiempo (TTPa), 277-278
Trombos *vs. émbolo*s, 268
Trombosis. *Véase también* Trombosis venosa profunda (TVP)
  arterial, 268, 273
  definición, 268
  inducida por fármacos, 284
  venosa, 268, 277
Trombosis venosa profunda (TVP), 268, 330
Trombóticos, trastornos, 268
Tromboxano(s), 269-270, 269*f*-270*f*, 509
  síntesis, *aspirina* y, 271, 273*f*
Tromboxano A_2 (TXA_2), 510
TROPICACYL. *Véase Tropicamida*
Tropicamida, 62*f*, 64, **66**, 66*f*
Trospio, 62*f*, 66
TRULICITY. *Véase Dulaglutida*
TRUVADA. *Véase Emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato*
Trypanosoma, 612
Trypanosoma brucei gambiense, 612-614

Trypanosoma brucei rhodesiense, 612-614
Trypanosoma brucei, 613
Trypanosoma cruzi, 614
Tuberculosis
  cumplimiento del paciente con, 414
  en pacientes infectados con VIH (sida), fármacos usados para tratar, 416
  esquemas de múltiples fármacos para, 414, 414*f*
  farmacorresistente, estrategias de tratamiento para, 414, 414*f*
  fármacos usados para tratar, 413*f*
  primera línea, 413, 413*f*, 417*f*
  quimioterapia para, **413-419**
  resistente a múltiples fármacos, 413, 419
  segunda línea, 413, 413*f*, **418-419**, 418*f*
  tratamiento observado directamente, 414
Tuberculosis por *Mycobacterium*, 361, 413, 414*f*
  fármacos usados para tratar, 396
Tuberculosis, infección latente, 413
Tubocurarina, 67
Túbulo contorneado distal, 15, 15*f*, 220
Túbulo contorneado proximal, 15, 16*f*, 218-219, 219*f*
Túbulo y conducto recolectores, 219*f*, 220
TUDORZA PRESSAIR. *Véase Aclidinio*
TUDORZA. *Véase Aclidinio*
TXA2. *Véase* Tromboxano A_2 (TXA_2)
TYBOST. *Véase Cobicistat*
TYGACIL. *Véase Tigeciclina*
TYLENOL. *Véase Acetaminofén*
TYMLOS. *Véase Abaloparatida*
TYSABRI. *Véase Natalizumab*
TYVASO. *Véase Treprostinilo*
TZD. *Véase* Tiazolidinedionas (TZD)

U

UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), y metabolismo de fármacos antiepilépticos, 153
Úlcera péptica, enfermedad, fármacos usados para tratar, **540-545**, 540*f*
Ulcerativa, colitis. *Véase* Colitis ulcerativa
Ulipristal, 334
Ulipristal, acetato, 326*f*
ULORIC. *Véase Febuxostat*
ULTANE. *Véase Sevoflurano*
ULTIVA. *Véase Remifentanilo*
ULTRAM. *Véase Tramadol Umeclidinio,* 528*f*
UNASYN. *Véase Sulbactam + ampicilina*
Unidad motora, 42-43
Unión neuromuscular. *Véase* Neuromuscular, unión
Unión, receptor farmacológico, 23, 23*f*
Unión(es) estrecha(s), 9-10, 10*f*
UNIPHYL. *Véase Teofilina*
UNISOM SLEEPTABS. *Véase Doxilamina*
URECHOLINE. *Véase Betanecol*
UREX. *Véase Metenamina*
Urgencia hipertensiva, 215
Uricosúricos, agentes, 523
Urofolitropina, 301*f*, 305

Urogenital, vías, atrofia posmenopáusica, tratamiento con estrógenos para, 328*f*
Urológicos, trastornos, fármacos usados para tratar, **557-563**
UROXATRAL. *Véase Alfuzosina*
Ustekinumab, 552*f*, 553-554, 577*f*, 579

V

VABOMERE. *Véase Vaborbactam + meropenem*
Vaborbactam + meropenem, 368*f*-369*f*
Vaciado gástrico, fármacos que afectan, 7
VAGIFEM. *Véase Estradiol (vaginal)*
VAGISTAT-1. *Véase Tioconazol*
Vago, nervio, 40, 42
Valaciclovir, 436*f*
VALCYTE. *Véase Valganciclovir*
Valganciclovir, 436*f*
VALIUM. *Véase Diazepam Valproato,* 156
Valproico, ácido, 128*f*, 152*f*, **156**
Valsartán, 203*f*, 231*f*
acciones, 239
  efectos adversos, 240
  farmacocinética, 239-240
  uso terapéutico, 239
VALTREX. *Véase Valaciclovir*
VANCOCIN. *Véase Vancomicina*
Vancomicina, 356, 368*f*-369*f*, 378, 378*f*, 380*f*
Vanillilmandélico, ácido, 80
VANTAS. *Véase Histrelina*
Vardenafilo, 557-559, 557*f*
Vareniclina, 194*f*, **197**
Varicela zóster, virus (VZV), 442
VARUBI. *Véase Rolapitant*
VASCEPA. *Véase Icosapentetilo*
Vasoconstricción
  norepinefina y, 81, 81*f*
  regulación, 77, 77*f*
Vasodilatación, regulación, 77, 77*f*
Vasodilatadores, 214-215
  directos, 231*f*
Vasodilatadores y venodilatadores, para insuficiencia cardiaca, 241
Vasomotor, 328*f*
Vasopresina, 301*f*, **306**, 306*f*. *Véase también*
  Antidiurética, hormona
VASOSTRICT. *Véase Vasopresina*
VASOTEC. *Véase Enalaprilo*
Véase Filgrastim
VEB. *Véase* Epstein-Barr, virus (VEB)
Vecuronio, 62*f*, 68, 68*f*
Vedolizumab, 552*f*, 554
VELCADE. *Véase Bortezomib*
VELETRI. *Véase Epoprostenol*
Velpatasvir, 436*f*
VEMLIDY. *Véase Tenofovir alafenamida*
Venlafaxina, 128*f*, 136*f*, **131**
VENOFER. *Véase Hierro*

Ventana terapéutica, 18-19
VENTAVIS. *Véase Iloprost*
VENTOLIN. *Véase Albuterol*
VENTOLIN HFA. *Véase Albuterol*
Verapamilo, 203*f*, 212-213, 248*f*, **256**, 259*f*, 262-263, 561
VERELAN. *Véase Verapamilo*
VESICARE. *Véase Solifenacina*
Vestibular, disfunción, 387
VFEND. *Véase Voriconazol*
VHS. *Véase* Virus herpes simplex (VHS)
VIAGRA. *Véase Sildenafilo*
Vías de administración de fármacos, 1-4, 5*f*
Vías urinarias, antisépticos/antimicrobianos, 400*f*, **409-410**
VIBATIV. *Véase Telavancina*
VIBERZI. *Véase Eluxadolina*
VIBRAMYCIN. *Véase Doxiciclina*
VICODÍN. *Véase Hidrocodona*
VICTOZA. *Véase Liraglutida*
Vida media, 2
  definición, 11, 11*f*
  volumen de distribución y, 10-11
  y depuración, 12, 16
  y tiempo requerido para alcanzar una concentración farmacológica plasmática en estado estable, 17-18, 17*f*
VIDAZA. *Véase Azacitidina*
VIDEX. *Véase Didanosina*
VIEKIRA. *Véase Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir*
Vigabatrina, 148*f*, 152*f*, **157**
VIGAMOX. *Véase Moxifloxacina*
VIIBRYD. *Véase Vilazodona*
Vilanterol, 528*f*
Vilazodona, 128*f*, **132**, 136*f*
VIMPAT. *Véase Lacosamida*
Vinblastina, 454*f*, **468-469**
VINCASAR PFS. *Véase Vincristina*
Vincristina, 454*f*, **468-469**
Vinorelbina, 454*f*, 468
VIRACEPT. *Véase Nelfinavir*
VIRAMUNE. *Véase Nevirapina*
VIRAZOLE. *Véase Ribavirina*
VIREAD. *Véase Tenofovir disoproxil fumarato*
VIROPTIC. *Véase Trifluridina*
VISTARIL. *Véase Hidroxicina*
Vitamina B_{12} (cianocobalamina), endocitosis, 6
Vitamina D, análogos, **581**
Vitamina K, antagonistas, **279-280**. *Véase también Warfarina*
Vitamina K1 (fitonadiona), 268*f*, 283*f*, 284
VIVACTIL. *Véase Protriptilina*
VIVARIN. *Véase Cafeína*
VIVELLE. *Véase Estradiol (transdérmico)*
VIVITROL. *Véase Naltrexona*
VOGELXO. *Véase Testosterona (tópica)*
VOLTAREN. *Véase Diclofenaco*
Volumen aparente de distribución, 10 y dosis de fármaco, 19, 20*f*
Volumen de distribución (V_d), 10-11, 11*f*
  aparente, 10

determinación, 11
y vida media farmacológica, 11
Vómito. *Véase también* Emesis
disparadores, 545
inducido por *cotrimoxazol*, 409
inducido por fluoroquinolonas, 402-403
morfina y, 182
Voriconazol, 423*f*, 428*f*, **428**, 429*f*
Vortioxetina, 128*f*, 132, 136*f*
VOSEVI. *Véase Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*
Voxilaprevir, 436*f*
VRAYLAR. *Véase Caripracina*
VYVANSE. *Véase Lisdexamfetamina*

W

Warfarina, 268*f*, **279-280**, 542
efectos adversos, 280
farmacocinética, 280, 280*f*
índice terapéutico para, 33, 33*f*
interacciones farmacológicas con, 14
mecanismo de acción, 279-280, 279*f*
metabolismo, 14
usos terapéuticos, 280
WELCHOL. *Véase Colesevelam*
WELLBUTRIN. *Véase Bupropión*
WINTERGREEN, ACEITE. *Véase Metilsalicilato*
Wolff-Chaikoff, efecto, 308
Wuchereria bancrofti, 619

X

XADAGO. *Véase Safinamida*
XALATAN. *Véase Latanoprost*
XANAX. *Véase Alprazolam*
Xantina oxidasa, inhibidores, 523-525
XARELTO. *Véase Rivaroxabán*
XELJANZ. *Véase Tofacitinib*
XELODA. *Véase Capecitabina*
XENICAL. *Véase Orlistat*
Xerostomía, 64
XIFAXAN. *Véase Rifaximina*
XOLAIR. *Véase Omalizumab*
XOLEGEL. *Véase Ketoconazol*
XOPENEX. *Véase Levalbuterol*
XTANDI. *Véase Enzalutamida*
XULANE. *Véase Norelgestromina (transdérmica)*
XYLOCAINE. *Véase Lidocaína*
XYZAL. *Véase Levocetiricina*

Y

YASMIN. *Véase Drospirenona*
YAZ. *Véase Drospirenona*
YOCON. *Véase Yohimbina*
Yodo y *yoduro de potasio,* 301*f*

Yodo, usos terapéuticos, 308
Yodoquinol, 604, 605, **606**
YODOXIN. *Véase Yodoquinol Yohimbina,* 91*f*, **93**

Z

ZADITOR. *Véase Ketotifeno*
Zafirlukast, 528*f*, 531
Zaleplón, 116*f*, **123**
Zanamivir, 436-437, 436*f*
ZARONTIN. *Véase Etosuximida*
ZAROXOLYN. *Véase Metolazona*
ZARXIO. *Véase Filgrastim*
ZDQ. *Véase* Zona disparadora quimiorreceptora (ZDQ)
ZELAPAR. *Véase Selegilina*
ZEMBRACE. *Véase Sumatriptán*
ZENZEDI. *Véase Dextroanfetamina*
ZEPATIER. *Véase Elbasvir/grazoprevir*
ZERBAXA. *Véase Tazobactam + ceftolozano*
ZERIT. *Véase Estavudina*
ZESTRIL. *Véase Lisinoprilo*
ZETIA. *Véase Ezetimiba*
ZETONNA. *Véase Ciclesonida*
ZIAGEN. *Véase Abacavir*
Zidovudina, 436*f*, 445-446
Zidovudina + lamivudina + abacavir, 436*f*
Zileutón, 528*f*, 531
ZINACEF. *Véase Cefuroxima*
ZINBRYTA. *Véase Daclizumab*
ZIOPTAN. *Véase Tafluprost*
Ziprasidona, 139*f*, 145*f*
ZITHROMAX. *Véase Azitromicina*
ZOCOR. *Véase Simvastatina*
ZOFRAN. *Véase Ondansetrón*
ZOHYDRO ER. *Véase Hidrocodona*
ZOLADEX. *Véase Goserelina*
Zoledrónico, ácido, 348*f*, 349, 350*f*
Zollinger-Ellison, síndrome, fármacos usados para tratar, 543
Zolmitriptán, 500-501, 500*f*
ZOLOFT. *Véase Sertralina*
Zolpidem, 116*f*, **123**
  dosificación y administración, 16
ZOLPIMIST. *Véase Zolpidem*
ZOMETA. *Véase Zoledrónico, ácido*
ZOMIG. *Véase Zolmitriptán*
Zona disparadora quimiorreceptora (ZDQ), 546-547
Zona glomerular, 340
ZONEGRAN. *Véase Zonisamida*
Zonisamida, 148*f*, 152*f*, **157**
ZORTRESS. *Véase Everolimús*
ZOSYN. *Véase Tazobactam + piperacilina*
ZOVIRAX. *Véase Aciclovir*
ZYBAN. *Véase Bupropión*
ZYFLO CR. *Véase Zileutón*
ZYLOPRIM. *Véase Alopurinol*

ZYPREXA. *Véase Olanzapina*
ZYRTEC. *Véase Cetirizina*
ZYVOX. *Véase Linezolida*

Créditos de figuras

Figura 1-21. Modificada de H. P. Range y M. M. Dale. Pharmacology. Churchill Livingstone (1987).

Figura 1-23. Modificada de la figura 6-3, Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Philadelphia, PA, Saunders (2007).

Figura 3-3. Reimpresa de B. J. Cohen y K. L. Hull. Memmler's Structure and Function of the Human Body, 11th ed. Philadelphia, PA, Wolters Kluwer (2016), con autorización.

Figura 6-9. Modificada de M. J. Allwood, A. F. Cobbold, y J. Ginsburg. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropyl-noradrenaline and dopamine. Br. Med. Bull. 19: 132 (1963).

Figura 6-11. Modificada de M. J. Allwood, A. F. Cobbold, y J. Ginsburg. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropyl-noradrenaline and dopamine. Br. Med. Bull. 19: 132 (1963).

Figura 8-13. Modificada de R. Young. Update on Parkinson's disease. Am. Fam. Physician 59: 2155 (1999).

Figura 9-5. Modificada de A. Kales. Excertpa Medical Congress Series 899: 149 (1989).

Figura 9-6. A partir de datos de E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, y J. S. Giouzepas. Drug Invest. 4: 316 (1992).

Figura 12-9. De Science Source, New York, NY.

Figura 12-10. Modificada de K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N. Engl. J. Med. 360: 1597 (2009).

Figura 14-11. Modificada de T. R. Kosten y P. G. O'Connor. Management of drug and alcohol withdrawal. N. Engl. J. Med. 348: 1786 (2003).

Figura 15-4. Modificada de N. L. Benowitz. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N. Engl. J. Med. 319: 1318 (1988).

Figura 15-5. Modificada de B. J. Materson. Drug Ther. 157 (1985).

Figura 18-6. Modificada de J. B. King, A. P. Bress, A. D. Reese, M. A. Munger. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacotherapy 35: 823 (2015).

Figura 18-7. Modificada de P. Deedwania. Selective and specific inhibition of If with ivabradine for the treatment of coronary artery disease or heart failure. Drugs. 73: 1569 (2013).

Figura 18-10. Modificada de M. Jessup y S. Brozena. N. Engl. J. Med. 348: 2007 (2003).

Figura 18-11. Modificada de C. W. Yancy, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 136: 1 (2017).

Figura 19-3. Modificada de J. A. Beven y J. H. Thompson. Essentials of Pharmacology. Philadelphia, PA, Harper and Row (1983).

Figura 22-6. Datos de M. K. S. Leow, C. L. Addy, y C. S. Mantzoros. Clinical review 159: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 1961 (2003).

Figura 22-7. Datos de D. J. Schneider, P. B. Tracy, y B. E. Sobel. Hosp. Pract. 107 (1998).

Figura 23-2. Modificada de B. G. Katzung. Basic and Clinical Pharmacology. Appleton and Lange (1987).

Figura 23-6. De R. R. Preston y T. E. Wilson. Lippincott Illustrated Reviews: Physiology. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins (2013).

Figura 23-11. Modificada de K. Okamura, H. Ikenoue, y A. Shiroozu. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 719 (1987).

Figura 24-5. Modificada de M. C. Riddle. Postgrad. Med. 92: 89 (1992).

Figura 24-7. Modificada de I. R. Hirsch. Insulin analogues. N. Engl. J. Med. 352: 174 (2005).

Figura 24-9. Datos de O. B. Crofford. Diabetes control and complications. Annu. Rev. Med. 46: 267 (1995).

Figura 25-9. Datos de the Guttmacher Institute. Contraceptive use in the United States. Disponible en https://www.guttmacher.org/fact-sheet/contraceptive-use-united-states.

Figura 26-7. Datos de K. G. Saag, R. Koehnke, y J. R. Caldwell, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am. J. Med. 96: 115 (1994).

Figura 32-4. Datos de D. A. Evans, K. A. Maley, y V. A. McRusick. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br. Med. J. 2: 485 (1960).

Figura 32-5. Datos de P. J. Neuvonen, K. T. Kivisto, y P. Lehto. Clin. Pharm. Ther. 50: 499 (1991).

Figura 32-12. Modificada de Y. Nivoix, D. Leveque, y R. Herbrecht, et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. Clin. Pharmacokinet. 47: 779 (2008).

Figura 34-5. Datos de Surveillance for Viral Hepatitis—United States 2015. Disponible en https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/commentary.htm

Figura 34-14. Datos de H. H. Balfour. Antiviral drugs. N. Engl. J. Med. 340: 1255 (1999).

Figura 35-4. Reimpreso de Dr. Thomas George, MD, con autorización.

Figura 35-6. Modificada de N. Kartner y V. Ling. Multidrug resistance in cancer. Sci. Am. (1989).

Figura 37-9. Datos de D. D. Dubose, A. C. Cutlip, y W. D. Cutlip. Migraines and other headaches: an approach to diagnosis and classification. Am. Fam. Physician 51: 1498 (1995).

Figura 38-15. Datos de T. D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96: 7563 (1999).

Figura 40-2. Modificada de D. R. Cave. Therapeutic approaches to recurrent peptic ulcer disease. Hosp. Pract. 27(9A): 33–49, 199 (1992). Con autorización de Taylor & Francis Ltd, www.tandfonline.com.

Figura 40-5. Modificada con autorización de F. E. Silverstein, D. Y. Graham, y J. R. Senior. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 123: 241 (1995).

Figura 40-6. Datos de S. M. Grunberg y P. J. Hesketh. Control of chemotherapy-induced emesis. N. Engl. J. Med. 329: 1790 (1993).

Figura 40-7. Modificada de F. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 123: 241 (1995).

Figura 40-8. Datos de S. Bilgrami y B. G. Fallon. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Easing patients' fear and discomfort with effective antiemetic regimens. Postgrad. Med. 94: 55 (1993).

Figura 43-6. Reimpreso de S. Jensen. Pocket Guide for Nursing Health Assessment: A Best Practice Approach, 2nd ed. Philadelphia, PA, Wolters Kluwer (2015), con autorización.

Figura 44-5. Reimpreso de B. H. Rumack. Acetaminophen overdose in children and adolescents. Pediatr. Clin. North Am. 33: 691 (1986), con autorización.

Figura 44-9. De los Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en http://wonder.cdc.gov/, con autorización.

Figura 45-13. De los Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System, mortality. CDC WONDER. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC (2016). Disponible en https://wonder.cdc.gov/.

Índice

Title Page 2
Copyright 3
En memoria 5
Autores colaboradores 6
Revisores 14
Tabla de contenido 15
UNIDAD 1: Principios de la farmacoterapia 19
Capítulo 1: Farmacocinética 19
Capítulo 2: Interacciones fármaco-receptor y farmacodinamia 65
UNIDAD II: Fármacos que afectan el sistema nervioso autónomo 91
Capítulo 3: El sistema nervioso autónomo 91
Capítulo 4: Agonistas colinérgicos 110
Capítulo 5: Antagonistas colinérgicos 132
Capítulo 6: Agonistas adrenérgicos 154
Capítulo 7: Antagonistas adrenérgicos 188
UNIDAD III: Fármacos que afectan el sistema nervioso central 209
Capítulo 8: Fármacos para enfermedades neurodegenerativas 209
Capítulo 9: Fármacos ansiolíticos e hipnóticos 236
Capítulo 10: Antidepresivos 259
Capítulo 11: Fármacos antipsicóticos 283
Capítulo 12: Fármacos para la epilepsia 300
Capítulo 13: Anestésicos 323
Capítulo 14: Opioides 352
Capítulo 15: Estimulantes del sistema nervioso central 377
UNIDAD IV: Fármacos que afectan el sistema cardiovascular 392
Capítulo 16: Antihipertensivos 392
Capítulo 17: Diuréticos 420
Capítulo 18: Fármacos para la insuficiencia cardiaca 440
Capítulo 19: Antiarrítmicos 463
Capítulo 20: Fármacos antianginosos 486
Capítulo 21: Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios 498
Capítulo 22: Fármacos para hiperlipidemia 531
UNIDAD V: Fármacos que afectan el sistema endocrino 550

Capítulo 23: Hipófisis y tiroides 550
Capítulo 24: Fármacos para diabetes 568
Capítulo 25: Estrógenos y andrógenos 596
Capítulo 26: Hormonas suprarrenales 620
Capítulo 27: Fármacos que afectan el metabolismo óseo 635
UNIDAD VI: Fármacos quimioterapéuticos 644
Capítulo 28: Principios del tratamiento antimicrobiano 644
Capítulo 29: Inhibidores de la pared celular 666
Capítulo 30: Inhibidores de la síntesis de proteínas 695
Capítulo 31: Quinolonas, antagonistas del ácido fólico y antisépticos de vías urinarias 721
Capítulo 32: Fármacos antimicobacterianos 743
Capítulo 33: Fármacos antimicóticos 759
Capítulo 34: Fármacos antivirales 780
Capítulo 35: Fármacos anticancerosos 818
Capítulo 36: Inmunosupresores 869
UNIDAD VII: Temas especiales en farmacología 882
Capítulo 37: Histamina y serotonina 882
Capítulo 38: Agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos 902
Capítulo 39: Fármacos para trastornos del aparato respiratorio 933
Capítulo 40: Fármacos gastrointestinales y antieméticos 949
Capítulo 41: Fármacos para trastornos urológicos 979
Capítulo 42: Fármacos para anemia 991
Capítulo 43: Fármacos para trastornos dermatológicos 1002
Capítulo 44: Toxicología clínica 1018
Capítulo 45: Sustancias de abuso 1037
Capítulo 46: Fármacos antiprotozoarios 1057
Capítulo 47: Fármacos antihelmínticos 1081
Índice alfabético de materias 1091
Créditos de figuras 1183